



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE FARMÁCIA,
ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E A PREVALÊNCIA DE REAÇÃO ADVERSA
A MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO DE
HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

LIVIA MARIA PORTO MOREIRA

FORTALEZA - CE

2021

LIVIA MARIA PORTO MOREIRA

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E A PREVALÊNCIA DE REAÇÃO
ADVERSA A MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
ADULTO DE HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

FORTALEZA - CE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M837u Moreira, Livia Maria Porto.
Uso de medicamentos off-label e a prevalência de reação adversa a medicamentos em unidade de terapia intensiva adulto de hospital público brasileiro / Livia Maria Porto Moreira. – 2021.
65 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

1. Uso Off-label. 2. Terapia Intensiva. 3. Reação Adversa a Medicamentos. 4. Adulto. I.

Título.

CDD 615

LIVIA MARIA PORTO MOREIRA

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E A PREVALÊNCIA DE REAÇÃO
ADVERSA A MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
ADULTO DE HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Arnaldo Aires Peixoto Junior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra Eudiana Vale Francelino
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

A Deus.

Meus pais, meus irmãos e amigos.

AGRADECIMENTOS

Ao autor e consumidor da vida, Jesus Cristo; a Ele seja toda honra, toda glória.

Nesta nova e importante etapa da minha vida não podia deixar de agradecer a todos aqueles, que de uma forma ou de outra, contribuíram para que os meus objetivos fossem atingidos. Quero começar por agradecer à minha orientadora, Marta Maria de França Fonteles, por toda a disponibilidade e empenho. Pelo gosto e dedicação à profissão tão patentes em cada ensinamento.

Um agradecimento especial aos meus pais e irmão, pela força e confiança que me deram ao longo de toda a minha vida académica e que são os pilares da minha vida desde sempre, agradeço todo o amor e dedicação. Obrigada por tudo.

À meu noivo Ricardo César, pelo apoio e firme suporte nos desafios que escolhi enfrentar.

À amiga Elana Chaves por ter sido essencial neste meu percurso, pela amizade, apoio e cumplicidade. Pela pessoa maravilhosa que é.

Ao amigo Vicente Souza, pela assessoria estatística prestada.

Aos professores participantes da banca examinadora, Arnaldo Aires, Eudiana Vale, Paulo Arrais, Nirla Romero e Ângela Ponciano, pelo tempo, pelas colaborações e sugestões.

Aos colegas do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial ao José Martins de Alcântara Neto e Marjore Moreira Guedes, pelo apoio e incentivo para concretização desse sonho.

Grata a todos vós... Esta conquista é tanto minha quanto vossa.

RESUMO

Introdução: O uso de medicamentos *off-label* é uma prática de prescrição diferente da descrição contida na bula, diante da elevada frequência de uso desses medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), se faz necessário monitorar a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) relacionadas a prescrição destes medicamentos. Este estudo objetiva identificar o uso de medicamentos *off-label* e a ocorrência de RAM em pacientes internados em UTI adulto, no período de março a agosto/2018. Metodologia: Variáveis como idade, sexo e medicamentos prescritos foram coletadas. Quanto à categorização do uso de medicamentos *off-label*, utilizou-se a indicação terapêutica, posologia, via de administração, tipo e volume do diluente e tempo de administração. Os medicamentos foram classificados em: *label*, *off-label* e não licenciados. Sendo os dois últimos avaliados através das bases de dados disponíveis no Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e MICROMEDEX 2.0. O perfil farmacoterapêutico foi determinado segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), descrevendo-se os Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP). Quanto ao desenvolvimento de RAM, a avaliação foi conforme o algoritmo de NARANJO, em que os medicamentos suspeitos de RAM foram dicotomizados para *label* e *off-label*. Resultados: um total de 100 pacientes foi incluído. A maioria do sexo masculino (n=51; 51%) e média de idade 56,72 anos e Desvio Padrão (DP: 17,48) anos. A prevalência do uso *off-label* foi de 73,0%, sendo 73,9% desses medicamentos prescritos após a admissão à UTI. Em relação à categoria do uso *off-label* 23,6% foram devido ao volume do diluente. A classe dos predominantes foi antimicrobianos de uso sistêmico (16,8%). Ainda, os MPP representaram 68,7% dos medicamentos de modo *off-label*. Foram registrados 26 pacientes com suspeita de RAM, sendo identificadas 60 suspeitas de RAM, dessas, 85,0% foram resultantes do uso de medicamentos *off-label*. As reações mais prevalentes foram classificadas como provável (n= 49; 81,7%). A diarreia foi o desfecho mais frequente. Houve associação significativa entre o uso de medicamentos *off-label* e prescrições de MPP com ocorrência de RAM ($p < 0,05$). Conclusão: Os achados demonstraram que a ocorrência de RAM foi mais prevalente em pacientes que tiveram um número maior de medicamentos *off-label* e prescrições de MPP. A prevenção de RAM é importante para a segurança do paciente e deve estar na vanguarda de práticas seguras de medicação.

Palavras-chave: Reação Adversa a Medicamentos; Uso *Off-label*; Adulto, Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Introduction: The use of off-label drugs is a prescribing practice different from the description contained in package inserts. In view of the high frequency of use of these drugs in the Intensive Care Unit (ICU), it is necessary to monitor the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) related to these drugs. **Objective:** To identify the use of off-label drugs and the occurrence of ADRs in patients admitted to an adult ICU from March to August / 2018. **Methodology:** Variables such as age, sex and prescribed drugs were collected. Regarding the categorization of the use of off-label drugs, therapeutic indication, dosage, route of administration, type and volume of the diluent and time of administration were used. Drugs were classified as: label, off-label or unlicensed, the last two being defined using the databases available in the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and MICROMEDEX 2.0. The pharmacotherapeutic profile was determined according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Potentially Hazardous Drugs (PHD) have been described. As for the development of ADR, the evaluation was according to the NARANJO algorithm, in which the suspected ADR drugs were dichotomized for label and off-label. **Results:** A total of 100 patients were included, the majority being male (n = 51; 51%) and with mean age of 56.72 years (SD: 17.48) years. The prevalence of off-label use was 73.0%, with 73.9% of these drugs being prescribed after admission to the ICU. Regarding the category of off-label use, 23.6% of uses were due to the volume of the diluent. The predominant drug class was systemic antimicrobials (16.8%). PHDs represented 68.7% of off-label drugs. 26 patients with suspected ADRs were registered, accounting 60 suspected ADRs. Of these, 85.0% resulted from off-label drug use. The most prevalent reactions were classified as probable (n = 49; 81.7%). Diarrhea was the most frequent outcome. There were significant associations between the use of off-label drugs and PHD prescriptions and occurrence of ADR (p <0.05). **Conclusion:** The findings showed that the occurrence of ADR was more prevalent in patients who had a higher number of off-label medications and PHD prescriptions. Prevention of ADRs is important for patient safety and must be at the forefront of safe medication practices.

Keywords: Adverse Drug Reaction; Off-label Drug Use; Adult, Intensive Care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxo metodológico de inclusão dos pacientes, coleta e análise dos dados.....	28
Figura 2 – Fluxo metodológico de inclusão dos pacientes na avaliação da reação adversa a medicamentos	29
Figura 3 – Fluxo metodológico de indicadores gerais dos medicamentos prescritos.....	35
Figura 4 – Porcentagem de medicamentos prescritos iniciados antes e após a admissão do paciente.....	36
Figura 5 – Classificação dos medicamentos prescritos quanto à adequação às recomendações da bula pelas categorias indicação, posologia, via de administração, tipo de e volume do diluente e tempo de administração.....	38
Figura 6 – Distribuição dos medicamentos prescritos de uso <i>off-label</i> por classificação terapêutica ATC.....	39
Figura 7 – Distribuição da prevalência dos medicamentos prescritos de uso <i>off-label</i>	40
Figura 8 – Distribuição da prevalência dos medicamentos de uso <i>off-label</i> em relação a reação adversa a medicamentos.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação e descrição resumida das reações adversas a medicamentos.....	30
Quadro 2 – Algoritmo de Naranjo	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes.....	34
Tabela 2 – Prevalência e razão de prevalência bruta da utilização de pelo menos um medicamento <i>off-label</i> , segundo aspectos demográficos, escores de gravidade (APACHE II e SOFA).....	37
Tabela 3 – Comparação das características dos pacientes e dos medicamentos de uso <i>off-label</i> entre aqueles com e sem reação adversa a medicamentos.....	41
Tabela 4 – Distribuição dos medicamentos prescritos de uso <i>off-label</i> por classificação terapêutica ATC em pacientes que desenvolveram reação adversa a medicamentos	42
Tabela 5 – Descrição das reações adversas a medicamentos classificadas na população estudada.....	44
Tabela 6 – Comparação dos medicamentos recebidos pelos pacientes entre aqueles com e sem reação adversa a medicamentos	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>
CEFACE	Centro de Farmacovigilância do Ceará
DP	Desvio Padrão
et al.	e outros
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
ISMP	Instituto para a Prática de Medicação Segura
MPP	Medicamento Potencialmente Perigoso
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USA	<i>United States of America</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIGIHOSP	Sistema eletrônico de vigilância hospitalar para notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 – Objetivo geral	19
2.2 – Objetivos específicos	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 – Conceito e âmbito de utilização do uso <i>off-label</i>	19
3.2 – O uso de medicamentos <i>off-label</i>	20
3.3 – Prevalência do uso de medicamentos <i>off-label</i>	21
3.4 – O uso de medicamentos <i>off-label</i> em pacientes adultos críticos	22
3.5 – Associação de medicamentos <i>off-label</i> e a ocorrência de reação adversa a medicamentos	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 – Tipo de Pesquisa	25
4.2 – Local de Estudo	25
4.3 – Critérios de Inclusão e Exclusão	25
4.4 – Delineamento do Estudo	26
4.4.1 Caracterização da população	26
4.4.2 Avaliação do uso de medicamentos <i>off-label</i>	26
4.4.3 Avaliação da reação adversa a medicamento (RAM)	28
4.5 – Aspectos Éticos	31
4.6 – Análise Estatística	32
5 RESULTADOS	33
5.1 – Caracterização da população	33
5.2 – Prevalência de medicamentos de uso <i>off-label</i> e fatores associados	35
5.3 – Categorias dos medicamentos de uso <i>off-label</i>	37
5.4 – Prevalência de reação adversa a medicamentos associado ao uso <i>off-label</i>	40
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO	51
8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	51
9 APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DESENVOLVIDO DO ESTUDO PARA COLETA DE DADOS DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICOS,	

CLÍNICOS E MEDICAMENTOS PRESCRITOS.....	58
10 ANEXO 1 – FICHA ELABORADA PELO HOSPITAL PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS E DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (PARTE 1)	59
11 ANEXO 2 – FICHA ELABORADA PELO HOSPITAL PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS E DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (PARTE 2)	60
12 ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL	61
13 ANEXO 4 – DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO	65

1 INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos *off-label* é uma prática de prescrição diferente daquela autorizada pelo órgão regulatório de registro medicamentos de um país e da descrição contida na bula. A utilização desses medicamentos implica várias questões de segurança, clínicas, éticas e legais. Em alguns países, o uso de medicamentos *off-label* é muito comum, seja no ambiente hospitalar ou ambulatorial (SMITHBURGER *et al.*, 2015).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde, que tem como uma de suas competências a responsabilidade pela autorização do registro de medicamentos e da sua comercialização no território nacional. Esses medicamentos aprovados são denominados como *label* (ANVISA, 2005). A regulação de registro de medicamentos nos Estados Unidos da América se dá através da Agência Reguladora de Controle de Medicamentos e Alimentos, *Food and Drug Administration* (FDA).

Entretanto, a ANVISA ou FDA, não regulamentam a prática médica ou como esses medicamentos são prescritos, além de não fornecer orientações sobre essa prática de prescrição. Contudo esse processo não impede que o medicamento seja prescrito de modo *off-label* (NOBRE, 2013; SMITHBURGER *et al.*, 2015).

Esse tipo de uso engloba várias situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas, indicações e posologias não usuais, administração do medicamento por via diferente da preconizada, administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O uso de medicamentos *off-label* pode ser garantido com base em evidências clínicas publicadas que apoiam seu uso em cenários clínicos, onde o benefício teórico supera os riscos potenciais (SMITHBURGER *et al.*, 2015). Com isso, esse uso deve ser fundamentado através da literatura científica, dentro de padrões e normas de prescrição que se considerem razoáveis e modernas, em relação à bibliografia pertinente e às práticas atualizadas de prescrição e utilização de fármacos (OPAS, 2011).

Na ausência de evidência qualificada para o uso de medicamento *off-label* e da existência de uma pesquisa formal, esse uso *off-label* geralmente não é recomendado. A não aprovação do uso de um medicamento não indica que ele é ineficaz, contra-

indicado ou reprovado, porém pode significar que não há evidências suficientes para a aprovação (CUZZOLIN, 2006). O uso de medicamentos *off-label* é justificado, por outro lado, quando houver estudos comparativos mostrando uma vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Todavia, esse tipo de uso de medicamento pode representar a melhor opção disponível para um paciente ou padrão de atendimento, sendo uma estratégia terapêutica comum do corpo clínico. Através desse uso, muitos pacientes podem acessar recursos inovadores e novos medicamentos potencialmente úteis ou até medicamentos mais antigos com novas indicações, doses ou via de administração com base em recentes evidências. Em grupos específicos de pacientes, como os pediátricos, oncológicos, psiquiátricos, em cuidados paliativos e em cuidados críticos, o uso de medicamentos *off-label* é prevalente e pode ser a única opção de tratamento (STAFFORD, 2008; LAT *et al.*, 2011).

Na literatura científica, a abordagem deste tema é, predominantemente, originária de instituições localizadas em países desenvolvidos. No Brasil, essas pesquisas são bem menos frequentes e poucas são as que analisam a prevalência do uso desses medicamentos em unidades de terapia intensiva (CARVALHO *et al.*, 2003). Devido à gravidade da doença e os numerosos medicamentos que os pacientes fazem uso durante a internação hospitalar na unidade de terapia intensiva (UTI) gera preocupações relacionadas à segurança desses medicamentos prescritos (SEYNAEVE *et al.*, 2011; KANE-GILL *et al.*, 2012).

Um estudo randomizado e multicêntrico Lat *et al.*, (2011) evidenciou que as taxas de uso de medicamentos *off-label* na população criticamente doente e com um baixo nível de evidência é fraca recomendação de uso foi de 48,3% e 43,5%, respectivamente. Contudo, as agências reguladoras federais não fornecem orientações para práticas apropriadas de prescrição de uso de medicamentos *off-label* e a falta de evidências em apoiar essa prática de prescrição levanta preocupações significativas sobre a segurança do risco adicional de reações adversas a medicamentos (RAM) (KANE-GILL *et al.*, 2010).

Conforme define a Organização Mundial da Saúde (OMS), a RAM é “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças”. No conceito de RAM, pode-se observar a existência de uma relação causal entre o uso do medicamento e a ocorrência do problema (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL

DE SAÚDE, 2002).

As RAM estão entre as principais causas de morbidade no meio hospitalar, causam um aumento significativo dos custos dos cuidados em saúde (devido ao prolongamento na permanência hospitalar) e podem ser confundidas com outras enfermidades, além de reduzirem a confiança do paciente no sistema de saúde (PATEL *et al.*, 2007; ALOMAR, 2014; MODESTO *et al.*, 2016). Muitos são os fatores associados a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de uma RAM e eles podem estar relacionados com o paciente (ex.: idade, a gravidade da doença, comorbidades) e/ou com o medicamento (ex: número de medicamentos em uso, dose, via de administração, diluição e etc) (LOBO *et al.*, 2013).

Entretanto, são escassos os estudos na literatura científica que avaliam o uso de medicamentos *off-label* com o desenvolvimento de RAM em pacientes adultos críticos (SMITHBURGER *et al.*, 2015). Diante da elevada frequência do uso de medicamentos *off-label* na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e a prescrição de medicamentos *off-label* é um fator de risco para RAM, se faz necessário avaliar o impacto desta prática sobre a segurança do paciente (BELLIS *et al.*, 2013). Portanto, é preciso que novos estudos sejam realizados. Desse modo, este estudo objetivou determinar a prevalência do uso de medicamentos *off-label* em adultos hospitalizados na UTI e a ocorrência de RAM em uma população de pacientes críticos.

2 OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

Avaliar a prevalência do uso de medicamentos *off-label* e a ocorrência de RAM em pacientes internados em UTI adulto de hospital de ensino, contemplando aspectos de interfaces e fatores associados.

2.2 – Objetivos específicos

- Delinear as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes do estudo, observando variáveis como idade, sexo, origem de internação, especialidade médica, motivo de admissão, comorbidades, escore de gravidade APACHE II (Sistema de pontuação de mortalidade estimada) e SOFA (Sequencial - Orgânica - Falência – Avaliação), tempo de internação, desfecho hospitalar e medicamentos prescritos;
- Categorizar os medicamentos de uso *off-label* quanto à: indicação terapêutica, posologia (frequência e dose), via de administração, tipo de diluente, volume do diluente e tempo de administração (para medicamentos intravenosos);
- Determinar a prevalência do uso de medicamentos *off-label* na UTI e suas características;
- Classificar os medicamentos segundo *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), identificando os Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP), incluindo o uso *off-label*;
- Identificar a prevalência de RAM, assim como analisar o uso de medicamentos *off-label* e sua relação com o aparecimento de RAM.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito e âmbito de utilização do uso *off-label*

No Brasil, o registro de medicamentos é ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde – a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dentre as competências deste órgão, conforme se depreende da Lei nº 9.782/99, está a de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre os quais medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias (BRASIL, 1999).

Cada medicamento registrado no Brasil recebe a aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais precisam ser comprovadas por meio da apresentação de estudos clínicos robustos e confiáveis. A regra, portanto, da prescrição de medicamentos conforme a bula é ser *label*, o que significa que devem seguir as orientações em relação às indicações e condições de uso constantes do respectivo registro da bula medicamentosa, sendo suportados por ensaios clínicos direcionados para a comprovação de segurança, eficácia e qualidade do produto. Assim, quando um medicamento não é usado de acordo com a bula, é portanto, utilizado em indicações terapêuticas ou formas de utilização e administração diferente das aprovadas pela entidade reguladora, estamos perante um uso *off-label* (DAL PAN, 2009; GHINEA, *et al.*, 2017).

O termo *off-label* significa “fora do rótulo”, refere-se à prescrição e a administração de medicamentos de modo diferente do descrito na bula com relação à faixa etária do paciente, posologia, indicação terapêutica, dentre outros aspectos baseando-se no conceito da liberdade de decisão pertencente aos médicos no ato da prescrição, no que consideram ser o mais benéfico para os seus pacientes. Seu uso apresenta várias questões clínicas, de segurança, éticas e legais. (EPSTEIN; HUANG, 2012; CARNEIRO; COSTA, 2013, CARDOSO, 2014; ARONSON; FERNER, 2017; SHOULDERS *et al.*, 2017).

Existem várias razões para se recorrer ao uso *off-label*, em primeiro lugar a ausência de aprovação do medicamento para uma população específica (grávidas, crianças, idoso, etc.). Em segundo lugar, a existência de uma doença crônica terminal ou com risco de vida que leve ao uso de qualquer terapêutica medicamentosa, sendo seu uso aprovado ou não pelos órgãos regulatórios. Em terceiro lugar, quando um fármaco de uma determinada classe é aprovado para uma determinada indicação, os médicos tendem a usar outros da mesma classe que não são aprovados pelos órgãos regulatórios, para essa mesma indicação. Além disso, quando ocorre duas patologias com fisiopatologias

semelhantes, e o fármaco estiver aprovado para o tratamento de uma delas, há a tendência de fazer o seu uso para o tratamento da outra (por exemplo diabetes, doenças psiquiátricas e etc.) (WITTICH *et al.*, 2012).

Outros principais motivos para prescrever medicamentos *off-label*, segundo Liu *et al.*, (2018), foram descritas em uma pesquisa realizada por médicos intensivista na China, em que os riscos de vida ou condição médica terminal sem outros substitutos também são considerados para prescrever, assim como, relatos de novos tratamentos com fortes evidências científicas e indicações limitadas nas bulas de medicamentos.

Ainda assim, conforme referido anteriormente, a prescrição *off-label* continuará a ser inevitável em determinadas situações, sendo uma prática globalmente aceita entre os prescritores, desde que usada de forma adequada e racional, além disso é importante a monitorização dos efeitos desses medicamentos (ESCOVAL *et al.*, 2011).

3.2 O uso de medicamentos *off-label*

O uso de medicamentos *off-label* não é necessariamente incorreto ou ilegal, podendo ser baseado em evidências clínicas publicadas que apoiam seu uso através de estudos comparativos que mostram as vantagens desses medicamentos com base na eficácia, segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes, e existem cenários clínicos em que faltam dados mais robustos na qual o benefício teórico supera os riscos potenciais (GAZARIAN *et al.*, 2006; BRASIL, 2012)

Em qualquer que seja o caso de uso, *label* ou *off-label*, a responsabilidade sobre a prescrição de medicamentos, assim como, a ocorrência de eventos adversos da terapêutica prescrita são do médico prescritor, é ato médico, não podendo ser delegada a outro profissional. Desse modo, a recomendação de uso desses medicamentos com finalidades diferentes do aprovado no registro sanitário, pode ser considerada necessária para o paciente e muitas vezes pode ser a única opção de tratamento (ANVISA, 2005; STAFFORD, 2008; NOBRE, 2013).

As prescrições *off-label* são importantes para a prática médica. Eles promovem a inovação no atendimento de rotina, permitem o desenvolvimento de novas práticas baseadas em evidências crescentes e fornecem tratamentos disponíveis para condições médicas terminais ou com risco de vida. Devido à falta de terapêutica sob medida para os pacientes críticos, as prescrições de medicamentos *off-label* são usadas para preencher a lacuna entre os tratamentos disponíveis e os resultados terapêuticos ideais (LAT *et al.*, 2011).

Entretanto essas prescrições de medicamentos *off-label* criam uma preocupação com a ocorrência de reações adversas e tratamentos inadequados, pois uma considerável quantidade desta prática carece de apoio de boas evidências científicas (AAGAARD, 2015; EGUALE, *et al.*, 2016; SHOULDERS, *et al.*, 2017).

3.3 – Prevalência do uso de medicamentos *off-label*

O uso de medicamento *off-label* é "necessário ou desejável", principalmente quando não há alternativas terapêuticas aprovadas para a doença ou para a população que necessita do tratamento, por exemplo, crianças, idosos ou gestantes, dada a dificuldade ou mesmo a impossibilidade de realizar ensaios clínicos com esses grupos. Mesmo assim, é importante salientar que o uso de medicamentos é considerado mais confiável quando apresenta garantia de eficácia e segurança comprovadas por estudos clínicos.

Estudos apontam que a prescrição de medicamentos *off-label* na população pediátrica está bem descrita na literatura e entre 40-90% dos pacientes pediátricos hospitalizados em todo o mundo recebem pelo menos um medicamento não aprovado pela legislação vigente no país (GAZARIAN, 2007). No Brasil, essas pesquisas são bem menos frequentes e as existentes analisam a prevalência do uso desses medicamentos na pediatria e em UTI neonatais, apontando prevalência de uso *off-label* variando de 23,4% a 45,8% (FERREIRA *et al.*, 2011; LOUREIRO *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2015; GONÇALVES; HEINECK, 2016; CARVALHO, 2016).

Explica-se que essa tamanha frequência de uso *off-label* é devido a dificuldade farmacêutica (estrutural e temporal) em descobrir e registrar novos medicamentos. E com isso, ainda, a existência de restrições de testagem de fármacos já existentes para diversas doenças que já possuem indicações registradas na bula, especialmente em grupos vulneráveis. Estima-se, por exemplo, que cerca de metade dos medicamentos utilizados em crianças não possuem estudos suficientes para se obter um registro de medicamentos licenciados e isso dificulta a obtenção de novas soluções para esse tipo de população (BARBOSA; MATOS, 2016; SOARES; DADALTO, 2020).

Gonçalves e Heineck (2016), em um estudo descritivo transversal e avaliaram que na atenção primária à saúde, (31,7%) das prescrições de medicamentos foram de uso *off-label* e observaram a prevalência de medicamentos *off-label* em relação a dose (38,8%) e a posologia (29,3%). O mais preocupante foi o achado de sobredose (93,3%) dos medicamentos de modo *off-label* representados pelo salbutamol oral e o fenoterol, na qual seu uso quando não monitorados pode ser fatal.

Outro estudo observacional e descritivo realizado na UTI pediátrica, observou-se que todos os pacientes internados tinham pelo menos um medicamento *off-label* prescrito e 53,9% correspondeu ao uso de medicamentos *off-label*, sendo o principal motivo do uso na categoria indicação, idade e dose. Concluindo-se que na UTI pediátrica houve uma alta proporção de uso de medicamentos *off-label*. Os estudos realizados nesta população específica são escassos, e corroboram com a atual falta de dados sobre segurança e eficácia para medicamentos em pediatria (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017).

Castro *et al.*, (2018) avaliou, no período de 2003 a 2013, a adequação às faixas etárias pediátricas dos medicamentos novos registrados no Brasil. Foram 20 medicamentos registrados no Brasil que contemplasse a população pediátrica e constatou que este número foi baixo, e ainda, foi na maioria, de uma forma farmacêutica sólida considerada inadequada, especialmente para faixa de menores de 6 anos de idade, e dentre esses medicamentos inadequados somente 10 foram classificados como adequados para todas as faixas etárias pediátricas.

Embora essa situação seja preocupante, reflete um desafio para inovações tecnológicas, diante dessa elevada frequência de uso de medicamentos *off-label*. Tal prática, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis reações adversos nessa população que possuem características tão peculiares.

3.4 – O uso de medicamentos *off-label* em pacientes adultos críticos

Os estudos nacionais com pacientes adultos críticos ainda são limitados, sendo necessário mais estudos para essa população da UTI devido a uma preocupação particular em relação à segurança de terapia medicamentosa e à gravidade das doenças aos numerosos medicamentos que esses pacientes recebem (SANTO *et al.*, 2008). Entretanto este tipo de uso pode ter, em princípio, suporte na evidência científica, permitindo uma constante inovação nesses estudos, no qual levanta preocupações relativas aos riscos para os pacientes e aos custos inerentes para o sistema de saúde (CARDOSO, 2014).

Pacientes críticos apresentam desafios complexos que podem limitar a qualidade e a quantidade de evidências necessárias para uma indicação aprovada a partir da rotulagem de medicamentos (LATIF *et al.*, 2013). A doença crítica atinge vários órgãos simultaneamente; portanto, não é capaz de fornecer terapias abrangentes e holísticas a partir das pesquisas dedicadas a sistemas de órgãos singulares.

Devido à escassez de fundos para promover pesquisas inovadoras e à falta de

supervisão ativa para garantir a eficácia e segurança do tratamento medicamentoso, os médicos intensivistas podem praticar rotineiramente o regime terapêutico, incluindo medicamentos *off-label* que podem ser ineficazes e até prejudiciais para o paciente (LAT *et al.*, 2011).

3.5 – Associação de medicamentos *off-label* e a ocorrência de reação adversa a medicamentos

A monitorização da segurança do medicamento é um processo contínuo que começa antes da sua primeira administração em seres humanos e contínua ao longo do ciclo de vida do medicamento, na qual compreende três fases, a fase de investigação e desenvolvimento, a fase do registo do medicamento e a fase de comercialização. Após a comercialização dos medicamentos existem medidas de farmacovigilância que visam reduzir os riscos e aumentar os benefícios dos medicamentos. Estas medidas são tomadas a fim de assegurar que, em caso de reações adversas, possam ser adotadas ações adequadas, tais como advertências adicionais, restrições de utilização entre outros (DAL PAN, 2012; WEDA *et al.*, 2017).

É importante salientar que o uso *off-label* é comum, é imprescindível para a saúde pública a monitorização contínua do mesmo, e que os sistemas de segurança de medicamentos pós-comercialização sejam capazes de identificar, avaliar e monitorar eventos adversos que são usados neste âmbito (DAL PAN, 2012).

Os estudos nacionais e internacionais relacionados com o aparecimento de RAM, realizados com pacientes adultos críticos e na população pediátrica são escassos.

Em estudo multicêntrico prospectivo em UTI pediátrica e neonatal na Itália, foram admitidos 5.060 pacientes. Entre eles houve uma prevalência de 37,63% de medicamento de uso *off-label* na população pediátrica e 56,2% em recém nascidos, sendo encontradas 90 suspeitas de RAM, na qual representaram 1,78% do total de pacientes. Dessas suspeitas de RAM 36,7%, foram de uso de medicamentos *off-label*. Com isso, esses pacientes tratados com um medicamento *off-label* tiveram um risco significativamente maior de desenvolver RAM (PRATICO *et al.*, 2018).

Em outro estudo multicêntrico observacional realizado nos Estados Unidos, avaliou uma população de 327 pacientes adulto críticos, observou-se uma prevalência do uso *off-label* de 48% dos medicamentos, sendo encontrados cento e dezesseis RAM, resultando respectivamente em 56% e 44% de associação dessas reações com o uso *label* e *off-label*, concluindo que embora as RAM não ocorram mais frequentemente com o uso

off-label, o risco de reações adversas a medicamentos aumenta com cada medicamento *off-label* utilizado de forma adicional (SMITHBURGER *et al.*, 2015).

Contudo, o uso dos medicamentos *off-label* ocorre frequentemente na UTI, e os médicos devem ser alertados de que o risco de desenvolver um RAM aumenta com o aumento do número de medicamentos recebidos *off-label*, independentemente do nível de evidência para apoiar o uso desses medicamentos *off-label*. A prevenção de RAM é importante para a segurança do paciente e deve estar entre as práticas seguras de medicamentos (SMITHBURGER *et al.*, 2015).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, transversal e prospectivo, que avaliou o uso de medicamentos *off-label* e o aparecimento de RAM em pacientes admitidos em uma UTI clínica adulto, em hospital público brasileiro, durante o período de março a agosto/2018.

4.2- Local de Estudo

A UTI clínica adulto, local de execução do nosso estudo, pertence ao hospital universitário, da Universidade Federal do Ceará. É composta de oito leitos ativos, que atende pacientes de alta complexidade, clínicos e cirúrgicos, possui corpo clínico fechado e equipe multiprofissional de assistência, incluindo farmacêutico intensivista. O hospital universitário pertence à rede sentinela em Fortaleza, Ceará, e se caracteriza como uma unidade que desempenha importante papel na assistência em saúde de alta complexidade, estando integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A equipe multiprofissional da UTI estudada é composta por médicos plantonistas e diaristas, enfermeiros e técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, farmacêuticos e nutricionistas. Fazem parte também os profissionais residentes da área de medicina, enfermagem, farmácia e fisioterapia. A instituição em estudo não possui sistema de prescrição e/ou evolução eletrônica.

4.3 – Critérios de Inclusão e Exclusão

- Critérios de Inclusão

Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) em uso de medicamentos na UTI, acompanhados pela equipe de farmacêutico intensivista/farmacêuticos residentes, admitidos em qualquer dia da semana, e prescrições com no mínimo um medicamento prescrito.

- Critérios de Exclusão

Pacientes com permanência na UTI inferior a 48 horas, e prontuários incompletos.

4.4 – Delineamento do Estudo

4.4.1 – Categorização da população

As variáveis demográficas e clínicas coletadas dos pacientes incluíram idade (idoso ≥ 60 anos e não-idoso ≤ 60 anos), sexo, origem de internação, especialidade médica, motivo de admissão, comorbidades, escores de gravidade APACHE II (Sistema de pontuação de mortalidade estimada) e SOFA (Sequencial - Orgânica - Falência – Avaliação), tempo de internação, desfecho hospitalar e medicamentos prescritos.

O escore de disfunção orgânica SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) descreve os desarranjos fisiológicos por sistema de órgãos para fornecer uma avaliação objetiva da extensão e da gravidade da disfunção dos órgãos. E o modelo de prognóstico de gravidade da doença APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) utiliza dados fisiológicos, condições mórbidas prévias e informações relativas à natureza da doença atual para prever a probabilidade de óbito (KEEGAN; SOARES, 2016).

4.4.2 – Avaliação do uso de medicamentos off-label

Após a admissão do paciente na UTI, os medicamentos foram acompanhados durante a semana (de segunda a sexta-feira) por farmacêutico intensivista, através da validação da prescrição médica de 24 horas anteriores. Os medicamentos prescritos durante o fim de semana ou feriados foram incluídos na análise do primeiro dia útil seguinte.

Todos os medicamentos que foram administrados e prescritos na UTI, durante o período do estudo, foram incluídos e avaliados, com exceção dos medicamentos “se necessário ou a critério médico”, injeções (bólus) de medicamentos sedativos, bloqueadores muscular e anestésicos, soluções de reposição volêmicas, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados, oxigênio, produtos de higiene oral, insulino-terapia, nebulização. Os dados do paciente foram coletados de prontuários e nas segundas vias das prescrições de medicamentos arquivados no setor da farmácia, sendo inseridos em formulário desenvolvido para o estudo e posteriormente inseridos em um banco de dados no Excel® versão 2016 (APÊNDICE 1).

As informações específicas coletadas sobre os medicamentos para avaliação do uso de medicamentos *off-label* incluíram as seguintes categorias: indicação

terapêutica, posologia (frequência e dose), via de administração, diluente, volume do diluente, tempo de administração (para medicamentos endovenosos), bem como se o medicamento foi inicialmente prescrito antes ou depois da admissão na UTI.

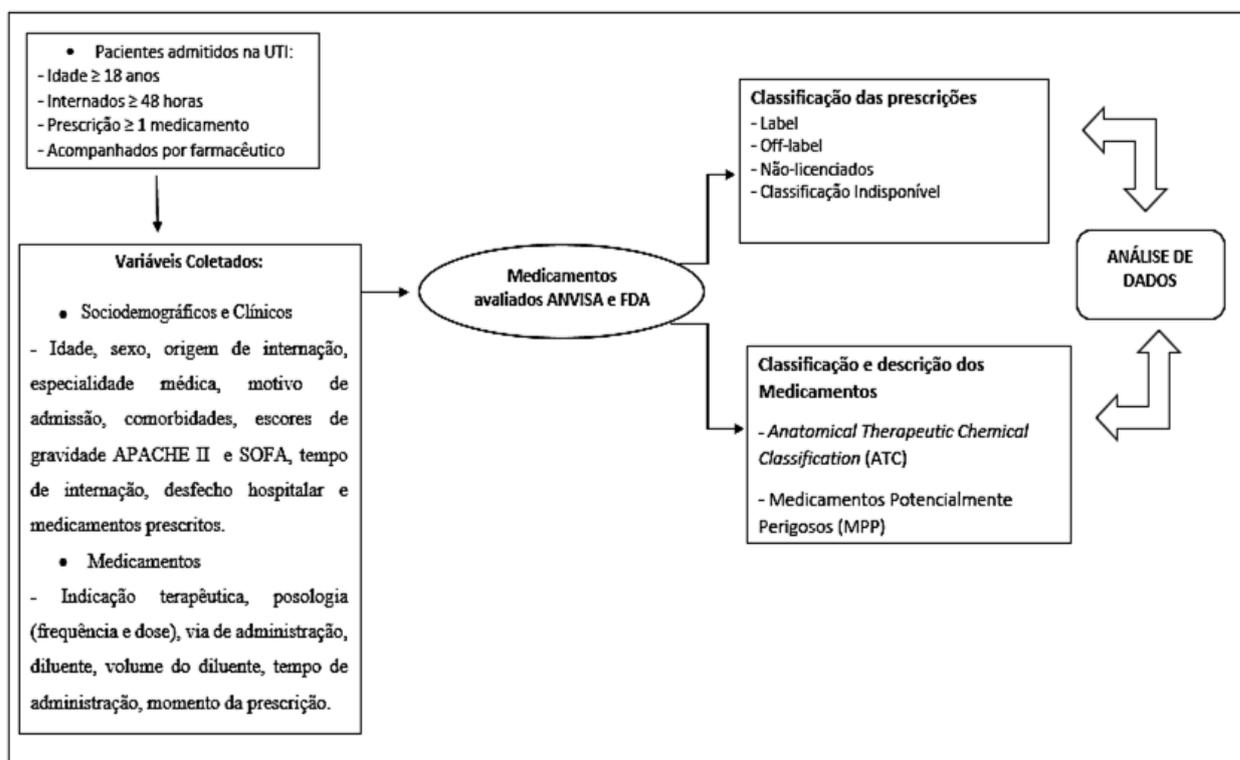
Em casos de dúvidas ou ausência de detalhes acerca do medicamento em uso, o farmacêutico intensivista e/ou farmacêutico residente verificou com a equipe médica que realizou o devido esclarecimento.

Assim como, todos os medicamentos utilizados durante a internação foram avaliados para verificar aprovação pela ANVISA e FDA. A aprovação pela ANVISA foi analisada a partir da revisão da bula do medicamento de referência disponível no bulário eletrônico da ANVISA. E a aprovação de medicamentos *off-label* pelo FDA foi avaliada pelo *MICROMEDEX 2.0 Healthcare Series* e/ou literatura científica.

Os medicamentos de uso *off-label* foram descritos em relação a Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP), estabelecidos pelo Instituto para a Prática de Medicação Segura (ISMP, 2019). Assim como, determinou-se o perfil farmacoterapêutico segundo a classificação terapêutica dos medicamentos pela *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), nos níveis 1 e 2, na qual é a classificação adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para enquadrar todos os tipos de fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2020).

As prescrições medicamentosas foram classificadas em quatro grupos: *label*, *off-label* e não licenciados. Foram considerados *label* medicamentos aprovados pela ANVISA, o uso *off-label* foram todos os medicamentos em que a prescrição mostrou diferença de pelo menos uma das seguintes informações prescritas: indicação, posologia (frequência e dose), via de administração, tipo de diluente, volume do diluente e tempo de administração (para medicamentos intravenosos). Foram considerados não licenciados os medicamentos de preparações extemporâneas preparadas ou manufaturadas no hospital ou em laboratórios de manipulação externos, na qual não possui registro na ANVISA. Foi criado um grupo denominado de classificação indisponível para aquelas prescrições de medicamentos com pelo menos uma informação ausente nas prescrições médicas, como por exemplo: tipo de diluente ou via de administração, o que representa um tipo de erro de prescrição. O fluxo metodológico do estudo está esquematizado resumidamente (Figura 1).

Figura 1 – Fluxo metodológico de inclusão dos pacientes, coleta e análise de dados.



Fonte: próprio autor.

A coleta dos dados das prescrições foi realizada com a sinalização da data de início e finalização da prescrição. Durante a internação do paciente, levando em consideração a primeira prescrição prescrita na UTI, foram adicionados ao banco de dados nos dias seguintes, somente alteração feita a partir da primeira prescrição de admissão. A data final sinalizou o momento em que determinada prescrição foi finalizada, com todas as informações de indicação, dose, frequência, via de administração, diluente, volume de diluição e administração, sendo também considerada a data final como o último dia da coleta de dados.

4.4.3 – Avaliação da Reação Adversa ao Medicamento (RAM)

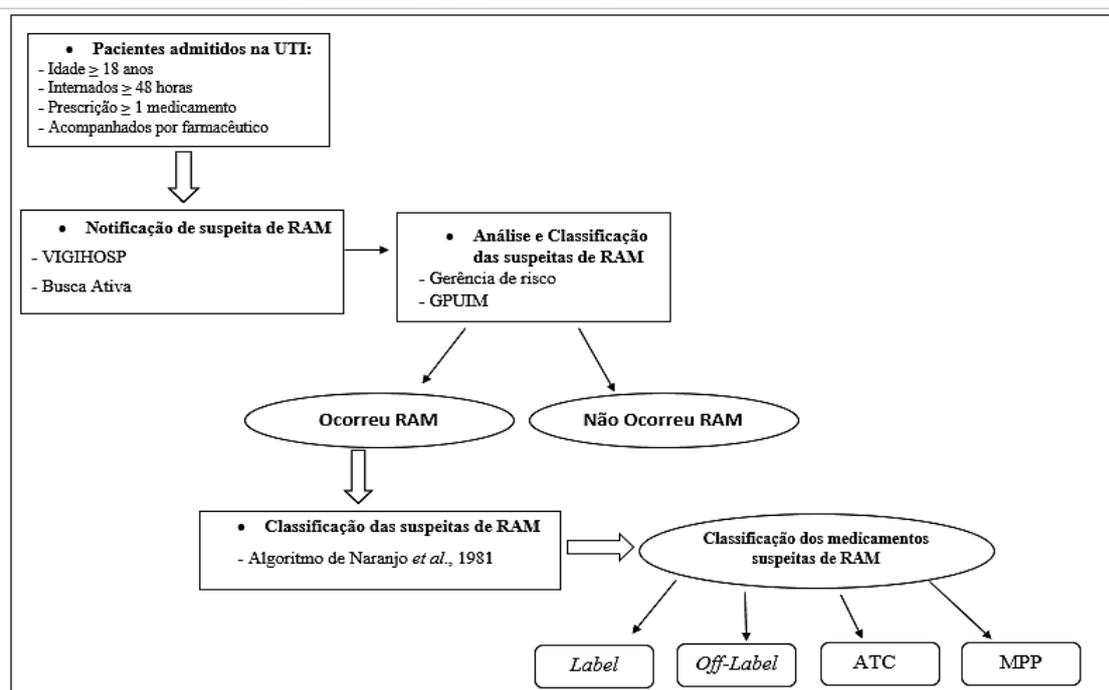
Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados diariamente quanto ao desenvolvimento de RAM pelo farmacêutico intensivista e/ou farmacêuticos residentes, durante a visita médica diária de cuidados ao paciente e revisão dos prontuários.

As suspeitas de RAM foram notificadas em uma ficha elaborada pelo hospital para notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos e desvio de qualidade de

medicamentos (ANEXO 1 e 2) e em seguida repassadas para um sistema eletrônico da instituição de vigilância hospitalar para notificação de suspeita de RAM (VIGIHOSP), sendo analisadas pela gerência de risco do hospital e classificadas pelos estudantes do curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, através do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), com auxílio do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE).

Todos os envolvidos na classificação de RAM desconhecem o estado de aprovação dos medicamentos e também não compõem a equipe de análise de uso de medicamentos *off-label*. Ainda, mesmo considerando as notificações voluntárias de RAM, foi realizada uma busca ativa de RAM em prontuários dos pacientes, duas vezes por semana. O fluxo metodológico do estudo está esquematizado resumidamente (Figura 2).

Figura 2 – Fluxo metodológico de inclusão dos pacientes na avaliação da reação adversa a medicamentos.



Fonte: próprio autor.

RAM = reação adversa a medicamentos; MPP = medicamentos potencialmente perigosos; ATC = Classificação Anatômica Terapêutico Química.

As RAM ocorridas foram atribuídas a uma relação causal com medicamentos,

sendo classificadas em *label* e *off-label*. A classificação das suspeitas de RAM foram através de algoritmo de Naranjo *et al.*, 1981, para a causalidade (definida ou provada, provável, possível, duvidosa ou condicional), na qual tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM, tornando possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação e descrição resumida das reações adversas a medicamentos.

Classificação	Descrição
Causalidade	
Definida/Provada	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes de laboratório, que ocorre durante a infusão e/ou reexposição
Provável	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde somente um medicamento pode ser envolvido
Possível	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda se pode inferir relação com a doença
Duvidosa/Condicional	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, em que os dados são parcialmente incompletos ou insuficientes

Fonte: Adaptada da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2005; WHO, 2010).

O algoritmo de Naranjo *et al.*, 1981, é o mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso. Ele é composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não). Para cada resposta são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos, torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade (Tabela 1).

Quadro 2: Algoritmo de Naranjo.

	Sim	Não	Não sabe	Pontuação
1- Existem informes prévios “convincentes” sobre esta reação?	+1	0	0	
2- O evento adverso apareceu quando se administrou o medicamento em questão?	+2	-1	0	
3- A reação adversa melhorou quando se suspendeu o medicamento ou se administrou um antagonista “específico”?	+1	0	0	
4- Reapareceu a reação adversa quando se administrou novamente o medicamento?	+2	-1	0	
5- Existem causas alternativas (além do fármaco) que puderam, por si só, haver causado a reação?	-1	+2	0	
6- Reapareceu a reação quando se administrou um	-1	+1	0	

placebo?			
7- O medicamento se detectou no sangue (ou outro fluido) em concentrações tóxicas?	+1	0	0
8- A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu?	+1	0	0
9- O paciente teve uma reação similar com o mesmo medicamento ou outros similares?	+1	0	0
10- O evento adverso foi confirmado por meio de uma evidência objetiva?	+1	0	0
		Pontuação total	

Fonte: Adaptado de NARANJO, *et. al.*, 1981.

Provada ou definida: ≥ 9 ; Provável: 5 – 8; Possível: 1 – 4; Duvidosa: ≤ 0

Essa ferramenta foi utilizada para determinar se os sinais, sintomas e/ou anormalidades laboratoriais são o resultado de reações induzidas por medicamentos ou possuem causas não relacionadas a eles, contêm categoria de avaliação, como relato prévio na literatura, causas alternativas de reação adversa, tempo de ocorrência da reação, disponibilidade de evidência objetiva, resolução de sintomas após a descontinuação do medicamento suspeito e reação similar com a reexposição do medicamento.

Para pacientes que desenvolveram uma RAM, apenas os medicamentos administrados antes da RAM foram incluídos na análise. Os medicamentos suspeitos de RAM também foram avaliados para a categorização de MPP, e classificação terapêutica ATC nos níveis 1 e 2 (WHO, 2020).

4.5 – Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do hospital (CAAE: 81729818.5.0000.5045), parecer número 2.781.072 do Hospital Universitário Walter Cantídio e foi realizado considerando o respeito à dignidade humana (ANEXO 3). Conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos respeitando a Resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi realizado com base nas informações contidas nos prontuários, não tendo nenhum contato com o paciente assim sendo dispensado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e foi autorizado pela chefia do setor a coleta de dados em prontuários através da declaração de fiel depositário (ANEXO 4).

4.6 – Análise Estatística

Os dados foram inseridos em planilha de Excel®, versão 2016. As variáveis numéricas foram apresentadas em média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram expostas em frequência de modo a investigar os fatores associados com o uso *off-label* e RAM. Foi adotado um nível de significância de 5%, onde o $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Na investigação de associação entre as variáveis, foi realizado o teste exato de Fisher, utilizando-se o programa estatístico Graph Pad Prism, versão 8.0d (USA).

5 RESULTADOS

5.1. Caracterização da população

Durante o período do estudo, 137 pacientes foram admitidos na UTI, destes, 100 pacientes (73,0%) foram incluídos no estudo e receberam prescrição de pelo menos um medicamento e obtiveram os prontuários com informações completas. Os demais pacientes foram excluídos por terem permanecido na UTI por tempo inferior a 48 horas (20,4%; n=28); ausência de dados necessários para a análise (5,8%; n=8); ou por possuírem idade inferior a 18 anos (0,8%; n=1); Foram 184 dias de acompanhamento, com média de 17 pacientes/mês.

Houve uma prevalência dos pacientes do sexo masculino (51%; n=51), idoso (52%; n=52) e com média de idade 56,72 e Desvio Padrão (DP) 17,48 anos (variação: 20-89 anos). Com relação à origem, (48%; n=48) dos pacientes foram de unidades de internação do hospital, sendo as enfermarias, (33%; n=33) provenientes da UTI cirúrgica e (19%; n=19) foram de unidades hospitalares externas, sendo a maioria da especialidade médica da cardiologia (19%; n=19).

Os motivos de admissão na UTI mais prevalentes foram choque séptico (41%; n=41), sepse (16%; n=16), pneumonia (6%, n=6). Em relação às comorbidades, hipertensão arterial sistêmica (67%; n=67), diabetes mellitus (45%; n=45) e disfunção renal (31%; n=31) foram as mais frequentes. A avaliação dos escores de gravidade/disfunção orgânica mostrou média de pontos e desvio padrão de $21,21 \pm 8,86$ (variação: 2-46 pontos) para o APACHE II e de $6,58 \pm 3,73$ (variação: 1-17 pontos) para o SOFA. A média de tempo de internação foi de 14 dias e a alta hospitalar foi o desfecho mais comum (58%; n=58) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas e clínicas dos pacientes.

Variáveis	Média ± DP ^a	Intervalo
Idade	56,72 ± 17,48	20-89
APACHE II ^b	21,21± 8,86	2-46
SOFA ^c	6,58± 3,73	1-17
Sexo	N	%
Masculino	51	51
Feminino	49	49
População		
Idoso ^d	52	52
Não-idoso	48	48
Origem		
Enfermarias	48	48
UTI cirúrgica	33	33
Unidades Externas	19	19
Especialidade médica		
Cardiologia	19	19
Gastroenterologia	9	9
Transplante Hepático	8	8
Pneumologia	5	5
Motivo de Admissão na UTI ^f		
Choque Séptico	41	41
Sepse	16	16
Pneumonia	6	6
Comorbidades		
Hipertensão Arterial	67	67
Diabetes Mellitus	45	45
Insuficiência Renal	31	31
Desfecho		
Alta hospitalar	58	58
Óbito	42	42

Fonte: próprio autor.

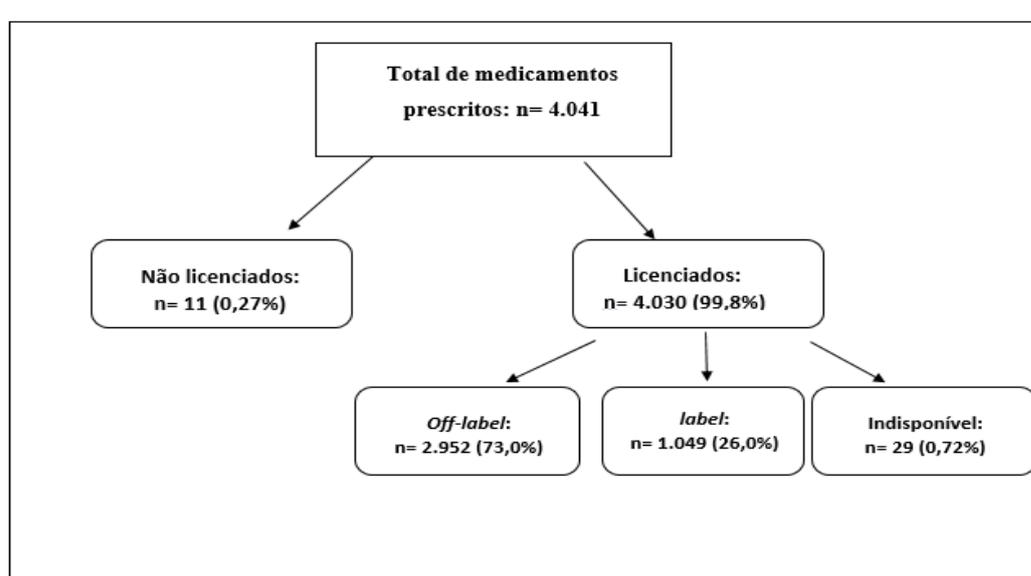
^a Desvio Padrão. ^b *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. A estratificação do APACHE II foi aplicada aleatoriamente, considerando o risco de mortalidade superior a 50% de mortalidade para valores acima de 25. ^c *Sequential Organ Failure Assessment*. A estratificação SOFA foi aplicada aleatoriamente, considerando a estimativa de falência orgânica superior a 50% de para valores acima de 12. ^d No Brasil, idosos são os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. ^e Unidade de Terapia Intensiva.

5.2. Prevalência de medicamentos de uso *off-label* e fatores associados

No período analisado, foram 1.476 prescrições de medicamentos, das quais 1.318 (89,3%) foram analisadas e incluídas no estudo, sendo a média de prescrições incluídas por paciente igual a 13,18. Em que a média e DP do número de vezes de medicamentos *off-label* por paciente representa respectivamente 34,73; 29,60.

Foram 192 medicamentos diferentes em um total de 4.041 vezes em que foram prescritos. A prescrição de medicamentos com uso não licenciado foi observada onze vezes (0,27%) somente para o medicamento papaína, considerado um creme dermatológico produzido em laboratório de manipulação. O uso de medicamento licenciado ocorreu em (99,7%; n=4.030) dos casos, sendo modo *off-label* (73,0%; n=2.952) dos medicamentos prescritos e de (26%; n=1.049) de modo *label*. A média de medicamentos de uso *off-label* por paciente foi de 34,18, de modo que todos os pacientes receberam pelo menos um medicamento com uso *off-label*. Foram incluídos na ‘classificação indisponível’ (0,72%; n=29) dos medicamentos (Figura 3).

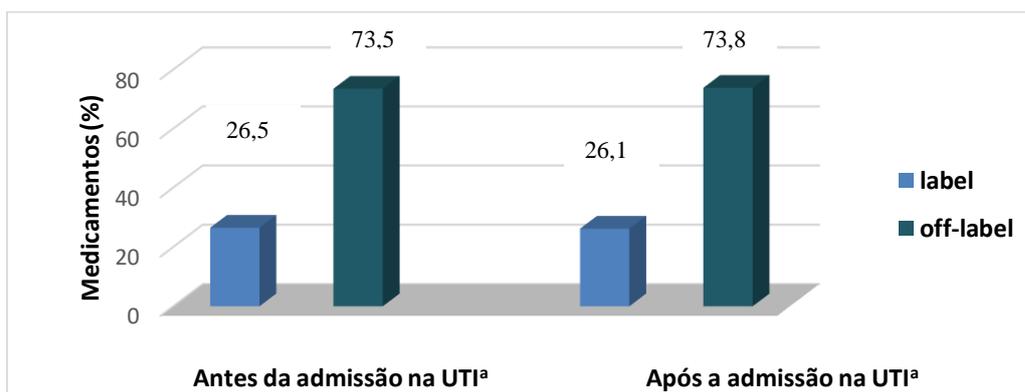
Figura 3 – Fluxo metodológico de indicadores gerais dos medicamentos prescritos.



Fonte: próprio autor.

A avaliação da prescrição de admissão do paciente na UTI, ou seja, a prescrição do primeiro dia de internação, revelou que (73,5%; n=397) dos medicamentos já haviam sido prescritos de modo *off-label* antes da admissão à UTI. Quanto aos medicamentos da prescrição que foram iniciados após a admissão na UTI, observou-se que (73,8%; n=2.555) foram medicamentos de modo *off-label* (Figura 4).

Figura 4 – Porcentagem de medicamentos prescritos iniciados antes e após a admissão do paciente.



Fonte: próprio autor. ^a Unidade de Terapia Intensiva.

Foram prescritos 27 MPP diferentes. Os MPP representaram (n=1.547) dos medicamentos totais que foram prescritos, sendo o número de MPP prescrito de modo *off-label* de (68,7%; n=1.064). O teste de Fischer mostrou valor de *p* estatisticamente significativo para os MPP ($p < 0,0001$; razão de prevalência 0,8436; IC 95%: 0,79-0,89). Os cinco medicamentos MPP mais frequentes prescritos de modo *off-label* foram os seguintes: noradrenalina (16,6%; n=257), cloreto de potássio (14,0%; n=218), fentanil (12,2%; n=189), midazolam (10,6%, n=164) e heparina (7,6%, n=42).

A prevalência e razão de prevalência bruta da utilização de pelo menos um medicamento *off-label* relacionado ao sexo, categoria de idoso e não-idoso, escores de gravidade e disfunção orgânica (APACHE II e SOFA). O teste de Fischer mostrou valor de *p* estatisticamente significativo na categoria de idoso e não-idoso ($p = 0,0199$; razão de prevalência 0,9294; IC 95%: 0,87-0,98), APACHE ($p = 0,0027$; razão de prevalência 1,087; IC 95%: 1,03-1,14). Em relação às demais variáveis, não houve qualquer associação estatisticamente significativa (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência e razão de prevalência bruta da utilização de pelo menos um medicamento *off-label*, segundo aspectos demográficos, escores de gravidade (APACHEII e SOFA).

Categoria	Total = 4.041 N (%)	<i>Off-label</i>	<i>Label</i>	p^a	Razão de prevalência	IC _{95%} ^b
		(n=2.952) N (%)	(n=1.049) N (%)			
Feminino	2046 (50,6)	1492 (50,54)	537 (51,19)	0,7194	1,013	0,94-1,08
Masculino	1995 (49,36)	1460 (49,45)	512 (48,80)			
Idoso ^c	2.329 (57,63)	1.735 (58,77)	573 (54,62)	0,0199	0,9294	0,87-0,98
Não-idoso	1.712 (42,36)	1.217 (41,22)	476 (45,37)			
APACHE II \leq 25 ^d	1.630 (40,33)	1.792(41,39)	692 (37,08)	0,0027	1,087	1,03-1,14
APACHE II $>$ 25 ^d	2.411 (59,66)	1160 (58,60)	357 (62,91)			
SOFA \leq 12 ^e	3.767 (93,21)	2.740 (92,81)	988 (94,18)	0,135	1,015	0,99-1,03
SOFA $>$ 12 ^e	274 (6,78)	212 (7,81)	61 (5,81)			

Fonte: próprio autor.

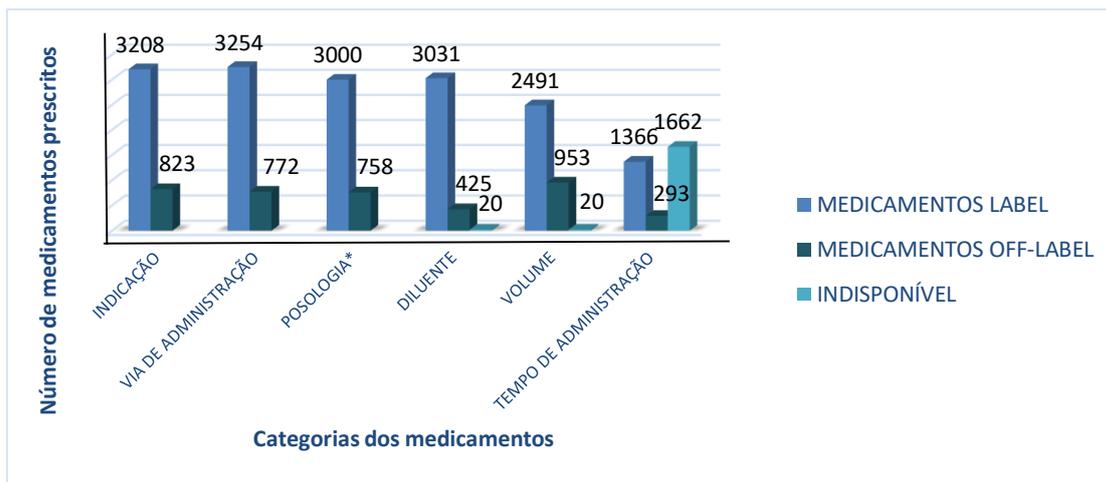
^a Teste de Fisher; $p < 0,05$. ^b IC95%: intervalo de confiança de 95%. ^c No Brasil, idosos são os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. ^d *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. A estratificação do APACHE II foi aplicada aleatoriamente, considerando o risco de mortalidade superior a 50% de mortalidade para valores acima de 25. ^e *Sequential Organ Failure Assessment*. A estratificação SOFA foi aplicada aleatoriamente, considerando a estimativa de falência orgânica superior a 50% de para valores acima de 12.

5.3 Categorias dos medicamentos de uso *off-label*

Entre todos os medicamentos, 23,6% foram de uso *off-label* devido ao volume usado do diluente, o que resultou em soluções mais concentradas que as recomendadas,

e 20,4% devido à indicação terapêutica. Alguns medicamentos foram classificados como *off-label* por mais de uma razão (o somatório das razões para uso *off-label* ultrapassa o valor absoluto de medicamentos com uso *off-label*) (Figura 5).

Figura 5 – Classificação dos medicamentos prescritos quanto à adequação às recomendações da bula pelas categorias indicação, via de administração, posologia, tipo e volume do diluente e tempo de administração.



Fonte: próprio autor.

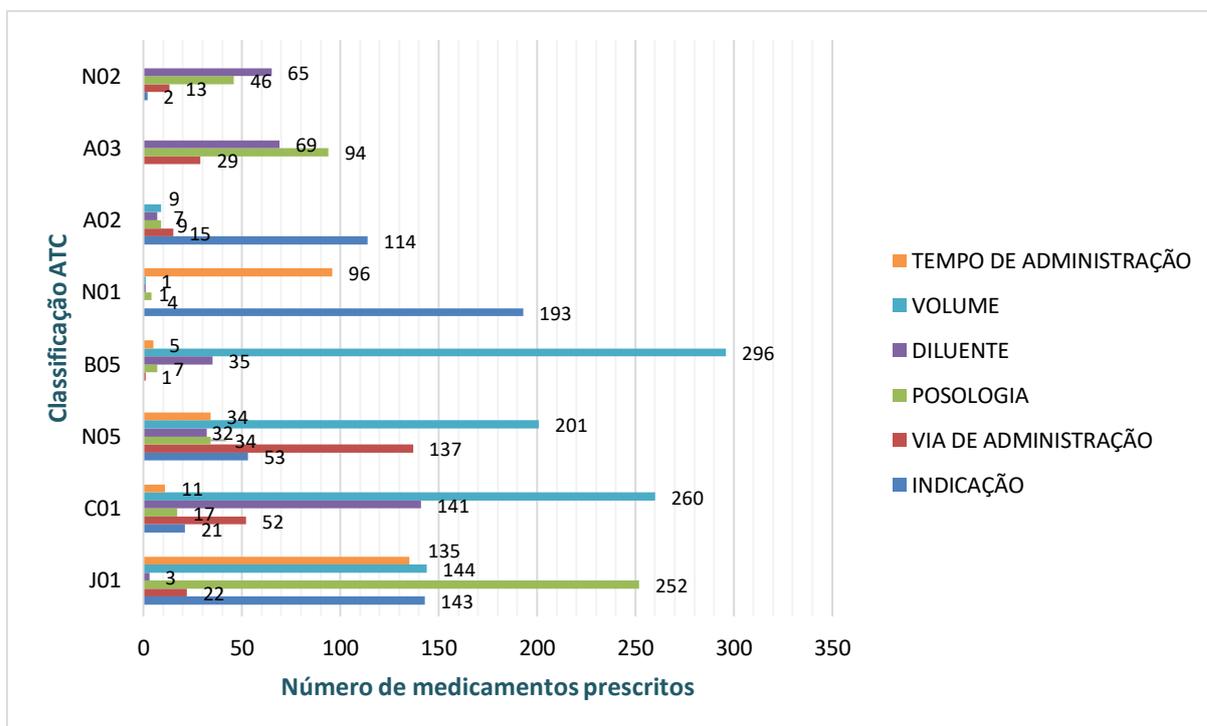
* A categoria de posologia foi avaliada apenas para os medicamentos licenciados e prescritos de modo *label* pela indicação.

Dentre o uso *off-label* de medicamento devido à via de administração, 92,2% (n=717/777) estavam relacionados com a administração de medicamentos por sondas enterais.

A avaliação dos medicamentos pelo código ATC demonstrou a presença de 49 classes terapêuticas diferentes e que os antimicrobianos de uso sistêmico (16,7%; n=489); os medicamentos para terapia cardíaca (12,0%; n=354), os psicofarmacológicos (11,6%; n=343), os substitutos do sangue e soluções de perfusão (10,9%; n=321), e os anestésicos (6,6%; n=195) possuíram maior número de prescrições *off-label*.

Na Figura 6, os medicamentos *off-label* foram apresentados pela classificação ATC, sendo que o mesmo medicamento pode apresentar mais de uma categoria de uso *off-label*.

Figura 6 – Distribuição dos medicamentos prescritos de uso *off-label* por classificação terapêutica ATC.

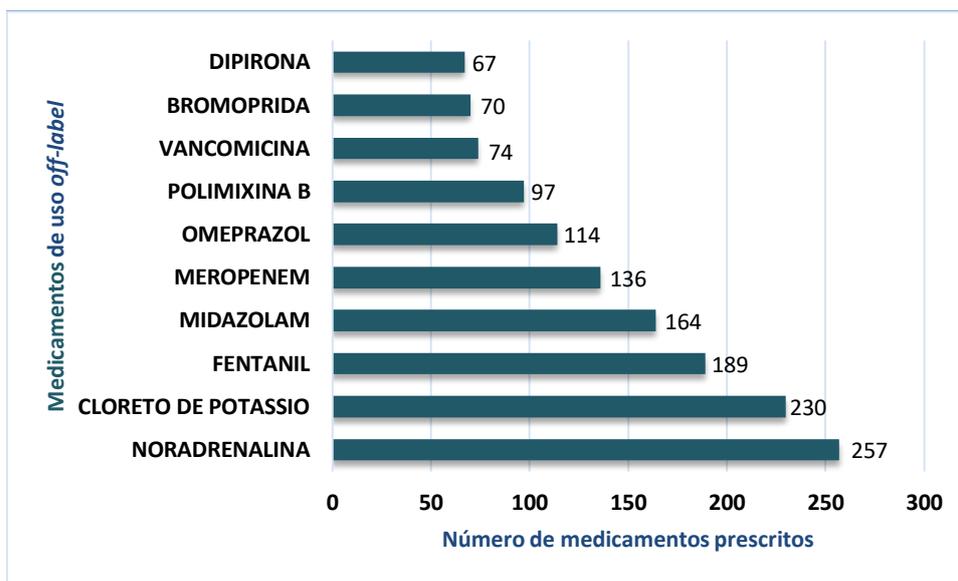


Fonte: próprio autor.

J01: Antimicrobianos de uso sistêmico (AUS). C01: Terapia cardíaca (TC). N05: Psicodélicos (PSC). B05: Substitutos do sangue e soluções de perfusão (SSP). N01: Anestésicos (ANT). A02: Antiácidos e fármacos para tratamento de úlcera péptica (AUP). A03: Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos (AAP). N02: Analgésicos (ANG).

Os medicamentos com maior prevalência de uso *off-label* da classe dos antimicrobianos de uso sistêmico foram o meropenem (27,8%; n=136) e a polimixina B (19,8%; n=97), enquanto que a noradrenalina (72,6%; n=257) foi principal representante da classe de terapia cardíaca. Na Figura 7, o medicamento de uso *off-label* mais prevalente foi a noradrenalina (8,7%; n=257), devido ao volume do diluente e ao tipo de diluente prescrito; seguido do cloreto de potássio (7,8%; n=230); relacionado com a via de administração (quando avaliada a formulação xarope) e do volume do diluente; e o fentanil (6,4%; n=189) por conta da indicação e tempo de administração, principalmente.

Figura 7 – Distribuição da prevalência dos medicamentos de uso *off-label*.



Fonte: próprio autor.

5.4 Prevalência de reação adversa a medicamentos associado ao uso *off-label*

Foram 26 pacientes com suspeita de RAM, com a prevalência (70,4%; n=18) do sexo feminino ($p=0,0224$; razão de prevalência 1,635; IC 95%: 1,10-2,36), categoria de não-idoso (53,8%; n=14) e com média de idade de 58 anos e DP 17,34 anos (variação: 21-85 anos). A avaliação dos escores de gravidade/disfunção orgânica nos pacientes que tiveram RAM mostrou média de pontos de $22,80 \pm 8,08$ (variação: 10-46 pontos) para o APACHE II e de $6,26 \pm 3,19$ (variação: 2-14 pontos) para o SOFA. O teste de Fischer mostrou valor de p estatisticamente significativo na categoria feminino e masculino ($p=0,0224$; razão de prevalência 1,635; IC 95%: 1,10-2,36) (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação das características dos pacientes e dos medicamentos entre aqueles com e sem reação adversa a medicamentos.

Categoria	Total (n=100)	Sem RAM	Com RAM	p ^a	Razão de prevalência	IC _{95%} ^b
		(n=74)	(n=26)			
		N (%)	N (%)			
Idade	60*	60*	60*	-	-	-
Feminino	49	31 (41,89)	18 (70,37)	0,0224	1,635	1,10-2,36
Masculino	51	43 (58,10)	8 (29,62)			
Idoso ^c	52	39 (52,70)	13 (50)	0,8225	1,050	0,82-1,35
Não-idoso	48	35 (42,29)	14 (53,84)			
APACHE II ≤ 25 ^d	68	50 (67,56)	17 (65,38)	>0,9999	0,9677	0,66-1,28
APACHE II > 25 ^d	32	24 (32,43)	9 (34,61)			
SOFA ≤ 12 ^e	93	68 (91,89)	25 (96,15)	0,6729	1,046	0,87-1,16
SOFA > 12 ^e	7	6 (8,10)	1 (3,84)			

Fonte: próprio autor.

RAM = Reação adversa a medicamentos.

*mediana

^a Teste de Fisher; p<0,05. ^b IC95%: intervalo de confiança de 95%. ^c No Brasil, idosos são os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. A estratificação do APACHE II foi aplicada aleatoriamente, considerando o risco de mortalidade superior a 50% de mortalidade para valores acima de 25.¹⁴ ^e *Sequential Organ Failure Assessment*. A estratificação SOFA foi aplicada aleatoriamente, considerando a estimativa de falência orgânica superior a 50% de para valores acima de 12.¹⁵

Foram identificadas 60 suspeitas de RAM, sendo os medicamentos suspeitos de RAM associados (85,0%; n=51) ao uso *off-label*, (11,6%; n=7) ao uso *label* e (3,3%;

n=2) à classificação indisponível. Essas reações foram incluídas em análises posteriores, sendo atribuídos a um medicamento causal que foi dicotomizado para uso *label* ou *off-label*. Em relação a classificação de Naranjo *et al.* (1981) as reações foram classificadas como Provável (81,7%; n=49), Possível (11% n=18,33).

Os cinco MPP de medicamentos suspeitos de RAM, mais frequentes prescritos de modo *off-label* foram fentanil (42,8%; n=6), dexmedetomidina (28,6%; n=4), midazolam (14,3%; n=2), metadona (7,1%, n=1) e heparina (7,1%, n=1). Os MPP representaram mais de 25% (n=17) dos medicamentos totais que foram prescritos, cerca de 82% de modo *off-label* (82,3%; n=14) e *label* (17,6%; n= 3).

A avaliação dos medicamentos suspeitos de RAM pela classificação ATC demonstrou uma prevalência do uso *off-label* pela classe de antimicrobianos de uso sistêmico (41,2%; n=21) e psiclépticos (15,7%; n=8), sendo assim, as classes de medicamentos mais comumente implicadas (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos medicamentos prescritos de uso *off-label* por classificação terapêutica ATC em pacientes que desenvolveram reação adversa a medicamentos.

Classificação ATC	Total de RAM (n= 60)	<i>Off-label</i> (n=51)
	N (%)	N (%)
Antimicrobianos de uso sistêmico	25 (41,67)	21 (41,18)
Psicolépticos	11 (18,33)	8 (15,69)
Corticoides de uso sistêmico	6 (10)	6 (11,76)
Anestésicos	6 (10)	6 (11,76)
Antimicótico de uso sistêmico	4 (6,67)	3 (5,88)
Antiepiléticos	3 (5)	3 (5,88)
Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	2 (3,33)	1 (1,96)
Outros*	3 (5)	3 (1,96)

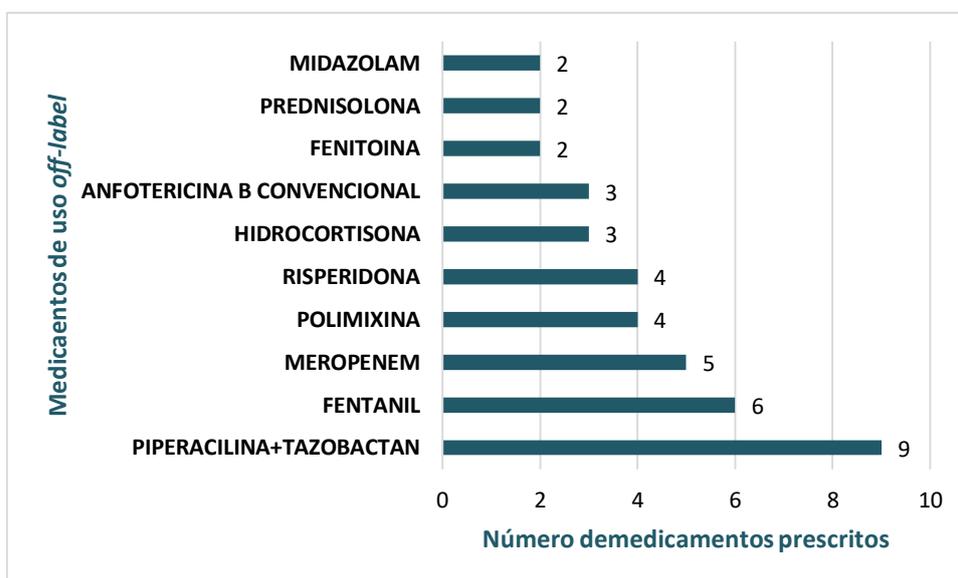
Fonte: próprio autor.

RAM = Reação adversa a medicamentos; ATC = Classificação Anatômica Terapêutico Química.

*Agentes antitrombóticos, outros medicamentos do sistema nervoso central e psicoanalépticos.

Em relação aos medicamentos *off-label* suspeitos de RAM de acordo com a classificação ATC, mais prevalentes foram representados pela piperacilina+tazobactam e fentanil (Figura 8).

Figura 8 – Distribuição da prevalência dos medicamentos de uso *off-label* em relação a reação adversa a medicamentos.



Fonte: próprio autor.

Na Tabela 5 exibe os tipos de suspeitas de RAM que foram identificados e a frequência da ocorrência. Após a revisão dos tipos de RAM, a diarreia foi o desfecho mais frequente (18,3%; n=11), seguido de hipernatremia (11,7%; n= 7) e hipotensão (10%; n=6).

Tabela 5 – Descrição das reações adversas a medicamentos classificadas na população estudada.

Descrição	Total de RAM n =60 (%)
Diarréia	11 (18,3)
Hipernatremia	7 (11,7)
Hipotensão	6 (10)
Hiperpigmentação	4 (6,7)
Hipocalemia	3 (5)
Hiperglicemia	3 (5)
Sonolência	3 (5)
Tremores	3 (5)
Rash Cutâneo	3 (5)
Eosinofilia	2 (3,3)
Bradycardia	2 (3,3)
Plaquetopenia	2 (3,3)
Vômitos	2 (3,3)
Outros*	7 (11,7)

Fonte: próprio autor.

RAM = Reação adversa a medicamentos.

*Constipação, aumento de creatinina, ginecomastia, aumento de transaminases, hipomagnesemia, hiponatremia e intoxicação.

Quando comparados os medicamentos recebidos entre aqueles pacientes antes e depois da RAM, os pacientes que apresentaram RAM, receberam um número de medicamentos maior, sendo prescritos de modo *off-label* e considerados MPP, com o valor de *p* estatisticamente significativo ($p=0,0002$; razão de prevalência 0,8413; IC 95%: 0,76-0,92) (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação dos medicamentos recebidos pelos pacientes entre aqueles com e sem reação adversa a medicamentos.

Categoria	Total de Admissão (n=100)	Sem RAM (n= 74)	Com RAM (n=26)	<i>p</i>^a	Razão de prevalência	IC_{95%}^b
No. de medicamentos MPP recebidos	1549	914	635			
Nº de medicamentos <i>off-label</i>	2952	1769	1183	0,565	1,025	0,94-1,12
Nº de medicamentos <i>label</i>	1049	719	345			
Nº de medicamentos MPP e <i>off-label</i>	1088	617	417	0,0002	0,8413	0,76-0,92

Fonte: próprio autor.

RAM = Reação adversa a medicamentos.

MPP = Medicamento Potencialmente Perigoso.

^a Teste de Fisher; $p < 0,05$. ^b IC95%: intervalo de confiança de 95%.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que envolve a avaliação do uso de medicamentos *off-label* e a prevalência de RAM em pacientes adultos críticos no Brasil, uma vez que os estudos existentes são relacionados apenas ao uso de medicamentos *off-label* na população pediátrica e neonatal hospitalizada (BASTOS, 2018; ZUNINO et al., 2019; DIEL et al., 2020).

Segundo Ferreira et al. (2012), observou-se que as prescrições de medicamentos *off-label* apresentam proporções muito diferentes em diversos estudos variando de 3,2 a 78,7%, exemplificando que ainda existem discordâncias em relação à prescrição de fármacos na pediatria, que muitas vezes é embasada na prática clínica.

A alta incidência do uso de medicamentos *off-label* na população pediátrica foi principalmente devido ao fato de muitos medicamentos não receberem aprovação regulatória na população pediátrica e da falta de interesse pelas indústrias farmacêuticas em atualizar regularmente as bulas de medicamentos já existentes, o qual não se difere da população adulta que segue os mesmos princípios de segurança na prescrição (PANDOLFINI; BONATI, 2005).

Na avaliação do uso de medicamentos na população estudada, houve uma prevalência de uso de medicamentos *off-label* em 73,0% dos medicamentos prescritos. A taxa é superior entre 36% a 50% do uso de medicamentos *off-label* que foram identificados em recente estudos de avaliação em pacientes adultos na UTI (LAT et al., 2011; SMITHBURGER et al., 2015; SANTIAGO et al., 2017). A diferença pode ser explicada pelos diferentes desenhos de estudo que foram feitos para categorizar a classificação *off-label* na prescrição. As características de tipo e volume de diluente e de tempo de administração de medicamentos endovenosos, consideradas no presente estudo, não foram consideradas por tais estudos norte-americanos, o que deve ter desfavorecido na diminuição da prevalência do uso de medicamentos *off-label*.

Em relação a avaliação das categorias de medicamentos *off-label* neste estudo, estão descritas na literatura, e são justificadas pois é conhecido que o preparo e administração do medicamento impactam na segurança da terapia medicamentosa, reduzindo a um mínimo aceitável, o risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Este estudo reforça a alta prevalência do uso de medicamentos *off-label* em pacientes adultos críticos, dada a comprovação com estudos realizados em hospitais nos Estados Unidos em que o uso de terapias medicamentosas *off-label* nas UTI adultos são

comuns, sendo a maioria dos medicamentos prescritos após a admissão na UTI (LAT *et al.*, 2011), corroborando com os resultados do nosso estudo.

A prescrição de MPP esteve associada a um maior uso *off-label* 68% sugerindo uma maior tendência desses medicamentos não seguir orientações da bula. Os MPP possuem um risco maior de causar danos significativos aos pacientes se usados incorretamente sendo potencialmente sujeitos a uma maior vigilância institucional e o seu uso em condições não regulamentadas tendem a ter mais riscos na prática clínica quando prescritos de modo *off-label* (KAUSHAL *et al.*, 2004; DELL AERA *et al.*, 2007; CADWELL, 2008).

Entretanto, em relação aos escores clínicos de gravidade utilizados (APACHE II e SOFA), não foram associados a um maior uso *off-label* sendo estatisticamente significativo, corroborando com os resultados encontrados no estudo de Lat *et al.*, (2011). Contudo, tais resultados considerando a estratificação de escore dos medicamentos *off-label* o escore APACHE no estudo, houve um maior risco de mortalidade desses pacientes, mas em relação ao SOFA ocorreu um menor risco de falência orgânica.

A prescrição de um medicamento *off-label* não implica necessariamente uma falta de evidência para apoiar seu uso. No entanto, há também uma escassez de evidências na qual apoia o uso de medicamentos *off-label* (LAT *et al.*, 2011). A falta de regulamentação e evidências científicas sugerem uma maior preocupação com a segurança dos medicamentos e a alta frequência desses medicamentos pode predispor ao aumento no risco de aparecimento de reações adversas a medicamentos.

Portanto, o objetivo específico do estudo foi associar o aparecimento de RAM com o uso de medicamentos *off-label*. Com isso observou-se que no nosso estudo a maioria dos registros foram resultantes do uso *off-label* de medicamentos suspeitos de RAM 85%, enquanto que a minoria foi de uso *label*, demonstrando diferença em comparação com o estudo multicêntrico de Smithburger *et al.*, (2015), na qual 56% dos medicamentos suspeitos de RAM foram associadas ao uso aprovado pela FDA, ou seja, uso *label* e 44% foi associado ao uso de medicamentos *off-label*. Com esses resultados, sugere-se, então, que no nosso estudo houve uma alta prevalência do uso *off-label* nos medicamentos suspeitos de RAM, mesmo se tratando de um estudo unicêntrico com diferenças no arsenal terapêutico, protocolos clínicos e perfil dos pacientes quando comparados em cada instituição.

No geral, quando comparados pacientes que desenvolveram ou não RAM, houve uma proporção semelhante entre o número total de pacientes relacionados ao números pacientes que tiveram RAM notificadas. Foi encontrado 26% de notificação de

RAM entres os pacientes do estudo, sendo semelhante ao estudo de Smithburger *et al.*, (2015) que observou uma proporção de 27,5%.

Já a prevalência de RAM quando comparados a outros estudos em pacientes hospitalizados, ocorre entre 20% a 23,9%, mantendo semelhança dessa proporção com os resultados que foram encontrados em estudos anteriores (PIRMOHAMED, 2004; BASILE *et al.*, 2019). As notificações registradas de RAM através dos resultados citados, poderia ser explicada pelo modo como é realizada a notificação nos hospitais.

A notificação voluntária de suspeitas de RAM subestima a taxa real de reações adversas, sendo um método pouco utilizado. É necessária a combinação de técnicas entre vigilância passiva e ativa para a prevenção e detecção das RAM, pois estudos relatam baixa adesão de notificação voluntária de forma espontânea, constatando-se uma maior necessidade de mais investimento nessa área, principalmente em relação à sensibilização da importância da notificação espontânea para obtenção de dados necessários para fins de regulamentação sanitária. Portanto, o uso de vários modos e estratégias de busca ativa melhoram a detecção de notificações suspeitas de RAM (ROMEU *et al.*, 2011; SEBASTIÃO *et al.*, 2016; MOTA *et al.*, 2019).

A população analisada no nosso estudo na qual desenvolveu RAM foi constituída maioritariamente pelo sexo feminino, sendo estatisticamente significativo, com isso, esses resultados são semelhantes a outros estudos relacionados com a ocorrência de RAM (ROMEU *et al.*, 2011; DIAS, 2020).

E em relação aos escores clínicos de gravidade utilizados (APACHE II e SOFA) dos pacientes que desenvolveram RAM, indicam que essa população do estudo está relacionada a pacientes clinicamente não-graves. Ou seja, com menor risco de falência orgânica e mortalidade.

As cinco classes mais comuns de medicamentos de uso *off-label* implicados no desenvolvimento de uma RAM nesse estudo em relação a classificação ATC foram: antimicrobianos de uso sistêmico, psicodélicos, corticosteróides, anestésicos, também refletiram as identificadas em investigações anteriores (ROMEU *et al.*, 2011; SMITHBURGER *et al.*, 2015).

Houve prevalência dos medicamentos de uso *off-label* suspeitos de causar RAM pela classe de antimicrobianos de uso sistêmico, corroborando com o estudo realizado em UTI de hospitais norte-americanos (SMITHBURGER *et al.*, 2015). Lat *et al.*, (2011) apontaram, como motivo importante para o uso *off-label* de antimicrobianos, a existência de poucos medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de sepse grave, e que os antimicrobianos representam o pilar da terapia

medicamentosa para sepse, sendo amplamente utilizados principalmente em pacientes críticos. Segundo Tansarli *et al.*, (2012) os antibióticos são frequentemente prescritos como *off-label* em adultos, devido ao surgimento da resistência antimicrobiana a múltiplos fármacos, limitando as opções de tratamento para pacientes críticos, na qual são mais vulneráveis a bactérias multirresistentes.

Com o resultado encontrado neste estudo observou-se uma relação entre o uso de antimicrobianos sistêmicos com o desfecho clínico mais prevalente do estudo, que foi a diarreia. É considerado muito comum ($\geq 10\%$), encontrar essa RAM em bulas de medicamentos antimicrobianos.

Além disso, nesse estudo encontrou-se uma forte correlação entre um maior número de medicamentos recebidos de uso *off-label* sendo ainda considerados MPP em pacientes que desenvolveram RAM. Neste contexto, fica evidente a importância de mais estudos relacionados ao uso desses medicamentos e ao processo de monitoramento, principalmente dos MPP, assim como, a necessidade da adoção de medidas de prevenção nos locais de assistência à saúde, devido a esses medicamentos terem risco de produzir dano irreversível ao paciente quando manipuladas de maneira inadequada e de causar RAM (ISMP, 2019).

O uso frequente de medicamentos de modo *off-label* pode desencorajar estudos clínicos bem conduzidos por parte das indústrias farmacêuticas e a consequente atualização das bulas por questões econômicas (LAT *et al.*, 2011). Apesar dos riscos envolvidos nessa prática, o problema não tem gerado maiores preocupações na comunidade científica brasileira e nas autoridades sanitárias do Brasil. Neste contexto, o presente estudo orienta os prescritores a um melhor entendimento do uso de medicamentos *off-label* em pacientes internados na UTI, assim como devem estar cientes que essa prática de prescrição deve ser embasada em estudos com forte evidência científica que apoiam o uso desses medicamentos.

Nosso estudo fornece informações importantes sobre o uso de medicamentos *off-label* em pacientes críticos. Porém, ele possui algumas limitações. Em primeiro lugar, esses resultados não podem ser generalizados para hospitais comunitários ou rurais, instituições sem a presença de um farmacêutico clínico no atendimento diário ao paciente na UTI e para populações não-adultas de UTI. Além disso, esse foi um estudo unicêntrico realizado em um curto período de tempo que se destinou apenas a determinar a extensão do uso *off-label* em pacientes adultos críticos e ao desenvolvimento de RAM, não avaliando gravidade ou dano relacionados a esse uso. Uma segunda limitação foi a inclusão e análise de apenas RAM que podem ser dicotomizados em categorias de uso

off-label ou *label*. Além disso, esse método de análise foi escolhido para atingir o objetivo principal do estudo, determinar a prevalência de RAM associadas ao uso de medicamentos *off-label* e avaliar o uso desses medicamentos *off-label* como fator de risco para o desenvolvimento de RAM em uma população de pacientes adultos na UTI. A inclusão de RAM com dois ou mais medicamentos potencialmente causais, representando a categoria *off-label* e *label* no mesmo medicamento, impediria a dicotomização do resultado. Uma terceira limitação foi que o estudo envolveu pesquisa em prontuários, uma combinação de identificação retrospectivo de RAM e revisão de prontuários sendo utilizada como uma abordagem mais abrangente para identificar RAM e com isso pode ter ocorrido na inclusão um viés na análise das informações e confiabilidade dos dados coletados devido a falhas no preenchimento dos prontuários, pois durante a coleta de dados o hospital não possuía prontuário eletrônico. Nossa taxa de RAM é consistente com a literatura, no entanto, sempre existe a possibilidade de que a detecção de alguns RAM não tenha ocorrido ou que a experiência do farmacêutico clínico impactou a identificação de RAM. Uma limitação final é que uma avaliação dos erros de medicação não foi realizada com as RAM; portanto, a dicotomização de reações adversas evitáveis versus não evitáveis poderia não ser conduzida. Deve-se notar também que a identificação de RAM em meio a eventos críticos relacionados a doenças pode ser difícil. No entanto, através do uso de ferramentas validadas de avaliação de causalidade, a identificação de RAM e o medicamento causal se tornam mais objetivas. Neste contexto, o estudo trouxe dados sobre uso *off-label* de medicamentos associados com a prevalência de RAM em pacientes adultos críticos até então não disponíveis no Brasil. Pesquisas futuras devem explorar estas questões em outros centros de saúde.

7 CONCLUSÃO

O perfil da população do nosso estudo envolveu adultos internados na UTI e muitas características são semelhantes a outros estudos que envolvem o paciente crítico. Os medicamentos *off-label* mais prevalentes na terapia intensiva foram noradrenalina, cloreto de potássio e fentanil, sendo a maioria considerado MPP, o que infere maior atenção e cautela para a utilização segura desses medicamentos no paciente crítico. A alta prevalência dos medicamentos *off-label* esteve relacionada ao uso frequente de sondas para administração de medicamentos e com a classe terapêutica dos antimicrobianos de uso sistêmico.

Concluimos que o uso *off-label* de medicamentos ocorre frequentemente na UTI, e a ocorrência da RAM foi mais prevalente em pacientes que tiveram um número maior de medicamentos *off-label*. Os médicos devem ser alertados que ocorre um alto risco do paciente desenvolver uma RAM com o aumento do número de medicamentos recebidos *off-label*, sendo ainda considerado MPP. A prevenção de RAM é importante para a segurança do paciente e deve estar na vanguarda de práticas seguras de medicação.

8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos 2005.

Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 10 maio. 2020.

AAGAARD, L. Off-label and unlicensed prescribing of medicines in paediatric populations: occurrence and safety aspects. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 17, p. 215, 2015.

ARONSON, J.K; FERNER, R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 12, p. 2615–2625, 2017.

ALOMAR, M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 22, n. 2, p. 83-94, 2014.

BASILE, L. C, SANTOS, A. D., STELZER, L. B., ALVES, R. C., FONTES, C. M. B., BORGATO, M. H. LIMA, S. A. M. Análise das ocorrências de incidentes relacionados aos medicamentos potencialmente perigosos dispensados em hospital de ensino. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, n. SPE, 2019.

BASTOS, S. S. Uso de Medicamentos Off Label em Pediatria. **Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí**, v. 1, n. 3, p. 20-28, 2018.

BARBOSA, Carla et al. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 5, n. 3, p. 157-179, 2016.

BELLIS, J. R., KIRKHAM, J. J., THIESEN, S., CONROY, E. J., BRACKEN, L. E., MANNIX, H. L., PIRMOHAMED, M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case? control study of inpatients in a pediatric hospital. **BMC medicine**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2013.

BRASIL, Lei de nº 9.782 de 26 de Janeiro de 1999.

Disponível em: < <https://trf-jusbrasil.com.br/jurisprudencia/910006210/apelacao-em-mandado-de-seguranca-ams-ams-388474720074013400?ref=serp>>. Acesso em: 01/10/2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? **Rev Saude Publica**, v. 46, n.2, p.398-9, 2012.

CADWELL, S. M. Pediatric Medication Safety in the Emergency Department. **Journal of Emergency Nursing**, v. 34, n. 4, p. 375 – 7, 2008.

CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. Off-label prescription: Practice and problems. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 32, n. 9, p.

681-686, 2013.

CARVALHO, P. R.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. T., MARTINBIANCHO, J.; TROTTA E. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, p. 397-402, 2003.

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

CARDOSO, L.A.G. Uso Off label de Medicamentos. 2014. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde e Escola Superior de Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.

CASTRO, Jaqueline Cristina da Silveira Xavier et al. Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 4, 2018.

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**, v. 5, p. 703-18, 2006.

DAL PAN, G. J. Monitoring the safety of off-label medicine use. **WHO Drug Information**, v. 23, n. 1, p. 21, 2009.

DAL PAN, G. J. Monitoring the safety of medicines used off-label. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, n. 5, p. 787-795, 2012.

DELL AERA M., GASBARRO A.R., PADOVANO M. et al. Unlicensed and Off-Label Use of Medicines at a Neonatology Clinic in Italy. **Pharmacy World & Science**, v. 29, n. 4, p. 361-7, 2007.

DIAS, Beatriz Gabriel. Cefaleias como Reação Adversa a Medicamentos na População Idosa Portuguesa: Um estudo retrospectivo. **Tese de Doutorado**. 2020.

DIEL, J. D. A. C., HEINECK, I., SANTOS, D. B. D., PIZZOL, T. D. S. D. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200030, 2020.

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

EGUALE, T.; BUCKERIDGE, D.L.; VERMA, A.; WINSLADE, N.E.; BENEDETTI, A.; HANLEY, J.A et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n.1, p. 55-63, 2016.

EPSTEIN, R. S.; HUANG, S.M. The Many Sides of Off-Label Prescribing. 2012.

FERREIRA, L. A, IBIAPINA, C. C, FAGUNDES, E. D. T, MACHADO, M. G. P. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 3, p. 13-13, 2011.

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

GARCÍA-LÓPEZ, I., FUENTES-RÍOS, J. E., MANRIQUE-RODRÍGUEZ, S., & FERNÁNDEZ-LLAMAZARES, C. M. Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 86, n. 1, p. 28-36, 2017.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J. R.; GRAUDINS, L. V.; WARD, R. L.; CAMPBELL, T. J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Medical Journal of Australia**, v. 185, n. 10, p. 544, 2006.

GAZARIAN, M. Off-label use of medicines in the paediatric population: recommendations for assessing appropriateness. **Geneva, Switzerland: World Health Organization**, 2007.

GHINEA, N., KERRIDGE, I., LITTLE, M., LIPWORTH, W. Challenges to the validity of using medicine labels to categorize clinical behavior: An empirical and normative critique of “off-label” prescribing. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 23, n. 3, p. 574-581, 2017.

GOMES, V.P.; DA SILVA, K. M.; CHAGAS, S. O.; MAGALHÃES, I. R. S. Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. **Farmácia Hospitalaria**, v. 39, n. 3, p. 176-180, 2015.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016.

Instituto para a Prática de Medicação Segura (ISMP). Lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar.

Disponível em:

< <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf> > Acesso em: 20 maio. 2020.

KAUSHAL, R.; JAGGI, T.; WALSH, K.; FORTESCUE, E.; BATES, D. Pediatric Medication Errors: What Do We Know? What Gaps Remain? **Ambulatory Pediatrics**, v. 4, n. 1, p. 73 – 81, 2004.

KANE-GILL, S.L.; JACOBI, J.; ROTHSCHILD, J. M. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. **Critical care medicine**, v. 38, p. S83-S89, 2010.

KANE-GILL, S.L.; KIRISCI, L.; VERRICO, M.M.; ROTHSCHILD, J.M.

Identification of risk factors for adverse drug reactions in critically ill patients. **Crit Care Med**, v. 40, n. 3, p. 823, 2012.

KEEGAN, M. T.; SOARES, M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 264- 269, 2016.

LAT, I., MICEK, S., JANZEN, J., COHEN, H., OLSEN, K., HAAS, C. Off-label medication use in adult critical care patients. **Journal of critical care**, v. 26, n. 1, p. 89-94, 2011.

LATIF, A., RAWAT, N., PUSTAVOITAU, A., PRONOVOST, P.J., PHAM, J.C. National study on the distribution, causes, and consequences of voluntarily reported medication errors between the ICU and non-ICU settings. **Crit Care Med**, v. 41, n. 2, p.389–398, 2013.

LIU, L., YANG, H.Y., LOU, Y., MIAO, J., LU, X.Y., ZHAO, Q.W., et al. Off-label prescriptions in intensive care unit: the Chinese experience. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 14, p. 195, 2018.

LOBO, M. G. A., PINHEIRO, S. M. B., CASTRO, J. G. D., MOMENTÉ, V. G., & PRANCHEVICIUS, M. C. S. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 14, n. 1, p. 5, 2013.

LOUREIRO, C. V., NÉRI, E. D. R., DIAS, H. I., MASCARENHAS, M. B. J., & FONTELES, M. M. D. F. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 1, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso *off-label*: erro ou necessidade?. **Rev Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 398-9, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR), Fundação Oswaldo Cruz, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00148818, 2019.

MODESTO, A. C. F., FERREIRA, T. X. A. M., PROVIN, M. P., AMARAL, R. G., LIMA, D. M. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, n. 3, p. 401-410, 2016.

NARANJO, C.A., BUSTO, U., SELLERS, E.M.; SANDOR, P., RUIZ, I., ROBERTS, E. A., GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, p. 239–245, 1981.

NOBRE, P. F. S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 847-854, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. **Safety Monitoring of medicinal products**, p. 48, 2002.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. “Boas práticas de farmacovigilância para as Américas”. Washington. D.C.: OPAS, © 2011.

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

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **European journal of pediatrics**, v. 164, n. 9, p. 552-558, 2005.

PRATICO, A. D., LONGO, L., MANSUETO, S., GOZZO, L., BARBERI, I., TIRALONGO, V., ... & DRAGO, F. Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study. **Current drug safety**, v. 13, n. 3, p. 200-207, 2018.

PIRMOHAMED, M. Adverse drug reactions: a preventable problem. **Clin Pulse**, v. 68, n. 63, p. 7, 2004.

ROMEU, G. A., TÁVORA, M. R. F., DA COSTA, A. K. M., DE SOUZA, M. O. B., & GONDIM, A. P. S. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 1, 2011.

SANTIAGO, R. M.; NEKEL, J. N.; DA SILVA, D. M.; SATO, M. D. O. Medicamentos *off-label* em uma unidade de terapia pediátrica. **rev. bras. farm. hosp. serv. saúde**, são paulo, v.8 n.2 14- 17 abr./jun. 2017.

SEYNAEVE, S.; VERBRUGGHE, W.; CLAES, B.; VANDENPLAS, D.; REYNTIENS, D.; JORENS, P. G. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. **American Journal of Critical Care**, v. 20, n. 6, p. e131-e140, 2011.

SEBASTIÃO, João Fernandes Mateus et al. Incidência de Reações Adversas a Medicamentos nos Serviços de Medicina e Terapia do Hospital Central Josina Machel, em 2014. **Revista Portuguesa De Farmacoterapia**, v. 8, n. 2, p. 21-27, 2016.

SOARES, F. R.; DADALTO, L. Responsabilidade médica e prescrição off-label de medicamentos no tratamento da COVID-19. **Revista IBERC**, v. 3, n. 2, p. 1-22, 2020.

SHOULDERS, B.R.; SMITHBURGER, P.L.; TCHEN, S.; BUCKLEY, M.; LAT, I.; KANE-GILL, S.L. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 7, p. 529–542, 2017.

SMITHBURGER, P. L.; BUCKLEY, M. S.; CULVER, M. A.; SOKOL, S.; Lat, I.; HANDLER, S. M.; KANE-GILL, S. L. A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units. **Critical care medicine**, v. 43, n. 8, p. 1612, 2015.

STAFFORD, R.S. Regulating off-label drug use - rethinking the role of the FDA. **N Engl J Med**, v.358, p.1427-9, 2008.

TANSARLI, G. S., RAFAILIDIS, P. I., KAPASKELIS, A., FALAGAS, M. E.. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 10, n. 12, p. 1383-1392, 2012

ZUNINO, C., ASSANDRI, R., CARTATEGUI, A., MARTORELL, P., MINETTI, M., RODRÍGUEZ, J., & GIACHETTO, G. Conocimiento de la prescripción de medicamentos off label en pediatría. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 90, n. 4, p. 195-202, 2019.

WEDA, M., HOEBERT, J., VERVLOET, M., MOLTÓ PUIGMARTI, C., DAMEN, N., MARCHANGE, S., DIJK, L. V. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017

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

WHO. *Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC Code)*. Disponível em: < <http://www.whocc.no/atcddd> > Acesso em: 11 de Abril. 2020.

10 ANEXO 1 – FICHA ELABORADA PELO HOSPITAL PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS E DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (PARTE 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO
COMISSÃO DE RISCOS HOSPITALARES
SUB-COMISSÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA**

Notificação N°
NOTIVISA N°

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO E DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO

CONFIDENCIAL

1. Dados do paciente DATA: / /

Nome ou iniciais do paciente:		
HUWC () MEAC () Prontuário:	Unidade:	Leito:
Data de nascimento e/ou idade:	Peso (KG):	Sexo: F () M ()
História de alergia (), Se sim, qual alergia?		
Gestante (), Idade Gestacional:	Nefropata () Hepatopata () Cardiopata ()	

2. Reação adversa suspeita

Reação adversa	Início	Fim	Evolução

3. Descrição da reação adversa suspeita (incluindo dados laboratoriais relevantes, motivo do uso do(s) medicamento(s) suspeito(s)):

4. Medicamento(s) Suspeitos de causar a reação adversa:

Nome comercial e/ou denominação genérica	Dose diária	Via de adm.	Início	Fim	Fabricante	Lote	Validade

11 ANEXO 2 – FICHA ELABORADA PELO HOSPITAL PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS E DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (PARTE 2)

5 Evolução relacionada à reação adversa	
5.1 Gravidade:	5.2 Conduta:
<input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Risco de morte <input type="checkbox"/> Anomalia congênita <input type="checkbox"/> Incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> Necessitou de internação em consequência da reação adversa à reação <input type="checkbox"/> Efeito clinicamente importante <input type="checkbox"/> Efeito clinicamente pouco importante	<input type="checkbox"/> Suspendeu o medicamento <input type="checkbox"/> alterou a dose <input type="checkbox"/> alterou a posologia <input type="checkbox"/> alterou o tempo de infusão <input type="checkbox"/> alterou a diluição <input type="checkbox"/> Continuou com medicamento suspeito de causar a reação <input type="checkbox"/> Tratamento específico _____
6. Reexposição (re-introdução do(s) medicamento(s) após fim da meia-vida do(s) mesmo(s))	
<input type="checkbox"/> Sintomas reapareceram após a reexposição <input type="checkbox"/> Sintomas não reapareceram após a reexposição <input type="checkbox"/> Reintrodução não efetuada <input type="checkbox"/> Desconhecida	
7. Recuperação:	
<input type="checkbox"/> Paciente recuperado (remissão total dos sintomas) <input type="checkbox"/> Paciente em recuperação <input type="checkbox"/> Paciente não recuperado (permanecem os sintomas sem melhora do quadro clínico) <input type="checkbox"/> Desconhecida	

NOTIVISA Nº _____

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE DESVIO DE QUALIDADE.

Notificação Nº _____

Nome comercial :	
Denominação genérica:	Fabricante:
Número do lote:	Reg. M.S.:
Data de fabricação: ____ / ____ / ____	Data de validade: ____ / ____ / ____
Forma de armazenamento: <input type="checkbox"/> Temperatura ambiente <input type="checkbox"/> Geladeira (2 a 8 °C) <input type="checkbox"/> Freezer (____ °C)	
Problema:	
<input type="checkbox"/> Falta do efeito esperado <input type="checkbox"/> Ausência de dados importantes na bula <input type="checkbox"/> Ausência de dados importantes no rótulo <input type="checkbox"/> Presença de corpo estranho <input type="checkbox"/> Outros (especificar) _____	<input type="checkbox"/> Mudança de coloração <input type="checkbox"/> Alteração no estado físico <input type="checkbox"/> Alteração no odor <input type="checkbox"/> Alteração no sabor
Relato do problema:	
<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	

DADOS DO NOTIFICADOR (Confidencial)

Nome:	NE	BA
Categoria profissional:	Carta Notif.	Cartão PTE
Telefone:	Data da notificação: ____ / ____ / ____	
Sector notificador:		

Notas:

- * Todos os profissionais de saúde podem notificar.
- * As informações contidas neste formulário são totalmente confidenciais, não deixe de notificar por falta de algum dado.
- * Comunique à comissão de riscos hospitalares pelo ramal 8506.
- * Legendas: NE = Notificação espontânea; BA = Busca ativa; Cartão PTE = Cartão entregue ao paciente; Carta Notif. = carta resposta para o notificador; Reg.M.S = Registro no Ministério da Saúde.

12 ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da associação de medicamentos off-label e reações adversas a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva adulta de um hospital universitário

Pesquisador: MARJORIE MOREIRA GUEDES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81729818.5.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.781.072

Apresentação do Projeto:

Este é um estudo prospectivo, observacional e analítico que avaliará o uso off-label de medicamentos e a prevalência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), de pacientes admitidos em uma UTI clínica adulto, durante o período de março/2018 a setembro/2018. O estudo será realizado em uma UTI clínica adulto.

*A presente submissão é uma emenda para ampliar o período de coleta de dados de março a agosto de 2018 para março a novembro de 2018 e também para incluir novos pesquisadores: Marta Maria de Franca Fonteles, Vitor Nogueira Araújo e Kelsel Bezerra Maia, com a seguinte justificativa: "tendo em vista o reduzido número de leitos do local do estudo e a complexidade dos pacientes internados, a obtenção de um número significativo de notificações de reações adversas a medicamentos pressupõe a extensão do período de coleta. Além disso, a inclusão de profissionais clínicos do serviço/Universidade e habilitados para a identificação de RAM no paciente crítico".

Uso off-label: situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

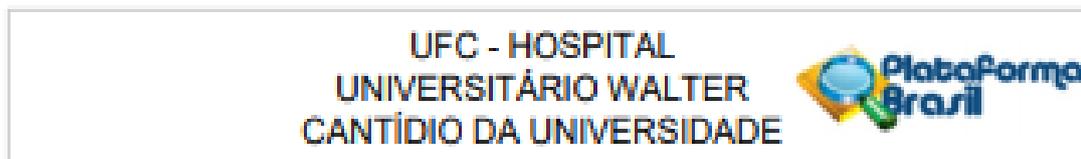
Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL



Continuação do Parecer: 2.781.072

medicamento não foi testado e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento.

“No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde que, como uma de suas competências, é responsável pela autorização do registro de medicamentos e da sua comercialização no território nacional. No entanto, esse processo não impede que o medicamento seja usado de maneira off-label. (ANVISA, 2005).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever e determinar a prevalência do uso de medicamentos off-label e a associação com o desenvolvimento de RAM em uma população de uma UTI adulta de um hospital universitário em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar os pacientes do estudo quanto às variáveis: sexo, idade, prontuário, peso, motivo de internação, comorbidades, presença de dispositivos invasivos duração da internação e desfecho da UTI;
- Identificar as classes terapêuticas, indicações de uso e o tipo de parâmetro off-label dos usos de medicamentos na UTI.
- Comparar status de aprovação de uso de medicamentos off-label prescritos entre a ANVISA e o FDA.
- Determinar a prevalência de RAM para medicamentos de uso label e off-label;
- Relacionar o uso de medicamentos off-label com a ocorrência de RAM.

*A presente emenda não altera os objetivos propostos inicialmente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Uma possível perda da prescrição do paciente, desorganização do prontuário no momento da coleta de dados, uma possível exposição dos dados do paciente, sendo essas situações resolvidas com a responsabilidade de manter organizado o prontuário juntamente com as prescrições e o sigilo de todos os dados do paciente.

Benefícios do estudo: Contribuir para a literatura científica sobre o uso off-label de medicamentos

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-6613 Fax: (85)3381-4861 E-mail: cephusc@huwc.ufc.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.781.073

em pacientes críticos na UTI.

*A presente emenda não altera os riscos e os benefícios descritos inicialmente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em andamento.

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e analítico que avaliará o uso off-label de medicamentos e a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) de pacientes admitidos em uma UTI clínica adulto no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWCUFC), durante o período de março/2018 a novembro/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou adequadamente:

- Carta de encaminhamento e justificativa da emenda ao CEP;
- Projeto emendado e;
- Declaração de concordância dos novos pesquisadores devidamente assinada.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos na referida emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar relatório após o término do estudo. Previsão para apresentação do relatório: Março de 2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_113774_1_E1.pdf	16/05/2018 16:47:53		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	16/05/2018 16:41:52	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Outros	EMENTA_TCR.pdf	16/05/2018 16:38:53	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	16/05/2018 16:35:30	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTedillo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: PORTALEZA
Telefone: (85)3366-8813 Fax: (85)3281-4981 E-mail: cephuw@huwcu.ufc.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 2.781.072

Declaração de Pesquisadores	DECLARA_CONCORDANCIA.pdf	16/05/2018 16:30:43	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaocheleuti.pdf	03/01/2018 15:15:30	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso.pdf	03/01/2018 15:14:31	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	autorizacaosame.pdf	03/01/2018 15:12:33	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoquerencia.pdf	03/01/2018 15:10:20	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoconcordancia.pdf	03/01/2018 15:08:04	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/01/2018 14:53:23	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	03/01/2018 14:52:03	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	03/01/2018 14:49:28	MARJORIE MOREIRA GUEDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 23 de Julho de 2018

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.400-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3361-4661 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

13 ANEXO 4 – DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO



DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO
SETOR DE ARQUIVO MÉDICO – SAME / HUWC

Eu, Emanuel Moreira Melo, chefe do SAME – HUWC/EBSERH, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio, autorizo Marjorie Moreira Guedes a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo:

“AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA ADULTA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO”

Fortaleza, 22 de 11 de 2017.

Emanuel Moreira de Melo

Emanuel Moreira Melo
Chefe do SAME – HUWC/EBSERH

Emanuel Moreira de Melo
Chefe da Unit. de Gestão da Doc. Clínica
HUWC/EBSERH