



# MEDICAMENTOS FREQUENTEMENTE SUJEITOS A PRESCRIÇÃO *OFF-LABEL*

A prescrição *off-label* de medicamentos corresponde à prescrição médica de um medicamento em condições diferentes das preconizadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), aprovado pelas entidades reguladoras do medicamento (Infarmed ou Agência Europeia de Medicamentos, no caso de Portugal). Essas condições diferentes das autorizadas podem dizer respeito à indicação terapêutica, faixa etária, dose/posologia, forma farmacêutica e/ou via de administração. Embora menos frequentemente referido na literatura, em sentido estrito, a própria manipulação de uma forma farmacêutica em moldes não previstos no RCM (p. ex., trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas para a elaboração de uma solução ou suspensão oral) consubstancia, igualmente, uma utilização *off-label* do medicamento, incorporando um fator de risco adicional.

Embora a prescrição *off-label* possa ocorrer em qualquer especialidade médica, é mais comum em áreas da medicina em que é menos provável que a população de doentes seja incluída em ensaios clínicos (p. ex., doentes pediátricos, grávidas, doentes psiquiátricos, cardíacos, oncológicos, com doenças raras).<sup>1</sup> Desta forma, a prescrição *off-label* não assenta em evidência científica, sobre as características do medicamento, dotada da mesma robustez do que aquela que é objeto de aprovação no quadro da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Contudo, apesar desta menor robustez científica quanto à segurança e efetividade da utilização de um medicamento, a prescrição *off-label* não constitui, desde que verificados determinados requisitos, uma violação das boas práticas médicas, estando, inclusivamente, prevista numa norma de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde (Norma n.º 015/2013 de 03/10/2013, atualizada a 04/11/2015 e intitulada “Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito”) e numa circular informativa do Infarmed (Circular Informativa n.º 184/CD de 12/11/2010).

A posição de diversos autores sobre esta matéria é a de que a prescrição *off-label* de medicamentos será lícita quando:<sup>2</sup> 1) For dado pelo doente, por escrito, o consentimento informado, esclarecido e livre; 2) Aportar resultados terapêuticos com uma relação benefício/risco claramente favorável para o doente; 3) For baseada em resultados cientificamente convincentes; 4) Não existir no mercado uma alternativa terapêutica aprovada que se afigure eficaz e segura para o caso clínico em causa; 5) Contemplar uma adequada monitorização do doente. Este último requisito, que envolve, também, a realização de uma farmacovigilância ativa, é particularmente importante atendendo a que a prescrição *off-label* não foi alvo da prévia avaliação por uma autoridade reguladora, estando potencialmente associada a reações adversas medicamentosas (RAMs) não descritas e inesperadas. De igual modo, é também conveniente que a prescrição *off-label*, quando praticada numa instituição de saúde, seja antecipadamente objeto de análise e pronúncia por parte das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética da instituição.

Explanadas as considerações a ter em conta, regulamentares, deontológicas, legais e as que se prendem com a eficácia e garantia da segurança para os doentes, associadas à prescrição *off-label*, constitui objetivo deste artigo rever alguns medicamentos frequentemente sujeitos a essa mesma prescrição em ambiente hospitalar.

## BEVACIZUMAB

O bevacizumab tem utilização *off-label*, a nível exclusivo hospitalar, no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida), bem como da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD), de retinopatia diabética proliferativa (RDP) e da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (OVR).<sup>3,4,5</sup> Deve ser administrado por um oftalmologista qualificado com experiência

em injeções intravítreas. A dose recomendada em adultos é de 2 mg/0,08 ml administrada através de uma injeção intravítrea de dose única, embora estejam também descritas na literatura doses como 1,25 mg/0,05 ml e 2,5 mg/0,01 ml.<sup>3,6</sup> O intervalo entre duas doses injetadas no mesmo olho deve ser de, pelo menos, quatro semanas.<sup>7</sup> O tratamento em adultos é iniciado com uma injeção por mês até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade da doença, i.e., sem alterações na acuidade visual e sem outros sinais e sintomas de doença sob tratamento continuado.<sup>8</sup> Inicialmente, podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas em doentes com DMI húmida, EMD, RDP e OVR. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico e devem ser baseados na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. Se, na opinião do médico, os parâmetros visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar da continuação do tratamento, o mesmo deve ser descontinuado.

O bevacizumab encontra-se disponível no mercado farmacêutico sob a forma de concentrado para solução para perfusão (100 mg/4 ml), pelo que a preparação das seringas contendo a dose de 2 mg/0,08 ml é habitualmente feita nos serviços farmacêuticos hospitalares, no próprio dia da administração, em câmara de fluxo de ar laminar e em condições de assepsia, controladas e validadas.

De referir que, apesar de ter surgido no mercado farmacêutico uma alternativa medicamentosa (ranibizumab) para as mesmas indicações terapêuticas, numa forma farmacêutica aprovada para administração intravítrea, a utilização *off-label* do bevacizumab continua generalizada na grande maioria dos hospitais, situação a que não serão alheios, também, os critérios económicos de seleção e aquisição de medicamentos.

## COLQUICINA

A colquicina é um medicamento histórico para o tratamento e prevenção da gota, sendo usada há mais de um milénio. É o tratamento de escolha para a Febre Mediterrânica Familiar, tendo também indicação terapêutica aprovada na doença de Behçet.<sup>9</sup> Investigações recentes, utilizando grandes grupos de doentes com gota que tomam colquicina há anos, demonstraram novas aplicações em oncologia, imunologia, cardiologia e dermatologia. A sua utilização *off-label* mais bem estudada é provavelmente o tratamento da pericardite aguda e recorrente. Embora o seu mecanismo de ação exato não esteja, ainda, completamente compreendido, os seus efeitos anti-inflamatórios na pericardite parecem estar relacionados com a sua capacidade para inibir a polimerização da tubulina, afetando a função dos microtúbulos.<sup>10,11</sup> A capacidade de se concentrar nos leucócitos, especialmente nos granulócitos, e de interferir com a sua função poderá explicar a sua ação como fármaco anti-inflamatório.<sup>10,12</sup>

A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda a colquicina como tratamento de primeira linha da pericardite aguda ou recorrente, sendo a dose ajustada ao peso corporal (0,5 mg duas vezes ao dia para indivíduos com peso superior a 70 kg ou uma vez ao dia para os indivíduos com peso inferior) e apresentando uma tolerabilidade aceitável.<sup>13</sup> A colquicina como terapêutica adjuvante ao ácido acetil-salicílico (500–1000 mg a cada 6–8 h) ou aos anti-inflamatórios não esteroides em altas doses (p. ex., 600 mg de ibuprofeno a cada 8 h) demonstrou ser eficaz em doentes com pericardite aguda (dose de manutenção durante 3 meses) ou pericardite recorrente (dose de manutenção durante 6 meses), reduzindo significativamente a proporção de doentes sintomáticos após três dias de tratamento (curto prazo) e a recidiva de episódios (longo prazo), com grandes reduções no risco relativo e absoluto.<sup>10,12,13</sup>

Apesar da necessidade de se proceder à verificação da existência de contraindicações e a ajustes de dose apropriados, o fármaco é seguro e bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns incluem a intolerância gástrica, que ocorre em 5-10% dos casos e que pode ser controlada pela redução da dose ou descontinuação temporária da administração.<sup>10</sup> Além da pericardite, outras utilizações *off-label* incluem a queratose actínica, a amiloidose e a psoríase.<sup>11</sup>

## ERITROMICINA

A eritromicina é um antibiótico macrólido autorizado para o tratamento de várias in-

feções bacterianas, nomeadamente do trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário e a endocardite.<sup>14,15</sup> Uma utilização *off-label* muito frequente deste antibiótico é como agente procinético em doentes com gastroparesia, caracterizada pelo atraso do esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica e na presença de sintomas gastrointestinais superiores que incluem saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, náuseas, vômitos, inchaço e epigastralgia.<sup>16,17,18</sup> As causas mais comuns de gastroparesia são a diabetes *mellitus*, causas pós-cirúrgicas e idiopáticas. Na gastroparesia, a eritromicina demonstrou eficácia na aceleração do esvaziamento gástrico devido à atividade colinérgica exercida no antro e ao relaxamento do piloro.<sup>16,17</sup> Como agente procinético, a eritromicina é utilizada em baixas doses e a administração intravenosa deve ser considerada em doentes agudos hospitalizados.<sup>19</sup> A dose intravenosa recomendada é de 1,5 a 3 mg/Kg a cada 6 ou 8 horas (em perfusão intravenosa durante 45 minutos para evitar a ocorrência de dor e trauma vasculares, como flebite).<sup>16,20</sup>

O tratamento oral de manutenção está indicado na gastroparesia em doentes em regime de ambulatório, uma vez que melhora os seus sintomas e o esvaziamento gástrico, mostrando benefício durante várias semanas.<sup>16,18</sup> A dose oral recomendada é de 125 mg duas vezes por dia antes das refeições,<sup>16</sup> estando disponível uma forma farmacêutica para suspensão oral, o que favorece a rápida absorção do fármaco e facilita os ajustes posológicos.<sup>21</sup> Contudo, a sua eficácia a longo prazo é limitada pela taquifilaxia.<sup>16,17,18</sup> Os efeitos secundários incluem dor abdominal, náuseas e diarreia.<sup>16,21</sup> No que respeita a interações medicamentosas, a eritromicina atua como indutor do CYP3A4 e, como tal, deve ser utilizada cuidadosamente quando associada com diltiazem ou verapamilo devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT e risco aumentado de morte súbita cardíaca.<sup>16,18,19</sup>

## LORAZEPAM

O ansiolítico, sedativo e hipnótico lorazepam tem uma utilização *off-label* frequente como antiemético e numa via de administração também *off-label* (sublingual, em vez das vias orais, intravenosas ou intramusculares aprovadas), em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia. Um comprimido de 1 mg é administrado, por via sublingual, em caso de necessidade, 30 minutos antes da quimioterapia.<sup>14</sup> O uso do lorazepam tem-se revelado útil no controlo das náuseas e vômitos antecipatórios (que ocorrem previamente a ciclos de

quimioterapia subsequentes), o que tem sido atribuído aos seus efeitos amnésicos, sedativos e ansiolíticos.<sup>22</sup>

## MISOPROSTOL

O misoprostol tem utilização *off-label*, a nível hospitalar, na maturação cervical e/ou indução do trabalho de parto. De acordo com a orientação da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 002/2015 de 19/01/2015, intitulada “Indução do trabalho de parto”, uma dose inicial de 25 µg de misoprostol por via oral ou intravaginal, administrada em intervalos de 3-6 horas, é um método eficaz,<sup>23,24,25</sup> podendo ser usado também nas situações de rotura prematura de membranas.<sup>26</sup> A preparação de 25 µg de misoprostol (1/8 de comprimido) deverá ser realizada nos serviços farmacêuticos hospitalares através do fracionamento e reembalagem, em condições validadas, dos comprimidos de 200 µg disponíveis no mercado. O uso de 50 µg de misoprostol (1/4 de comprimido) com intervalos de 6 horas para indução do trabalho de parto é aceitável, mas está associado a maior risco de taquissístolia e desacelerações da frequência cardíaca fetal.<sup>24,25</sup>

Outra utilização *off-label* do misoprostol é na interrupção medicamentosa da gravidez. A circular normativa da DGS n.º 9/SR de 21/06/07, intitulada “Interrupção medicamentosa da gravidez” preconiza a administração oral ou vaginal de comprimidos de misoprostol de 200 µg.<sup>27</sup> De acordo com esta circular, o processo de indução da interrupção da gravidez inicia-se com a administração de mifepristona na dose de 200 mg por via oral. Após 36/48 horas, será administrada a prostaglandina, o misoprostol. A toma oral de 400 µg de misoprostol (2 comprimidos de 200 µg) é eficaz até às 7 semanas de gravidez. Quando se trata de gravidezes entre as 7 e 9 semanas, recomenda-se 800 µg de misoprostol (4 comprimidos), por via oral ou vaginal.<sup>27</sup>

## SULFATO DE MAGNÉSIO

O magnésio é o segundo mineral mais abundante no nosso organismo, encontrando-se em cerca de 60% no esqueleto, 27% nos músculos e a restante percentagem nas outras células do organismo. Está envolvido em numerosas reações metabólicas essenciais e contribui na formação óssea e dos dentes, ajuda na transmissão de impulsos nervosos, intervém no relaxamento muscular e na produção de energia celular.<sup>28</sup>

A solução injetável de sulfato de magnésio (estando disponível nas concentrações desde 10% a 50%) pertence ao grupo dos eletrólitos e tem indicação aprovada no tratamento

da carência de magnésio, quando a via oral é inapropriada devido a perturbações de absorção, alcoolismo crónico, desnutrição, diarreia grave ou em doentes com nutrição parenteral total.<sup>14,28</sup>

Contudo, a sua utilização *off-label* noutras especialidades médicas tem demonstrado benefícios clínicos significativos, nomeadamente em grávidas com risco iminente de parto prematuro. A sua administração pré-natal confere neuroproteção fetal, prevenindo situações de paralisia cerebral e reduzindo o risco combinado de morte fetal/infantil.<sup>29,30</sup> A ligação da sua utilização em fase pré-natal com a redução de paralisia cerebral surgiu a partir de estudos observacionais em meados dos anos 90 e de vários ensaios clínicos aleatorizados que se seguiram, sendo o último reportado em 2008.<sup>29,31</sup>

As recomendações sugerem que deve ser administrado próximo da data planeada ou prevista do parto prematuro (a partir das 32 semanas)<sup>30</sup> na menor dose efetiva, com uma dose de carga (4 g diluídos em soro glicosado a 10% e perfundidos IV em 20 minutos) seguido de uma dose de manutenção (1 g/h) durante 24 h ou até ao nascimento.<sup>29,30</sup> A solução injetável de sulfato de magnésio pré-natal é um tratamento de baixo custo e eficaz na redução do risco de morte e paralisia cerebral em bebés muito prematuros.<sup>29,32</sup> No entanto, é considerado um medicamento de alerta máximo<sup>33</sup> e com uma janela terapêutica estreita, pelo que a sobredosagem pode causar complicações secundárias graves, como depressão respiratória ou paragem cardíaca.<sup>29,31</sup> O rubor e a taquicardia configuram os efeitos secundários menos graves.<sup>29</sup> O seu mecanismo de ação é pouco

claro quanto ao seu efeito neuroprotetor, mas pensa-se que bloqueia os recetores de glutamato e outros neurotransmissores excitatórios, diminui a produção de citocinas e apresenta propriedades antiplaquetárias e antioxidantes.<sup>29,31</sup> Essas propriedades podem diminuir a apoptose celular. Também ocorre aumento do fluxo sanguíneo uterino, com potencial para melhorar o fluxo sanguíneo no neonato, o que pode ajudar a prevenir a hipóxia e a isquemia, prejudiciais aos tecidos.<sup>31</sup>

Na **Tabela 1** encontram-se resumidas as principais utilizações *off-label* dos medicamentos abordados, sendo de salientar, contudo, que existem muitos mais exemplos de medicamentos utilizados, na prática clínica, em regime *off-label*, quer a nível hospitalar, quer a nível comunitário.

**TABELA 1 – MEDICAMENTOS FREQUENTEMENTE SUJEITOS A PRESCRIÇÃO OFF-LABEL.**

Medicamento com AIM (Substância ativa / Forma farmacêutica / Dosagem)	Utilização <i>off-label</i>	Via de administração	Posologia
Bevacizumab, solução injetável, 25 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida);</li> <li>· Perda de visão devida a edema macular diabético;</li> <li>· Retinopatia diabética proliferativa.</li> </ul>	Intravítrea (via <i>off-label</i> )	2 mg/0,08 ml, de 4/4 semanas.
Colquicina, comprimido, 1 mg	Pericardite aguda e prevenção da sua recorrência.	Oral	0,5 mg 1x/dia (doentes < 70kg) ou 0,5 mg 2x/dia (doentes > 70kg), podendo o tratamento ir até 3 meses (pericardite aguda) ou 6 meses (pericardite recorrente).*
Eritromicina, pó para solução injetável, 1000 mg Eritromicina, comprimido revestido, 500 mg	Gastroparesia / melhoramento do esvaziamento gástrico.	Intravenosa Oral	1,5 a 3 mg/kg a cada 6 ou 8 h (por infusão IV durante 45 minutos). 125 mg 2x/dia, antes das refeições.
Lorazepam, comprimido, 1 mg	Antiemético em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia.	Sublingual (via <i>off-label</i> )	Em caso de necessidade, 30 min antes da quimioterapia.
Misoprostol, comprimido, 0,2 mg	Maturação cervical e/ou indução do trabalho de parto. Interrupção medicamentosa da gravidez.	Oral ou vaginal (esta última via é <i>off-label</i> )	25 µg em intervalos de 3-6 h ou 50 µg em intervalos de 6 h. A toma oral de 400 µg de misoprostol até às 7 semanas de gravidez.** Entre as 7 e 9 semanas de gravidez, recomenda-se 800 µg de misoprostol por via oral ou vaginal.**
Sulfato de magnésio, solução injetável, 2000 mg/10 ml	Trabalho de parto prematuro e neuroproteção fetal.	Intravenosa	Dose de carga de 4 g diluídos em glicose a 10%, perfusão IV em 20 min, seguido de uma dose de manutenção (1g/h) durante 24 h ou até ao nascimento.

\* Deverá ser usada em associação com AAS ou AINE. Deve ser fornecida gastroproteção.

\*\* Após a administração de mifepristona na dose 200 mg por via oral.

AAS - Ácido acetilsalicílico; AIM - Autorização de Introdução no Mercado; AINE - Anti-inflamatório não esteroide; IV - intravenosa.

**CONCLUSÃO**

A farmacoterapia é rica em exemplos de utilização *off-label* de medicamentos com autorização de introdução no mercado, os quais estão, inclusivamente, refletidos nas orientações de sociedades científicas e autoridades de saúde. Contudo, em face dos riscos que a prescrição *off-label* de medicamentos acarreta para os doentes, esta prática deverá assumir sempre um carácter excepcional. Quando considerada necessária e justificada, deverá o médico

prescritor estar munido da evidência científica suficiente que suporte a adequação de tal solução terapêutica, assegurando o consentimento informado do doente e procedendo a uma estreita monitorização dos efeitos do medicamento. Por outro lado, a utilização *off-label* de determinados medicamentos, quando não existe alternativa terapêutica aprovada, pode e deve servir como incentivo à inovação terapêutica, através do desenvolvimento de ensaios clínicos, tendo em vista a obtenção de evidência

científica que possa determinar, por parte das autoridades reguladoras, decisões legitimadoras da utilização autorizada desses medicamentos nas condições inicialmente descritas como experimentais ou *off-label*.

ANDREIA GASPAR, SANDRA MORGADO,  
MANUEL MORGADO  
Farmacêuticos Hospitalares dos Serviços  
Farmacêuticos  
Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wittich C, Burkle C, Lanier W. Ten Common Questions (and Their Answers) About *Off-label* Drug Use. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct; 87(10): 982-990.
2. Escoval A, Valongo A, Carneiro A, Alcobia A, Silva B, Figueiredo C, et al. Prescrição de medicamentos *off-label*. *Rev Port Farmacoter.* 2011; 3: 169-171.
3. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: *Off-label* use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55: 417-20.
4. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011 Mar-Apr; 56(2): 95-113.
5. Modarreszadeh M, Naseripour M, Ghasemi-Falavarjani K, Nikeghbali A, Hashemi M, Parvaresh MM. Two Different Doses of Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res.* 2008; 3: 102-107.
6. Ahmadi H. Pharmacotherapy for Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res.* 2008 Apr; 3(2): 81-82.
7. Gutiérrez JC, Barquet LA, Caminal JM, Mitjana, Almolda SP, Domènech NP, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2: 787-91.
8. Qazi H. Protocol: Effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema: A systematic review of randomized controlled trials. *J Res Med Sci.* 2012 Dec; 17(12): 1180-1187.
9. Resumo das Características do Medicamento Colchicine. Jaba Recordati, S. A. Publicado a 14/10/1996. Última atualização a 31/05/2001. [Acedido a: 19/02/2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2073&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2073&tipo_doc=rcm).
10. M Imazio. Colchicine for pericarditis. *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25: 129-136.
11. D Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol.* 2018; 178: 350-356.
12. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: Colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Rev Port Cardiol.* 2015 Nov; 34(11): 697-9.
13. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baro'n-Esquívias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2921-2964.
14. Pereira P. O uso *off-label* de medicamentos: as fronteiras entre evidência, inovação e regulação. Tese de mestrado, Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2014. [Acedido a: 19/02/2020]. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/17841>
15. Resumo das Características do Medicamento Eritrocina. Amdipharm Limited. Publicado a 05/01/1988. Última atualização a 07/12/2011. [Acedido a: 19/02/2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3070&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3070&tipo_doc=rcm).
16. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Mar; 44(1): 97-111.
17. Caldeira A, Calmeiro E, Moreno C, Bragança G, Gonçalves R, Silva R. Gastroparesia diabética II - o seu interesse. *Medicina Interna.* 2009; Abr-Jun 16(2): 76-82.
18. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 18-37.
19. Fiets R, Bos J, Donders A, Bruns M, Lamfers E, Schouten J, et al. QTc prolongation during erythromycin used as prokinetic agent in ICU patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2018; 25(3): 118-22.
20. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-31.
21. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association Technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004; 127(5): 1592-622.
22. Chambers P, Daniels S. Antiemetic Guidelines for Adult Patients Receiving Chemotherapy and Radiotherapy. 2010: University College Hospital NHS Foundation Trust.
23. World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. Geneva: World Health Organization; 2011.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins - Obstetrics ACOG practice bulletin no. 107: induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2 Pt 1): 386-97.
25. Barclay L. Guidelines on Labor Induction Revised. *Medscape* - Jul 23, 2009. [Acedido a: 19/02/2020]. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/706359>.
26. Orientação da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 002/2015 de 19/01/2015, "Indução do trabalho de parto", 2015, Direção-Geral da Saúde.
27. Circular Normativa da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 9/SR de 21/06/07, "Interrupção medicamentosa da gravidez". 2007 Direção-Geral da Saúde.
28. National Research Council (US) Committee on Diet and Health. Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. 13, Minerals. [Acedido a: 19/02/2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218735/>.
29. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017; 14(10): 1-24.
30. Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, Lindow S. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: A critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med.* 2019; 47(3): 262-9.
31. Scheans P. The role of magnesium sulfate in the prevention of cerebral palsy. *Neonatal Netw.* 2012; 31(2): 121-4.
32. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: A meta-analysis based on PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(1): 1-12.
33. Norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 014/2015 de 06/08/2015, "Medicamentos de alerta máximo". Direção-Geral da Saúde, 2015.



# DESPRESCRIÇÃO NO DOENTE IDOSO

O envelhecimento gradual da população e o aumento da esperança de vida conduzem a uma maior prevalência de patologias crónicas nos idosos, sendo estes um grupo populacional que apresenta múltiplas comorbilidades. Este fator desencadeia um fenómeno de polimedicação nesta população que, aliado às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento, desafia a farmacoterapia geriátrica. A polimedicação no idoso está associada a resultados negativos em saúde, nomeadamente o aumento do número de reações adversas, de interações medicamentosas, a má adesão à terapêutica e o uso de medicação potencialmente inapropriada. Desta forma, a gestão da medicação nos idosos constitui um desafio, não só para a introdução de novos medicamentos, como para a sua desprescrição.

O termo desprescrição tem sido definido na literatura de várias formas, sendo que alguns autores empregam uma definição mais simplista, caracterizando a desprescrição como a cessação de medicação, enquanto outros adotam uma definição mais abrangente, que engloba outros fatores e que tem em conta potenciais *outcomes*.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática identificou as várias definições presentes na literatura, tendo concluído que não há consenso e que há diferentes fatores que influenciam a desprescrição, tendo apresentado a seguinte definição como proposta final: “processo de descontinuação de medicação inapropriada, supervisionado por um profissional de saúde, com o objetivo de gerir a polimedicação e melhorar os *outcomes*”.<sup>1</sup>

Efetivamente, os benefícios e riscos de uma determinada medicação para um dado doente não são estáticos, podendo alterar-se ao longo do tempo com as modificações no seu estado global, nomeadamente nas suas condições clínicas.<sup>2</sup> Assim, há várias razões para descontinuar um medicamento. De um modo global, os princípios que guiam uma prescrição otimizada em idosos incluem a desprescrição de medicamentos que já não são indicados, que já não são apropriados ou que já não estão alinhados com os objetivos de tratamento do doente.<sup>3</sup> De facto, a descontinuação de certos medicamentos pode não só melhorar o estado clínico e funcional do idoso e a sua qualidade de vida, como também reduzir as reações adversas, as quedas e a mortalidade, bem como aumentar a adesão à terapêutica.<sup>2,4</sup> Embora a evidência existente em idosos seja limitada, devido à escassez de ensaios clínicos não aleatorizados realizados nesta população, e ao facto de as *guidelines* baseadas em evidência que tendem a aumentar o número de medicamentos poderem não ser apropriadas para os mesmos, a literatura mostra evidência que

suporta que, para a maioria dos medicamentos, a desprescrição não é prejudicial em idosos frágeis e pode inclusivamente ser benéfica.<sup>5,6</sup>

## BARREIRAS À IMPLEMENTAÇÃO DA DESPRESCRIÇÃO

Apesar dos benefícios apontados, existem dificuldades ou barreiras à implementação deste procedimento. Deste modo, apontam-se obstáculos inerentes aos próprios profissionais de saúde, nomeadamente o facto de os médicos considerarem difícil alterar, reduzir ou interromper a medicação prescrita por outro colega médico.<sup>3</sup> Também a inexistência de *guidelines* para a descontinuação de medicação, em oposição à forte influência de evidência, *guidelines* e *marketing* para iniciar medicação são causas apontadas, bem como a insegurança dos prescritores em desviar-se das *guidelines* existentes.<sup>3,4,6,7</sup> Além disso, rever as necessidades de tratamento de um idoso polimedicação constitui, por vezes, uma tarefa complexa e demorada, sendo por isso a falta de tempo ou disponibilidade dos médicos consideradas uma barreira à desprescrição de medicamentos.<sup>3,5</sup> Outro fator está relacionado com o tipo de medicação que se pretende desprescrever, pois há uma maior dificuldade em descontinuar medicação profilática devido à falta de evidência disponível sobre os riscos e benefícios dessa descontinuação, sendo também um desafio para os prescritores explicar aos doentes que estão a descontinuar medicação devido a critérios que se prendem com a esperança média de vida e qualidade de vida dos doentes.<sup>3,6</sup> Finalmente, questões relacionadas com as preferências dos doentes, que podem depender física ou psicologicamente de um dado medicamento, e interpretar a sua descontinuação como um sinal de que a sua esperança de vida é baixa e ficar com a percepção de que a desprescrição constitui um abandono de cuidados.<sup>4,6,7</sup>

## RISCOS DA DESPRESCRIÇÃO

A desprescrição é um processo que não está isento de riscos.<sup>2</sup> A interrupção da toma de medicamentos pode levar ao aparecimento de eventos adversos relacionados com a ausência de determinado fármaco. Estes são definidos como um “conjunto de sinais ou sintomas clinicamente significativos causados pela suspensão do fármaco”.<sup>2</sup> Podem caracterizar-se pelo ressurgimento da condição clínica para a qual estavam a ser utilizados, indicando que estavam a ser benéficos, ou pelo denominado efeito *rebound*, caracterizado pelo surgimento de alterações fisiológicas em resposta à cessação de determinada medicação. Este efeito pode manifestar-se pela presença de sintomas semelhantes àqueles para os quais o fármaco estava

a ser utilizado (por exemplo, o ressurgimento de hipertensão aquando da descontinuação de um anti-hipertensor) ou pela presença de sintomas completamente novos (náuseas e fraqueza aquando da descontinuação de corticosteroides).<sup>2</sup> Há várias classes farmacológicas associadas ao aparecimento destes efeitos adversos relacionados com a abstinência de fármacos. Contudo, as que estão mais comumente associadas a estes efeitos dizem respeito a fármacos que atuam no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e gastrointestinal.<sup>7</sup> Este efeito pode ser prevenido fazendo uma titulação das doses, isto é, reduzindo progressivamente as doses do fármaco até à sua completa descontinuação, em vez de uma descontinuação abrupta do mesmo.<sup>2,8</sup> Se o processo for conduzido de uma forma progressiva e sob supervisão adequada, a probabilidade de reações de abstinência é baixa.<sup>7</sup>

## PRINCÍPIOS ORIENTADORES

O processo de desprescrição deve ser realizado segundo uma metodologia que cumpra alguns princípios orientadores. Uma premissa comum a qualquer processo de desprescrição é o facto de este ser uma abordagem personalizada e centrada no doente.<sup>9</sup> O primeiro passo num processo de desprescrição consiste na verificação de toda a medicação que o doente toma, nomeadamente medicamentos prescritos, não prescritos, MNSRM, suplementos alimentares ou produtos de medicina alternativa, cruzando toda a informação disponível e percebendo as razões pelas quais o doente está a tomar determinada medicação.<sup>10</sup> Neste ponto, pode perceber-se se existem fármacos sem uma indicação plausível ou duplicações terapêuticas e, desta forma, identificar possíveis candidatos à desprescrição. Além disso, avalia-se igualmente a adequação da medicação e respetivas doses e deve também tentar-se perceber se há fármacos que tenham sido descontinuados pelo próprio doente, ou se não são tomados de uma forma regular, no sentido de avaliar se podem ser descontinuados caso não haja evidência de consequências negativas da não adesão para o doente.<sup>10</sup> De seguida, deve avaliar-se o risco total de o fármaco provocar dano no doente, tendo em conta as características do próprio fármaco, mas também do doente, de forma a determinar a intensidade da intervenção. Posteriormente, deve avaliar-se, para cada fármaco, a sua possível elegibilidade para ser desprescrito, isto é, se não tem uma indicação válida, se faz parte de uma cascata de prescrição, se o risco, ou potencial risco, supera claramente o benefício, se o tratamento não é efetivo ou a doença e sintomas estão completamente resolvidos, se o fármaco tem carácter preventivo e não confere qualquer benefício tendo em

conta a expectativa de vida e ainda se implica uma carga medicamentosa inaceitável.<sup>10</sup> Depois, devem priorizar-se os medicamentos a ser descontinuados, devendo começar-se por aqueles em que claramente os riscos superam os benefícios, aqueles que têm menos probabilidade de causar eventos adversos relacionados com a abstinência do fármaco e aqueles que o doente prefere descontinuar primeiro.<sup>10</sup> Aqui, é importante considerar os objetivos do tratamento, que devem estar de acordo com a capacidade funcional dos doentes, a sua fragilidade e expectativa de vida, mas também com as suas preferências.<sup>3</sup> Finalmente implementa-se o processo e procede-se a uma monitorização do mesmo. Nesta fase, importa envolver o doente no plano, cessando um medicamento de cada vez e explicando ao doente os sinais e sintomas a que deve estar atento aquando do processo de desprescrição.<sup>10</sup> Por vezes, é necessário re-

começar a medicação, devendo nestes casos optar-se pelo melhor fármaco dentro de uma determinada classe.<sup>3</sup>

### EXEMPLOS DE PROTOCOLOS DE DESPRESCRIÇÃO

Existem algumas classes farmacológicas que, pela sua prescrição muito prevalente na população idosa e associação a *outcomes* clínicos negativos quando utilizadas a longo prazo, estão sinalizadas como potenciais classes a desprescrever, e para as quais existem protocolos de desprescrição estabelecidos. Destacam-se as benzodiazepinas e os inibidores da bomba de protões.

#### BENZODIAZEPINAS

As benzodiazepinas são consideradas medicamentos potencialmente inapropriados no idoso pela sua associação a um aumento de

risco de declínio cognitivo, *delirium*, quedas e fraturas.<sup>11,12,13</sup> Por este motivo a terapêutica com benzodiazepinas deverá ser limitada no tempo:

- Na ansiedade patológica preconiza-se uma duração máxima de 8 a 12 semanas, incluindo o período de descontinuação;
- Na insónia patológica preconiza-se uma duração máxima de 4 semanas, incluindo o período de descontinuação.<sup>14</sup>

Existe evidência de que desprescrever, ou reduzir a utilização de benzodiazepinas nos idosos, tem um impacto positivo no seu estado físico e psicológico; ainda assim, estes fármacos não podem ser descontinuados abruptamente, sendo necessária uma titulação gradual de dose para minimizar os sintomas de privação e ansiedade *rebound*.<sup>15,16,17</sup> Existem alguns protocolos de desprescrição desta classe, da qual a Tabela 1 é um exemplo.

TABELA 1 - PROTOCOLO DE DESPRESCRIÇÃO DE BENZODIAZEPINAS

Semana	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado	Domingo
1 e 2	1	1	1	1	1	½	1
3 e 4	1	½	1	½	1	½	1
5 e 6	½	½	½	½	½	½	½
7 e 8	½	½	½	½	½	¼	½
9 e 10	½	¼	½	¼	½	¼	½
11 e 12	¼	¼	¼	¼	¼	¼	¼
13 e 14	¼	¼	¼	¼	¼	0	¼
15 e 16	¼	0	¼	0	¼	0	¼
17 e 18	¼	0	0	¼	0	0	¼
19	0	0	0	¼	0	0	0
20	0	0	0	0	0	¼	0
21	0	0	0	0	0	0	¼
22	0	0	0	0	0	0	0

Adaptado de Markota et al. (2016)<sup>16</sup>

#### INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES

Outra classe relevante são os inibidores da bomba de protões (IBP). A sua utilização prolongada está associada a um aumento da infeção por *Clostridium difficile*, *Salmonella* e *Campylobacter*, aumento do risco de fraturas ósseas, hipomagnesémia e deficiência de vitamina B12 e hiperplasia gástrica.<sup>18,19</sup> Por este motivo, a sua utilização profilática e terapêutica deve ser restringida a indicações clínicas específi-

cas durante períodos de tempo estabelecidos:

- Úlcera duodenal, gástrica, doença de refluxo gastroesofágico e erradicação da *Helicobacter pylori* – máximo 4-8 semanas (12 semanas no caso da utilização do rabeprazol na úlcera gástrica);
- Uma duração de tratamento superior a 12 semanas apenas está indicada em estadios graves da doença de refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva e esófago de Barrett) e síndrome de Zollinger-Ellison.<sup>20</sup>

Para a desprescrição desta classe existem descritas várias estratégias possíveis:

- Reduzir a dose em 50% durante 1 ou 2 semanas e suspender o IBP após uma semana com a dose mais baixa;
- Aumentar o intervalo entre cada toma (tomar a cada 2/3 dias – esquema intermitente);
- Utilizar a combinação das duas estratégias anteriores (redução da dose e esquema intermitente) durante 2 a 3 semanas.<sup>20,21</sup>

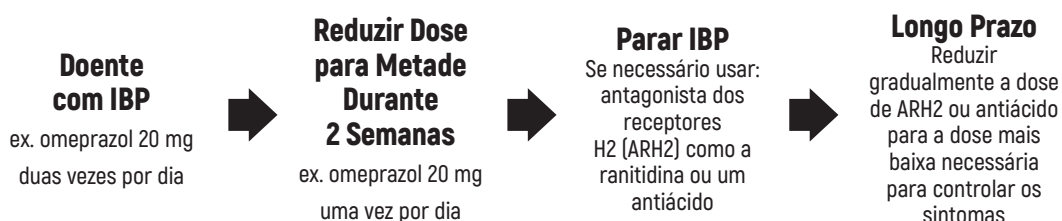


Figura 1 - Adaptada da Norma 036/2011 da Direção Geral de Saúde<sup>22</sup>

## O PAPEL DO FARMACÊUTICO

De forma a minimizar os riscos associados à desprescrição, este processo deve ser desenvolvido por uma equipa multidisciplinar, na qual não só os médicos e os doentes estão envolvidos, mas também enfermeiros e farmacêuticos. O farmacêutico pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de um esquema terapêutico individualizado, podendo, através da revisão da medicação e do acompanhamento farmacoterapêutico, identificar medicação potencialmente inapropriada e contribuir para a implementação de mudan-

ças na terapêutica. Por outro lado, devido à sua relação de proximidade com o doente, o farmacêutico deve ter um papel ativo na monitorização da desprescrição, bem como na educação e motivação do doente em relação ao seu novo esquema terapêutico, contribuindo assim para o sucesso desta abordagem.

## CONCLUSÃO

A desprescrição de medicamentos faz parte de uma prescrição racional, na qual é importante identificar medicamentos que já não têm indicação clínica, ou que já não são apropriados. É importante informar os doentes de que a

desprescrição pretende melhorar a sua qualidade de vida, assegurando que os mesmos não recebem medicamentos desnecessários que têm um benefício pouco claro ou um potencial de risco grande.<sup>6,9</sup>

MARTA LAVRADOR<sup>1,2</sup>, ANA CABRAL<sup>1,2</sup>

1 - Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos

2 - Universidade de Coimbra, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of "deprescribing" with network analysis: Implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 11(6): 1254-68.
2. Reeve E, Moriarty F, Nahas R, Turner JP, Kouladjian O'Donnell L, Hilmer SN. A narrative review of the safety concerns of deprescribing in older adults and strategies to mitigate potential harms. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 0(0): 1-11.
3. Frank C, Weir E. Deprescribing for older patients. *CMAJ*. 2014 Dec 9; 186(18): 1369-76.
4. Ni Chroínín D, Ni Chroínín C, Beveridge A. Factors influencing deprescribing habits among geriatricians. *Age Ageing*. 2015; 44(4): 704-8.
5. BPAC (NZ). A practical guide to stopping medicines in older people. *BPJ* [Internet]. 2010 [acedido a 19-12-2019]; (27): 23. Disponível em: [http://www.bpac.org.nz/BPJ/2010/April/docs/bpj\\_27\\_stop\\_guide\\_pages\\_10-23.pdf](http://www.bpac.org.nz/BPJ/2010/April/docs/bpj_27_stop_guide_pages_10-23.pdf)
6. Alldred DP. Deprescribing: A brave new word? *Int J Pharm Pract*. 2014; 7(1): 2-3.
7. Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing Trials: Methods to Reduce Polypharmacy and the Impact on Prescribing and Clinical Outcomes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2012; 28(2): 237-253. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.006
8. Teixeira MZ. Rebound effects of modern drugs: serious adverse events unknown by health professionals. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2013; 59(6): 629-38.
9. FOR BETTER HEALTH OUTCOMES- A guide to deprescribing. May 2016. [acedido a 19-12-2019]. Disponível em: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/06/Deprescribing-General-Information.pdf>
10. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5): 827-834.
11. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014 Jan; 25(1): 105-20.
12. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Jan; 40(1): 23-9.
13. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127836.
14. Direção-Geral da Saúde. Norma 055/2011 - Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos (atualizada a 21-01-2015).
15. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014 Feb; 204(2): 98-107.
16. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov; 91(11): 1632-9.
17. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul; 13(7): 919-34.
18. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 May 5; 16(9).
19. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019; 10: 1-13.
20. Direção-Geral de Saúde. Recomendações terapêuticas - Inibidores da Bomba de Protões. N.º3, Março 2017.
21. Farrell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May; 63(5): 354-64.
22. Direção Geral de Saúde. Norma 036/2011 - Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. Setembro 2011.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Bate! Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M. a Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.OrdemFarmaceuticos.pt