

O USO NÃO DESCRITO EM BULA (OFF LABEL) DE MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMÍNICOS NA PEDIATRIA



Agnes Morgana Gomes Candido¹; Breno Silva dos Santos¹; Jefferson Eugenio da Silva¹; Lucas Galuppi Auletta¹, Suellen Meneses Delfino¹; Thaynara dos Santos Pereira¹; Raquel Bertoluci², Leandro Giorgetti^{2,1}

¹Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

²Docente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

RESUMO

O pediatra necessita ter uma maior sensibilidade de uma visão integral da criança e do adolescente, dentro do contexto social em que estão inseridos, diante da segurança e eficácia dos medicamentos prescritos, as quais dependem das concentrações do fármaco no organismo. No que dizem respeito às formulações pediátricas, os principais fatores que desestimulam a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para crianças, contemplam: o número pequeno de sujeitos disponíveis para participar destas pesquisas, os elevados custos marginais, o mercado reduzido e a complexidade ética desses estudos. Nesse sentido, médicos praticam o uso não descrito em bula (*off label*), o qual pode ser definido como o uso não aprovado de um medicamento pelo órgão sanitário local. Devido ao seu efeito sedativo os anti-histamínicos H1 lideram as prescrições *off-label* na pediatria, os motivos para o seu uso são diversos, contudo podemos destacar: indução ao sono, tratamento de gripe e tosse, rinite, dermatite, asma, otite e urticária. Visto que muitos medicamentos utilizados no tratamento de doenças alérgicas não passaram por estudos para populações pediátricas, devido a certas barreiras éticas, a prescrição *off-label* destes produtos acaba sendo comum e geram uma preocupação a respeito de possíveis eventos adversos, mesmo com a crescente preocupação e esforços para melhorar os cuidados de saúde praticados em crianças, especificamente através da utilização de medicamentos seguros e efetivos. Dessa forma, no período pós-comercialização de um produto farmacêutico, os profissionais farmacêuticos dentro da farmacovigilância, como papel de Detentoras de Registro de Medicamentos (DRM), monitoram informações de segurança e, a partir delas, realizam avaliações benefício-risco e estabelecem medidas de minimização de risco, além de ser um dever e compromisso ético do farmacêutico instruir os pais e responsáveis das crianças mesmo quando o uso dos medicamentos está fora dos rótulos.

Palavras-chave: *Off-label*, pediatria, anti-histamínicos.

INTRODUÇÃO

É de conhecimento geral que os avanços da medicina fazem com que profissionais na área da saúde busquem cada vez mais aprimorarem seus conhecimentos e introduzir por novas tecnologias para tratamentos e diagnósticos de pacientes, tanto na pediatria como em outras áreas.

É importante ressaltar o papel do Detentor de Registro do Medicamento (DRM) em coletar as informações de segurança relacionadas ao uso de um produto farmacêutico, os chamados eventos adversos e situações especiais, para estabelecer medidas de prevenção, se aplicáveis. Relatórios de informações médicas podem refletir a realidade da prática clínica e instigar uma oportunidade de demonstrar a eficácia clínica e segurança

¹Autor correspondente - Leandro Giorgetti – E-mail: – leandro.giorgetti@ulife.com.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>

de um esquema posológico ou indicação diferente do aprovado no documento de referência.²

O uso não descrito em bula de medicamentos ocorre quando o produto farmacêutico é prescrito e utilizado para uma indicação e/ou posologia a qual não tem aprovação no registro perante a autoridade sanitária local. Entretanto, isto pode trazer benefícios e riscos para a segurança e eficácia do tratamento medicamentoso dos pacientes de forma geral, inclusive o público pediátrico e, por essa razão, são praticadas por médicos experientes e atentos às áreas terapêuticas e suas especialidades.³

Esta revisão tem como objetivo dissertar a adjacência da prática de prescrição off-label dos medicamentos anti-histamínicos na pediatria. Desenvolveremos informações sobre a eficácia e segurança do uso não descrito em bula destes medicamentos, além do conflito entre as opções terapêuticas disponíveis e o benefício aos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o uso não descrito em bula (*off label*) da pediatria, com ênfase nos medicamentos anti-histamínicos, farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) do público pediátrico, além de aspectos sobre a pediatria atual no Brasil, com a base de dados do Elsevier, Google Scholar, PubMed e Scielo. Para encontrar os artigos que melhor correspondiam ao tema pesquisado, foram utilizados os seguintes termos em inglês: *Off label; Off label use in pediatrics; Off label use in children; pharmacovigilance; pharmacokinetics in children; anti-histamines; adverse events; drug safety; levocetirizine; post-marketing safety; post-marketing surveillance*.

Os critérios para a seleção dos artigos encontrados nessa revisão foram, em ordem: textos escritos em inglês que continham as características gerais do uso não descrito em bula (*off label*) e sua prática em crianças, segurança dos anti-histamínicos para crianças, eventos adversos e segurança dos anti-histamínicos, farmacovigilância, farmacocinética na pediatria, pediatria no Brasil. Quando as informações pesquisadas não foram encontradas em artigos em inglês ou português, mudava-se o termo pesquisado ou o banco de dados, entre artigos foram analisados 47 materiais. Os anos de publicação dos materiais utilizados como fonte para criação do trabalho foram entre 2003 e 2023, dando prioridade para os publicados nos últimos 5 anos.

CENÁRIO ATUAL DA PEDIATRIA DO BRASIL

O pediatra necessita ter uma maior sensibilidade de uma visão integral, tanto da criança, como do adolescente, dentro do contexto familiar e social em que estão inseridos, e nesse sentido, entre os maiores desafios enfrentados pela pediatria destacam-se o aumento de doenças crônicas, que seriam próprias (mas não exclusivamente) dos adultos, obesidade e grandes alterações metabólicas que afetam desde a infância até a adolescência da criança, como também um aumento de casos de suicídios entre adolescentes e crianças, que não estão diretamente ligadas ao

aumento no número de casos de doenças psiquiátricas, como a depressão, ansiedade e crises de pânico⁴.

Com o avanço da medicina, concomitante a tecnologia, a dinamização do aumento da sobrevivência das crianças proporciona aos pediatras novas terapias e maneiras de lidar com doenças raras (além das mais conhecidas voltadas para esse público), orientando mais sobre os riscos e limites⁵.

A pediatria avalia a fundo a saúde das crianças, acompanhando e trabalhando com elas durante anos para se obter resultados positivos na terapêutica em questão. E por estar relacionada diretamente com a realidade das mesmas, auxilia no direcionamento de campanhas e políticas de saúde sobre as adversidades atuais que impactam em suas vidas, buscando sugerindo novas soluções acerca da adoção / medidas de prevenção⁶.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS NA PEDIATRIA

A absorção de um fármaco é diferente em crianças, devido às mudanças nas composições dos fluidos e secreções gastrointestinais. Por exemplo, ao nascimento, o pH do estômago encontra-se neutro e alcança valores ácidos dentro de 24 a 48 horas. Após 72 horas, o pH eleva-se novamente e chega ao neutro aproximadamente ao oitavo dia de vida e cai gradativamente até os 2 anos de idade, quando os valores são semelhantes aos de um adulto. Esta alteração fisiológica favorece o aumento da biodisponibilidade de antibióticos beta-lactâmicos, que são facilmente destruídos em ambientes ácidos, ou seja, são medicamentos lábeis ao ácido. A extensão do trato gastrointestinal também se mostra um importante fator⁷.

No entanto, a biodisponibilidade de ácidos fracos, como fenitoína e fenobarbital, pode ser reduzida devido à maior presença de forma ionizadas das moléculas [pegar artigo para ver a influência do pH na absorção]. A bile durante as primeiras 2 a 3 semanas de vida possui menores concentrações de sais biliares quando comparadas às de um adulto, o que implica na diminuição da solubilização e, conseqüentemente, absorção de fármacos pouco solúveis, como hidrocortisona⁸.

A composição do organismo do paciente determina a distribuição das moléculas. Em neonatos, a quantidade de proteínas plasmáticas, como albumina e alta-1 glicoproteína ácida, é menor. Além disso, ácidos graxos livres e bilirrubina indireta encontram-se maiores quantidades no plasma de neonatos quando comparados aos valores de um adulto saudável, o que implica na ocupação de sítios de ligação da albumina. Dessa forma, é possível afirmar que, devido estes fatores, a distribuição de fármacos em neonatos ocorre de maneira diferente, pois há uma maior fração livre das moléculas. Em adição, fatores como perfusão sanguínea em órgãos, mudanças no equilíbrio ácido-base etc., associados ao desenvolvimento normal ou certas doenças, também podem alterar a distribuição de fármacos⁹.

A segurança e eficácia dos medicamentos prescritos para crianças depende das concentrações do fármaco no organismo, as quais estão também relacionadas à biotransformação.

Durante o desenvolvimento e crescimento, ocorrem mudança na atividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo de drogas, mas fatores como interações farmacocinéticas e doenças concomitantes subjacentes podem interferir na biotransformação, como por exemplo, o *clearance* de midazolam mostra-se reduzido em crianças em Unidades de Terapia Intensiva quando comparadas às crianças saudáveis. A “síndrome do bebê cinzento” caracterizada por cianose, alteração na respiração, colapso cardiovascular, falência múltipla de órgãos, levando à morte, foi uma das primeiras observações relacionadas a essas alterações do metabolismo relacionadas à idade e está associada à toxicidade de cloranfenicol em neonatos, pois este antibiótico é metabolizado pela UGT2B7, que é imatura ao nascimento, como evidenciado por estudos utilizando outro substrato da enzima, a morfina¹⁰.

CYP3A7 é a primeira isoenzima a aparecer no período pré-natal e seus níveis caem rapidamente após o nascimento, enquanto a CYP2E1 e CYP2D6 aumentam. A expressão de CYP3A4, CYP2C9, e CYP2C19 ocorre nas primeiras semanas de vida. A última enzima a ter expressão é a CYP1A2, em 1 a 3 meses de vida. Entre 1 a 2 anos de idade, as atividades dessas enzimas tornam-se semelhantes às de um adulto saudável. A idade também se mostra um fator importante no *clearance* renal, pois a taxa de filtração glomerular sofre um grande aumento nas primeiras semanas de vida e eleva-se com o crescimento, mas a reabsorção tubular é a última a maturar e não alcança níveis de um adulto normal até os 2 anos de idade. O atraso de maturação de certas funções renais afeta o *clearance* de alguns fármacos, como digoxina⁷.

No caso de pacientes pediátricos com obesidade, devido ao aumento de gordura corporal, outros tecidos sofrem um aumento para promover apoio estrutural e metabólico. O volume do fígado e rim, assim como a perfusão sanguínea nesses órgãos, mostram-se maiores do que em crianças sem obesidade, o que implica num *clearance* maior. Em adição, citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), associadas à obesidade, desregulam as isoenzimas do CYP450 e transportadores hepáticos em ratos e humanos¹¹. Essas mudanças podem ser demonstradas através do aumento de 38% do *clearance* de midazolam, substrato da CYP3A4, em pacientes com obesidade¹².

Dessa forma, a farmacocinética dos anti-histamínicos pode ser considerada diferente em adultos e entre as diferentes faixas etárias em pacientes pediátricos, o que implica em mudanças no efeito de segurança desses medicamentos¹³.

O USO NÃO DESCRITO EM BULA (OFF LABEL) NA PEDIATRIA

O uso não descrito em bula (*off label*) é definido como a indicação e uso de um medicamento de maneira distinta daquela autorizado pelo órgão regulatório de medicamentos em um país e para as quais, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não existem bases científicas³⁶.

Nos últimos anos, tem sido claro o esforço de várias instituições

no sentido de melhorar os cuidados de saúde praticado em crianças, especificamente através da utilização de medicamentos seguros e efetivos. Pelas características fisiológicas específicas desta parcela da população (que sofrem grandes alterações ao longo do seu crescimento) e também por questões éticas e outras dificuldades logísticas, a investigação clínica em crianças decorre em menor escala em virtude aos adultos, reduzindo o leque terapêutico acessível. Deste modo, a utilização do *off label*, isto é, fora das classificações que constam no Resumo das Características do Medicamento oficialmente aprovado, continua a ser implacável³⁷.

Além disso, considerando a carência de medicamentos para o uso em crianças, na rotina hospitalar e ambulatorial, tornou-se uma prática comum na prescrição de medicamentos não prescrito em bula⁴⁴.

Quando ouvimos falar em pesquisa clínica em humanos, nota-se que a maioria está relacionada aos estudos realizados em adultos, resguardando as crianças, o que implica em privá-las dos possíveis benefícios com este estudo, além de um retrocesso nos andamentos das descobertas da ciência e tecnologia, entretanto, temos outro dilema que envolve a “proteção” destes, já que é presumido que não estão aptos para dar seu consentimento, não tendo autonomia para optar sobre a realização dos estudos clínicos (KIPPER, 2016), desta forma, a vigilância de medicamentos pós-comercialização, pode contribuir na verificação e documentação sobre o surgimento de reações adversas aos medicamentos³⁹.

As crianças muitas vezes não são envolvidas nos ensaios clínicos, os quais excedem a época de pré-comercialização, em razão de questões, legais, éticas, científicas, práticas e econômicas, o que dificulta informações sobre o uso racional desses medicamentos³⁹. Devido à vulnerabilidade intrínseca, o público pediátrico, encaixou-se em um grupo populacional excluído das pesquisas, levantando questões éticas em relação a sua participação nesses estudos⁴⁰.

A prática do uso fora do rótulo em crianças, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com aspectos tão peculiares como a pediatria¹⁷. Além disso, é possível afirmar que existem dois tipos de prescrição *off label*: Primeiro envolve a utilização de um fármaco com indicação para uma patologia específica numa outra patologia completamente diferente. Um exemplo é a utilidade de um antiepiléptico no tratamento da dor neuropática. O segundo é a utilidade dos medicamentos na indicação, mas fora das classificações aprovadas (p. ex. o caso de *sildenafil*, aprovado para a disfunção erétil, mas utilizado por pacientes sem este problema para aumento da performance sexual)⁴².

O FARMACÊUTICO COMO PROFISSIONAL RELEVANTE NA SEGURANÇA DAS PRESCRIÇÕES

O National Service Framework (NSF) do governo do Reino Unido relatou padrões específicos especificamente para as prescrições de medicações fora do rótulo para os médicos e farmacêuticos corporificar o uso seguro e eficaz destes

medicamentos. O NSF relatou uma pesquisa onde foi definido que 5-10% dos medicamentos receitados na comunidade são *off label* e 40% são prescritos dentro dos hospitais, visto que, apenas 40% dos médicos clínicos admitiram terem erudito da prática e dos problemas que estas prescrições podem ocasionar nas crianças. Com isso, os mesmos destacam a relevância do farmacêutico ao dispensar medicamentos com origem de prescrições de medicamentos fora do rótulo, sendo assim é de imensa importância que o farmacêutico garanta o uso condizente de todas as medicações¹⁴.

Os EUA introduziram novas legislações para assim diminuir as preocupações com as medicações pediátricas *off label*, como a Lei de Modernização da *Food and Drug Administration* de 1997, a Lei de Melhores Farmacêuticos para Crianças de 2002 e a Lei de Equidade em Pesquisa Pediátrica de 2003.L. Contudo, o farmacêutico obrigatoriamente carecerá de instruir os pais e responsáveis das crianças que os medicamentos estão fora dos rótulos¹⁴.

ADVERTÊNCIAS E BENEFÍCIOS DO USO NÃO DESCRITO EM BULA

Advertências

A incerteza da eficiência de medicamentos *off-label* é propício a escassez do apoio no mesmo nível em que os medicamentos rotulados. As prescrições *off-label* estão se tornando mais comum em nosso cotidiano, o uso de um medicamento que não é indicado está associado a casos clínicos característicos com a determinação de salvar vidas. A prática pelos médicos não é ilegal, e em certos casos, a escolha do medicamento *off-label* é apontada como a melhor ação para o tratamento para determinadas crianças. Tal uso pode ser adequado, durante o zelo no consentimento dos responsáveis do paciente pediátrico é portador de uma doença severa, sendo assim, os medicamentos indicados e aprovados em bula não têm funcionalidade para as doenças graves, portanto os benefícios são revigorados e superam os riscos conjecturados¹⁹.

É críveis que as prescrições não descritas em bula não são ilícitas, e tão pouco impropriedade, visto isso, para que seja necessário o uso de medicamentos fora da indicação aprovada, o médico deverá levar em diligência as indicações clínicas, terapêuticas alternativas e a análise de risco benefício além de obter o consentimento dos responsáveis¹³.

O que transfere a preocupação nos medicamentos não descrito em bula são os riscos de toxicidade e outros efeitos secundários, onde os pacientes infantis podem adquirir devido a abundância da dosagem. A dose decisiva é aquela que conduz ao benefício protótipo que não contenha toxicidade intolerável em sua concentração. O prescritor obrigatoriamente deverá ter conhecimento quanto a dose, a exposição e a resposta para concluir o uso do medicamento em indicação não aprovada que cogita com dose racional¹⁵⁻¹⁸.

Benefícios

A dispensação de medicamentos aprovados do mercado conduzido da demanda das prescrições dos não aprovados em pacientes pediátricos alavanca prejuízo no acesso aos medicamentos com eficácia e segurança comprovada. Contudo, de acordo com os artigos publicados oficialmente como base para este artigo de revisão foi entendível que ainda há falta de clareza em orientar designadamente os clínicos para que prescrevam com uma melhor seguridade, ainda assim a maioria dos médicos julgam os medicamentos fora do título conveniente e os benefícios exuberam os riscos¹⁹.

É entendível que as prescrições *off-label* vem sendo mais usadas em crianças com idades inferiores e o pueril com ponderações de médicos especializados. O aumento da propagação dos estudos pediátricos e as referências sobre bulas podem orientar melhor a prática clínica. Carece de privilégio as pesquisas suplementares para aqueles medicamentos mais corrente nas prescrições *off-label* e, portanto, deliberar apuramento, causas e conformidade das receitas *off-label* para as crianças⁴³.

O departamento Científico de Bioética da Sociedade de Pediatria (SBP) acometeu o documento Bioética e Pesquisas Clínicas em Crianças e Adolescentes com a finalidade de auxiliar os especialistas brasileiros a compreenderem as etapas da pesquisa científica direcionado a nação pediátrica e consagrar soluções aos impasses éticos específicos¹⁶.

ANTI-HISTAMÍNICOS

A histamina é uma substância com diversas importâncias fisiológicas, sintetizada a partir da L-histidina, exclusivamente pela ação da enzima histidina descarboxilase, que se expressa no Sistema Nervoso Central, células parietais da mucosa gástrica, mastócitos, basófilos etc. Através da sua ligação com receptores H1, a histamina está envolvida no aumento da capacidade de células apresentadoras de antígenos, aumento da liberação de histamina a partir de basófilos e mastócitos, aumento da expressão de moléculas de adesão em células e fatores quimiotáticos, estando relacionada à reação de hipersensibilidade do processo alérgico. Como neurotransmissor, está relacionada à memória e cognição.²⁹

Os efeitos da histamina ocorrem pela ligação dessa substância com uma família de receptores acoplados à proteína G, subdivididos em H1, H2, H3 e H4. No caso de doenças alérgicas, receptor mais relacionado aos sintomas como prurido, contração da musculatura lisa e rinorreia é o H1, codificado a partir do cromossomo 3²⁶.

Anti-histamínicos são fármacos com ação de agonista inverso e afinidade aos receptores de histamina H1²⁹, classificados pela sua ação funcional em classe 1 e classe 2, ou sedativos e não sedativos²⁴.

Os anti-histamínicos de primeira classe são de caráter mais lipofílico e atravessam com maior facilidade com a barreira hematoencefálica promovendo maior efeito sedativo. Por outro

lado, os anti-histamínicos de segunda classe possuem menor poder sedativos e são mais utilizados na atualidade. Muitos efeitos colaterais graves estão relacionados ao uso dos anti-histamínicos de primeira geração, tais como desempenho psicomotor, cognitivo, déficit de atenção, hiperatividade, dificuldade de dormir a noite e sonolência durante o dia²³.

Devido ao seu efeito sedativo os anti-histamínicos H1 lideram as prescrições off-label na pediatria, os motivos para o seu uso são diversos, contudo podemos destacar: indução ao sono, tratamento de gripe e tosse, rinite, dermatite, asma, otite e urticária²⁸, em seu artigo Niedźwiedz inluiu 175 crianças com idades entre 2 a 18 anos e verificou que para este grupo foram prescritos 275 medicamentos sendo os anti-histamínicos a classe mais indicada no total de 192 prescrições, sendo que deste valor 72 prescrições off-label²⁷.

O uso off-label de anti-histamínicos é uma prática rotineira na pediatria, todavia são poucos os dados que relatam a posologia indicada para faixas etárias e patologias.

No mercado desde 1942 os anti-histamínicos da primeira

geração utilizados para tratamentos para crises alérgicas, contudo período as normas de segurança e eficácia adotadas para aprovação e uso clínico dos fármacos atuais não existiam. Por este motivo e por anos os anti-histamínicos de primeira geração mesmo apresentando muitos efeitos colaterais relatados ainda é a classe de fármaco de escolha pelos médicos para tratamentos antialérgicos na pediatria.^{24,29} As novas categorias de anti-histamínicos são os de segunda geração e hoje já temos os de terceira geração, ambos apresentam muitos artigos e estudos sobre superdosagem, efeitos adversos e/ou mortes após superexposição.

As dosagens assumidas para uso pediátrico do anti-histamínicos de primeira geração são em sua maioria por amostragem em adultos e adolescentes²¹.

A proporção da prescrição off-label relacionada a idade é maior para crianças com menos de 2 anos de idade, justamente a faixa etária com maior escassez de dados e indicações^{21,28}.

Tabelas de comparativo entre fármacos, geração, idade de licenciamento, dosagem, $\frac{1}{2}$ vida e metabolização e excreção.

Tabela 1: Anti-histamínicos de primeira geração.

FÁRMACO	GERAÇÃO	LICENCIAMENTO	DOSAGEM PEDIATRICA	$\frac{1}{2}$ VIDA	METABOLIZAÇÃO	EXCREÇÃO
Hidroxizina	Primeira	< 6 anos	< 6anos 50mg/d > 6 anos 50 – 100mg	7,1 H	Hepático	urina
Ciproheptadina	Primeira	> 2 anos	2 – 6 anos – 2mg a 12mg 7 – 14 anos – 4mg a 16mg	-		Fezes/urina
Clorfeniramina	Primeira	> 2 anos	2 – 5 anos – 1mg 6 – 11 anos – 2mg	15,4 a 16,1 H	Hepático CYP P450 CYP 2D6	Urina
Prometazina	Primeira	> 2 anos	0,1mg/kg via oral/6h		Hepático	Urina
Difenidramina	Primeria	> 2 anos	2 – 5 anos – 6,25mg 6 – 11 anos – 12,5 a 25mg >12 anos – 25 – 50mg	7,6 a 8,6 H	Hepático CYP P450	Urina
Cetotifeno	Primeria	> 6 meses	> 6 meses – 3 anos – 0,5mg		O Metabolismo significativo de primeira passagem diminui a biodisponibilidade para 50%	Fezes 3% a 40% Urina 60% a 70%

Tabela 2: Anti-histamínicos de segunda geração.

FÁRMACO	GERAÇÃO	LICENCIAMENTO	DOSAGEM PEDIATRICA	$\frac{1}{2}$ VIDA	METABOLIZAÇÃO	EXCREÇÃO
Cetirizina	Segunda	26 meses	< 6 meses não recomendado 6 meses a 5 anos – 2,5 a 5mg 6 anos a 11 anos – 5 a 10mg	3 a 7 horas	Baixo grau de metabolismo	Fezes/urina
Levocetirizina	Segunda	26 meses	6 meses a 5 anos– 1,5mg 6 anos a 11 anos – 2,5 mg > 12 anos - 5mg	4 horas	< 14% da dose é metabolizada	85 % urina 12% fezes

Loratadina	Segunda	> 2 anos	2 – 5 anos – 5mg > 6 anos – 10mg	8,4 horas	Hepático CYP 3A4 CYP 2D6	40% urina 42% fezes
Deloratadina	Segunda	26 meses	< 6 meses não recomendado 6 –11 meses – 1mg 12 meses a 5 anos – 1,25mg 6 – 11 anos – 2,5mg > 12 anos – 5mg	27 horas	Hepático CYP 3A4 CYP 2D6	87% urina/ fezes
Fexofenadina	Segunda	26 meses	< 6 meses não recomendado 6 – 2 anos – 15mg 2 a 12 anos - 30mg > 12 anos – 60mg	17,6 horas	5% da dose é metabolizada	80% fezes 11% urina
Bilastina	Segunda	> 6 anos > 12 anos	6-11 anos (>20 kg) - 10mg >12 anos – 20mg	14,5 horas	Sem metabolismo 95% excretado inalterado	67% fezes 33% urina
Ebastina	Segunda	> 2 anos > 12 anos	2-5 anos – 2,5mg/d 6-12 anos – 5mg/d >12 anos – 10 a 20mg/d	14 horas	Hepático	66% urina
Rupatadina	Segunda	> 2 anos > 12 anos	2-11 anos (<25 kg) 2,5mg 2 – 11 anos (>25 kg) 5mg > 12 anos – 10mg	< 5 anos – 15,9 horas 6-11 anos 12,3 horas	Hepático CYP3A4 CYP P450	60,9% fezes 34,6% urina
Mizolatina	Segunda	> 12 anos	> 12 anos – 10mg	Adultos 7-17 horas	Hepático CYP 3A4 CYP 2C6	Fezes

Tabela adaptada: (Kohli et al., 2022b; Muthanna Shanshal et al., 2021)

Apesar de estarem presentes no mercado há muitos anos, pouco sabe-se sobre o perfil de segurança de medicamentos anti-histamínicos H1 em crianças. Motola e colaboradores realizaram um estudo, no qual foram extraídos 8918 relatos de eventos adversos, até junho de 2014, sendo medicamentos anti-histamínicos os produtos suspeitos ou concomitantes, em pacientes entre 0 e 16 anos de idade, a partir do banco de dados da Global Individual Case Reports, chamada VigiBase, mantido pelo Uppsala Monitoring Center que recebe relatos de eventos adversos de vários países desde 1968. 400 casos de óbito foram notificados, sendo que 205 envolveram crianças menores que 2 anos e em 42% o medicamento Difenidramina estava presente. Devido ao fácil acesso desses medicamentos pela população, os dados levantados também ressaltam que overdose esteve presente em certos casos de óbito, relacionados às tentativas de suicídio, homicídio ou erros de medicação. Os autores ainda enfatizam que é importante distinguir o uso de um medicamento para uma indicação, quando há contra-indicações e advertências explícitas, e o uso em uma indicação não aprovada conforme aprovação perante as autoridades sanitárias, quando fala-se de off-label¹.

O termo órfão terapêutico simboliza a mais de 30 anos a ausência de ensaios clínicos pediátricos para novos fármacos, estima-se que na Europa cerca de 35% dos fármacos apenas possuem alguma descrição sobre o uso na pediatria e nos Estados

Unidos menos de 30% dos fármacos possuem indicações de uso em crianças.²² A ausência descritiva para ao público pediátrico em guias de informações e a prescrição off label e tida como um ensaio clínico sem a autorização e muito menos o conhecimento de guardiões e crianças, muitas vezes pais e guardiões negam a participação de seus filhos em ensaios clínicos por medo dos efeitos adversos versus benefícios e por fim, participam rotineiramente em ensaios clínicos empíricos orientados pelos profissionais médicos que prescrevem fármacos diluídos baseando-se pelo peso fracionando a indicação original para adultos.³¹

Em um estudo observacional conduzido por Suzie Ekins-Daukes e seus colegas, a prescrição *off-label* no que diz respeito à idade foi a mais comum entre pacientes de 0 a 4 anos de idade, sendo que a maior taxa ocorreu em crianças menores que 2 anos e o grupo farmacológico mais prescrito foi anti-histamínicos. A prescrição de anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em uma dose menor do que a recomendada também foi comum entre 0 a 16 anos de idade, sendo assim, é menos comum que produzam efeitos terapêuticos ou adversos³².

Um estudo de revisão sistemática de prontuários de pacientes com menos de 6 anos de idade, conduzido por Cabral e Almeida, verificou que anti-histamínicos orais foram o grupo mais prescritos na pediatria, como parte para tratamento de asma, rinite alérgica e fenótipos de eczema atópico, com grau moderado a grave. Além disso, a prescrição *off-label* apresentou-se em uma proporção

relevante, principalmente a respeito da idade não recomendada, sendo que a levocetirizina mostrou-se muito presente³³.

Enquanto a prescrição de medicamentos aumenta com a idade, o uso *off-label* diminui, sendo que a maior parte das prescrições com uma indicação não aprovada ocorrem em crianças até 2 anos de idade. O uso *off-label* na pediatria não é ilegal, sendo que terapias de qualidade nem sempre estão relacionadas ao uso aprovado perante autoridade sanitária, desde que com consentimento do responsável e levando em conta uma avaliação benefício-risco. Apesar do risco associando, muitos estudos mostram-se diferentes, apresentando incidência de 2 a 39% de eventos adversos. Na revisão sistemática realizada por Silva e Morais-Almeida, cetirizina, levocetirizina e loratadina foram estudados a respeito de sua segurança a longo prazo em pacientes pediátricos, mas ainda faltam estudos referentes a outros anti-histamínicos, de modo a fornecer uma base para a prescrição médica¹³.

ENSAIOS CLÍNICOS, *MEDICAL AFFAIRS* E SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS NO ÂMBITO DA VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

No que diz respeito às formulações pediátricas, os principais fatores que desestimulam a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para crianças, contemplam: o número pequeno de sujeitos disponíveis para participar destas pesquisas, os elevados custos marginais, o mercado reduzido, e a complexidade ética desses estudos⁴⁵.

Durante os ensaios clínicos, muitos eventos adversos e suas incidências são identificados, pelos investigadores e repassados para o patrocinador do estudo, baseados no perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Porém as condições desses estudos incluem duração e população pré-definidas, ou seja, ensaios clínicos normalmente são inadequados para detectar eventos raros ou múltiplos. Dessa forma, no período pós-comercialização de um produto farmacêutico, os profissionais farmacêuticos da farmacovigilância das indústrias, como papel de Detentoras de Registro de Medicamentos (DRM), monitoram informações de segurança e, a partir delas, realizam avaliações benefício-risco e estabelecem medidas de minimização de risco³⁴.

Os anti-histamínicos foram os mais prescritos para uso *off-label* identificados em estudo realizado por Gonçalves e Heineck, sugerindo carência de medicamentos com segurança comprovada para tratar alergias em crianças. De acordo com a revisão de Silva et al., os medicamentos que têm ação no aparelho respiratório e antialérgicos estão entre os mais amplamente usados de forma *off-label*, e o desenvolvimento de pesquisas sobre sua segurança e eficácia, especialmente para aqueles já disponíveis no mercado, não estavam acompanhando esse uso⁴⁶.

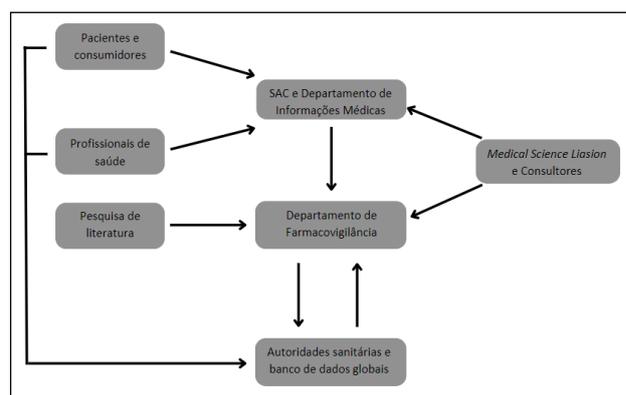
Visto que muitos medicamentos utilizados no tratamento de doenças alérgicas não passaram por estudos para populações pediátricas, devido a certas barreiras éticas, a prescrição *off-label* destes produtos acaba sendo comum, mas gera uma preocupação a respeito de possíveis eventos adversos. É importante ressaltar

que nem sempre uma prescrição *off-label* é considerada errada e, inclusive, pode ser o tratamento mais apropriado quando não há outras alternativas. Isso pode gerar benefícios aos pacientes e a descrição de novas indicações e usos, de acordo com as informações de segurança coletadas³³.

Apesar do avanço no conhecimento sobre farmacologia, além das pesquisas relacionadas à segurança do uso dos medicamentos, reações adversas aos medicamentos ainda são um grave problema de saúde pública e podem ser causadas por interações farmacocinéticas e(ou) farmacodinâmicas com outros fármacos e as próprias características e condições do paciente. Neonatos, prematuros ou não, acabam sendo um grupo que possui um alto risco de incidência de reações adversas aos medicamentos. Um levantamento realizado de casos de Farmacovigilância na França entre 1986 e 2012 comprovam este risco, ao mostrar um aumento constante de relatos de reações adversas em neonatos, incluindo muitos cenários graves⁴⁷.

Notificações espontâneas acabam sendo a base da vigilância pós-comercialização de um medicamento, mas a Farmacovigilância encontra desafios, como a subnotificação. Médicos preferem encontrar uma relação de causalidade entre o evento e o medicamento antes de reportar. Entretanto, visto que muitos pacientes utilizam vários medicamentos concomitantes, além do medicamento suspeito, é difícil estabelecer qual produto ou qual interação medicamentosa está produzindo determinada ocorrência médica. Também é importante levar em conta que a falta de tempo, devido à rotina cheia de atividades, mostra-se um fator importante para que médicos acabem ignorando os eventos adversos. Além disso, uma outra possibilidade é a falta de conhecimento sobre sistemas de reporte de reações adversas, mesmo sendo a forma mais acessível e com um uma boa relação custo-efetividade³⁵.

Figura 1: Fluxo de reporte de Informações de segurança (eventos adversos e reclamações técnicas)



Fonte: autoral

A Direção-Geral da Saúde emitiu algumas normas acerca do uso *off-label* de medicamentos. Por exemplo, a Norma nº 015/2013, da Direção-Geral da Saúde determina o formato do Consentimento informado, esclarecido e livre para atos

terapêuticos ou diagnósticos e para a participação em estudos de investigação, é dado por escrito em determinadas situações previstas em lei, regulamento ou normas, e onde é contemplado o uso off-label de medicamentos.⁴⁶

Além disso, Cabral e Almeida notam que, aparentemente, as empresas farmacêuticas veem a aprovação da extensão das indicações para a população pediátrica como de baixo interesse financeiro, ao contrário de antibióticos de amplo espectro, por exemplo. Mais uma dificuldade encontrada refere-se à necessidade de tecnologias específicas para investigação clínica em idade pediátrica. Sendo assim, os autores destacam que a prescrição *off-label* às vezes é necessária, mas deve ser avaliada levando em conta as condições do paciente³³.

CONCLUSÃO

A partir dessa revisão bibliográfica, é possível concluir que o tratamento em crianças é muito diferente do que em adultos, pois alterações fisiológicas e morfológicas implicam em fatores farmacocinéticos diferentes. Apesar dos riscos associados ao uso de não descrito em bula (*off label*) de anti-histamínicos na pediatria, ainda assim é uma prática clínica comum, principalmente quando há falta de opções terapêuticas cujo uso é aprovado em crianças e adolescentes perante autoridade sanitária e dependendo das condições do paciente. Portanto, é de se esperar que continue a ser praticado, se novas indicações terapêuticas ou tratamentos não forem aprovados, o que não é errado, porém profissionais de saúde devem estar atentos às informações de segurança, como eventos adversos, e reportá-las aos órgãos competentes e empresas, para que medidas de minimização de riscos sejam tomadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Motola, D., Donati, M., Biagi, C., Calamelli, E., Cipriani, F., Melis, M., Monaco, L., Vaccheri, A., & Ricci, G. (2017). Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(10), 1164–1171.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 de jul. 2020.
3. MIKLOS, Amalia et al; Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects, MDPI, 2021 file:///C:/Users/Familia/Downloads/ijerph-18-10447-v2.pdf
4. GUSSON, Antonio, *Pediatria no século 21: uma especialidade em perigo*, Scielo p1-6 2009 bhttps://www.scielo.br/ijrpp/a/NjHJYqwCMJGWg4Z7Nzhk4hd/?format=pdf&lang=pt
5. [Autor não citado], A importância do pediatra, *Birth and Growth Medical Journal*, 2017, p1-2 file:///C:/Users/125111345690/Downloads/13489-Article%20Text-40915-1-10-20171121.pdf
6. TAHAN, Soraia, *Dia do Pediatra: o papel e a importância*

fundamental do profissional que cuida da promoção da saúde de crianças e adolescentes brasileiras [internet] 2022 [Acesso em 05 de outubro de 2023] disponível em: <https://sp.unifesp.br/epe/dep/noticias/dia-do-pediatra-o-papel-e-a-importancia-fundamental-do-profissional-que-cuida-da-promocao-da-saude-de-criancas-e-adolescentes-brasileiras>

7. LU, Hong. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*; 2014.
8. BATCLELOR, Hannah Katharine; MARRIOTT, John Francis. *Paediatric pharmacokinetics: key considerations*; 2013.
9. KEARNS, Gregory L. et al. *Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children*. The New England Journal of medicine. 2003.
10. WILDT, Saskia N. de; TIBBOEL, D.; LEEDER, J. S. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child* 2014;99: 1137–1142.
11. GERHART, Jacqueline G. et al. Characterizing Pharmacokinetics In Children with Obesity - Physiological, Drug, Patient, and Methodological Considerations. *Frontiers in Pharmacology*. Vol 13. Mar. 2022.
12. RONGEN, Anne Von et al. Higher Midazolam Clearance in Obese Adolescents Compared with Morbidly Obese Adults. *Clin. Pharmacokinet*. Mar. 2018. 57(5):601-611.
13. SILVA, D; ANSOTEGUI, I; MORAIS-ALMEIDA, M. Off-label prescribing for allergic diseases in Children. *World Allergy Organ J*. 2014;7:4
14. STEWART, Derek; ROUF, Abdul; SNAITH, Ailsa; ELLIOTT, Kathleen; HELMS, Peter J.; MCLAY, James S. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. 2007.
15. TJITKE M. Van Der Zanden; MOOIJ G. Miriam; VET, Antje Neubert; WOLFGANG Rascher; FLORIAN B. Lagler; CHRISTOPH Male, GRYTLI Helene; HALVORSEN Thomas; Matthijs de Hoog and Saskia N. de Wildt. Benefit- Risk Assessment of Off- Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. 2021.
16. ZOLLNER, Ana Cristina Ribeiro; GRISARD, Nelson; KIPPER, Délio José; HIRSCHHEIMER, Mario Roberto; SOUZA, Bruno Leandro de; RIBEIRO, Dilza Teresinha Ambros; TAVARES, Eduardo Carlos e FALANGHE, Paulo Tadeu. Bioética e pesquisas clínicas em crianças e adolescentes é tema de novo documento científico da SBP. 2020. Departamento Científico de Bioética da SBP. Disponível em <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/bioetica-e-pesquisas-clinicas-em-criancas-e-adolescentes-e-tema-de-novo-documento-cientifico-da-sbp>. Acesso em: 13 setembro 2023.
17. GONÇALVES, Marcele Giacomini; HEINECK, Isabela. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. 2015
18. SCHRIER, Lenneke; HANDJIPANAYIS, Adamos; STIRIS, Tom; ROSS-RUSSEL, Rob I.; VALIULIS, Arunas; TURNER, Mark A.; ZHAO, Wei; DE COCK, Pieter; WILDT, Saskia N. de; ALLEGAERT, Karel; DEN ANKER, John van. Off-label use of

- medicines in neonates, infants, children and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *European Journal of Pediatrics*. 79(5):839-847. 2020.
19. SHANSHAL, Aysha Muthanna; HUSSAIN, Saad Abdulrahman. Off-label Prescribing Practice in Pediatric Settings: Pros and Cons. 12(1): 1267-1275. 2021.
20. MENG, Min; ZHOU, Qi; LEI, Wenjuan Lei; TIAN, Min; WANG, Ping; LUI, Yunlan; SUN, Yajia; CHEN, Yaolong; LI, Qiu. Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. 2022.
21. ANDRADE, S. R. A.; SANTOS, P. A. N. de M.; ANDRADE, P. H. S.; DA SILVA, W. B. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 13(4), 292–300. 2020.
22. DOS SANTOS, L., HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: Off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farmacia Hospitalaria*, 36(4), 180–186. 2012.
23. JANG, J.; HUNTO, S. T.; KIM, J. W.; LEE, H. P.; KIM, H. G.; CHO, J. Y. Anti-Inflammatory Activities of an Anti-Histamine Drug, Loratadine, by Suppressing TAK1 in AP-1 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). 2022.
24. KOHLI, S.; TAYAL, R; Goyal, T. Antihistamines in children: A dermatological perspective. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 23(1), 8. 2022a.
25. Koosakulchai, V., Yuenyongviwat, A., & Sangsupawanich, P. (2022). Risk factors of uncontrolled symptoms using the standard dose of second-generation H1-antihistamines in chronic spontaneous urticaria children. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 40(2), 121–125
26. CRIADO, P.R.; CRIADO, R.F.J.; MARURA, C.W.; MACHADO FILHO, C. d'Apparecida. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol [Internet]*. Mar 2025;85(2):195–210.
27. NIEDŹWIEDŹ, M.; SKIBIŃSKA, M.; NARBUTT, J.; LESIAK, A. Off-label medications in the treatment of hospitalized children with atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology*, 40(1), 72–77. 2023.
28. OBRADOVIC, T.; DOBSON, G. G.; SHINGAKI, T.; KUNGU, T.; HIDALGO, I. J. Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharmaceutical Research*, 24(2), 318–327. 2007.
29. PARISI, G. F.; LICARI, A.; PAPAIE, M.; MANTI, S.; SALPIETRO, C.; MARAEGLIA, G. L.; LEONARDI, S. Antihistamines: ABC for the pediatricians. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(S24), 34–36. 2020.
30. SIMONS, F. E. R.; SIMONS, K. J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 128, Issue 6). Mosby Inc. 2011.
31. THOMASI, Tanise Zago. Capacidade Jurídica dos órfãos terapêuticos. *Perspectivas sobre novos medicamentos pediátricos* 2017.
32. EKINS-DAUKES, Suzie et al. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 60. Mai. 2014. 349–353.
33. MORAIS-ALMEIDA, M; CABRAL, A.J. Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. *Allergologia et immunopathologia*. Madrid (Espanha). Fev. 2013
34. LUCAS, S. et al. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2022;13.
35. ALOMAR, Muaed et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. Vol. 11. 2020. 1-11.
36. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos 2005. [citado 2009 Jul 15]. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm
37. MENDES, Dina Isabel Pereira. Utilização off label de medicamentos em pediatria - desafios atuais e estratégias futuras. 2019. 112 – Universidade Lisboa, Lisboa, 2019. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/54810>
38. KIPPER, D. J. Ética em pesquisas com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. *Rev. Bioética*, 24 (1), p. 37-48, 2016. <https://www.scielo.br/lj/bioet/a/zwrSxFZBNVjkGfy58s3x59f/?format=pdf&lang=pt>
39. VEIGA, R.P. et al. Reação adversa em medicamentos em pediatria: casos relatados ao programa de farmacovigilância do hospital de clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA*, v. 24 (2/3), 2004. <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164289/000504188.pdf?sequence=1>
40. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças, Brasília: Ministério da Saúde, 2017. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf.
41. CARNEIRO. A.V; COSTA. J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Rev.Port Cardiol*, 32(9), p.681-686 2013.
42. T.F Alicia, BAZZANO MD, MANGIONE-SMITH MD Rita, SCHONLAU Matthias, SUTTORP Marika J., H Robert, MD Brook. Off Label Prescribing to Children in the United States Outpatient Setting. 2009.
43. Juliana do Amaral Carneiro Diell , Isabela HeineckII , Djanilson Barbosa dos SantosIII , Tatiane da Silva Dal Pizzoli,II Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional, *REV BRAS EPIDEMIOL* 2020; 23: E200030, Disponível em: SciELO - Brasil - Uso <i>off-label</i> de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional Uso <i>off-label</i> de medicamentos

segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional

44. PAULA, C.S; SOUZA, M.N; MIGUEL, M.D; MIGUEL, O.G. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2011. Disponível em: [Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes | Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada \(unesp.br\)](#)

45. Souza FM de. A decisão judicial de fornecimento de medicamentos sem registro na Anvisa e para uso off label. 2021; [citado 2023 set. 17]

46. DIEL, Juliana do Amaral Carneiro; HEINECK, Isabela; SANTOS, Djanilson Barbosa dos; PIZZOL, Tatiane da Silva Dal. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. Revista Brasileira Epidemiológica. 23. 11 de maio de 2020.

47. ELZAGALLAAI, Abdelbaset A.; GREFF, Michael J. E.; Rieder, Michael. Adverse Drug Reactions in Children: The Double Edged Sword of Therapeutics. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jun;101(6):725-735