

Dia-a-dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Pergunta

Os medicamentos que contêm *Hedera helix*, ambroxol ou acetilcisteína são aprovados pela Anvisa para uso em crianças a partir de 2 anos. Porém, clínicos e pediatras os prescrevem para crianças abaixo dessa idade, geralmente em doses abaixo das usuais. Essa prática é razoável? Caso não seja, qual opção eu poderia sugerir para os prescritores?

Resposta

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contraindica o uso de fitoterápicos contendo *Hedera helix* em crianças menores de dois anos de idade. A orientação é da Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (Cofid), com base na republicação do arcabouço legal de fitoterápicos em que foi reconhecida no Brasil a monografia elaborada pela Comunidade Europeia. Essa monografia contraindica o uso de produtos à base de *Hedera* para menores de dois anos, devido ao risco de agravar os sintomas respiratórios. Assim, produtos contendo *Hedera helix* devem incluir em bula/folheto informativo e embalagem, a contraindicação: "Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade"¹.

O cloridrato de ambroxol pode aumentar a quantidade e diminuir a viscosidade das secreções traqueobrônquicas. Ele pode também atuar como um expectorante por estimular a motilidade ciliar e, conseqüentemente, aumentar o transporte do muco². O xarope pediátrico e a solução oral do produto Mucosolvan®(cloridrato de ambroxol) podem ser administrados a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade, apenas sob prescrição médica³.

Acetilcisteína é um antídoto empregado para tratar indivíduos intoxicados por paracetamol, prevenindo ou revertendo efeito hepatotóxico deste fármaco por manter ou restabelecer as concentrações hepáticas de glutathione. Também apresenta ação mucolítica². O uso de Fluimucil® (acetilcisteína) é recomendado apenas para pacientes maiores de 2 anos de idade⁴.

Em algumas circunstâncias, principalmente em pediatria, um medicamento é prescrito para uso em dose ou via de administração inicialmente não descritos e aprovados pelo órgão regulador sanitário, o que caracteriza o uso *off label* (não aprovado). Porém, ao ser prescrito um medicamento nessa situação, o paciente (ou cuidador) deve ser informado pelo médico quanto ao caráter excepcional do procedimento, e este deverá

assumir todas as responsabilidades pela terapia.

Segundo pronunciamento oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o uso *off label* de medicamentos não é prática proibida no Brasil. A seguir, são transcritos excertos do referido documento da Anvisa⁵:

“Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

*Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. Geralmente, trata-se de uso correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Em outros, tais indicações levarão um tempo maior para que constem da bula do medicamento, pois dificilmente serão estudadas por ensaios clínicos.”*

Em todo o mundo, os trâmites regulatórios que precedem a concessão da licença de comercialização de medicamentos visam a proteger a saúde da população e garantir que os produtos comercializados ofereçam benefícios mais significantes do que os eventuais danos.

Nesta mesma linha de raciocínio, pode-se considerar que o Estado (representado pelo órgão regulador, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, no Brasil) não garante a eficácia, a segurança e a qualidade de um medicamento (ou de determinada indicação de uso do mesmo) que não tenha sido submetido ao processo regulatório. Todavia, há situações especiais que podem justificar o uso excepcional, não rotineiro, de um medicamento, mesmo sem o cumprimento de tais requisitos, com parcimônia e responsabilidade.

Um exemplo de medicamento em que o uso *off label* tornou-se reconhecido foi o ácido acetilsalicílico. Inicialmente, ele era aprovado apenas para tratar dor e febre e, depois de amplo uso *off label* e realização de estudos que comprovaram o benefício, foi aprovado como antiagregante plaquetário para prevenção de infarto do miocárdio, além de angina estável crônica, angina não estável, profilaxia secundária do acidente vascular cerebral (AVC)². Por outro lado, o tiratricol, análogo de hormônio tireoidiano, teve uso *off label* para promover emagrecimento; neste caso, a indicação terapêutica não aprovada foi banida porque não houve estudo que comprovasse sua eficácia e era danoso aos pacientes.

Conclusão

Considerando os dados acima apresentados, sugerimos que seja analisada a justificativa do uso desses medicamentos nos casos em questão. Há situações, por exemplo, em que uma hidratação oral adequada é suficiente para promover expectoração e eliminar a necessidade do uso de medicamentos. É importante que cada caso seja analisado individualmente, levando-se em consideração as particularidades e história clínica de cada paciente.

Referências bibliográficas

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Anvisa orienta uso de produto com *Hedera helix* para menores de dois anos. [Internet]. [acessado em 20 de abril de 2016]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cUYK>.
2. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village. [acessado em 20 de abril de 2016] Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. Boehringer Ingelheim. Bula do medicamento Mucosolvan® (cloridrato de ambroxol). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acessado em 20 de abril de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
4. Zambon. Bula do medicamento FLUIMUCIL® (acetilcisteína). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acessado em 20 de abril de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Pergunta

Qual a dose recomendada de carbamazepina, solução oral, para o tratamento de criança com 9 anos de idade, com dor neuropática?

Resposta

Dor neuropática pode ocorrer em uma área do corpo com deficiência sensorial e pode ser descrita, por exemplo, como ardência ou pontadas¹.

Crianças com dor neuropática crônica requerem abordagem multidisciplinar, que pode incluir fisioterapia e apoio psicológico. Geralmente, a dor neuropática é controlada com antidepressivo tricíclico (ex.: amitriptilina) ou antiepiléptico (ex.: carbamazepina). Crianças com dor localizada podem também se beneficiar do uso de anestésico local tópico, particularmente enquanto aguardam avaliação por um especialista. A dor neuropática pode responder apenas parcialmente a analgésicos opioides. Um corticosteroide pode ajudar a aliviar a pressão nos casos de neuropatia

por compressão, reduzindo dessa forma a dor¹.

Não foi encontrada recomendação de dose de carbamazepina para o tratamento de crianças com dor neuropática do tipo mencionado. Para o tratamento de crianças com idade até 12 anos, com neuralgia do trigêmeo, a dose sugerida inicial é de 5 mg/kg, VO, à noite, ou 2,5 mg/kg, VO, duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada, conforme necessidade, com acréscimos de 2,5 a 5 mg/kg, a cada 3 a 7 dias; a dose usual de manutenção é de 5 mg/kg, 2 a 3 vezes ao dia¹.

Todavia, é importante salientar que a utilização da carbamazepina para tratar crianças com dor neuropática não é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), constituindo-se, portanto, em uso *off label*. Seu uso requer avaliação e monitoramento por um neuropediatra.

Referências bibliográficas

1. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Royal College of Paediatrics and Child Health. BNF for children 2011-2012. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing; 2011.

Pergunta

O medicamento Kavit® (fitomenadiona), originalmente destinado à administração por injeção intramuscular, pode ser utilizado por via oral?

Resposta

Fitomenadiona é um derivado naftoquinona lipossolúvel, idêntica à vitamina K natural. É usada na prevenção e no tratamento de hipoprotrombinemia causada por deficiência de vitamina K. Fitomenadiona é a mais efetiva entre as preparações de vitamina K empregadas em pacientes com hemorragia, por isso, é a preferida. Entretanto, em razão de a fitomenadiona requerer pelo menos três horas para interromper hemorragia ativa, a administração de sangue total ou de plasma pode ser necessária para casos de hemorragia grave¹.

A via de administração de fitomenadiona depende da gravidade da deficiência de protrombina e dos riscos de efeitos adversos associados à mesma. A administração parenteral é indicada em pacientes incapazes de reter ou de absorver o fármaco pelo trato gastrointestinal. A administração subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) pode ser contraindicada em pacientes com hipoprotrombinemia, em razão da possibilidade de induzir hemorragia ou hematoma no local da aplicação¹.

Além disso, a via oral (VO) é preferida para reverter ação de anticoagulante, em comparação às vias subcutânea (SC) e in-

travenosa (IV), porque a via SC apresenta resposta menos previsível e pode ser retardada. A fitomenadiona oral também é previsivelmente efetiva, segura e mais conveniente; contudo, para hemorragia grave associada ao uso de anticoagulante, recomenda-se injeção IV lenta. A formulação injetável, sem diluição, pode ser usada pela VO².

Todavia, é importante salientar que a administração de Kavit® (fitomenadiona, solução injetável, 10 mg/mL; Cristália), por via oral, não é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), constituindo-se, portanto, em uso *off label*. Embora não seja prática contraindicada pela Anvisa, requer avaliação e monitoramento da equipe médica³.

Por outro lado, o medicamento Kanakion® MM (fitomenadiona, solução injetável, 2 mg/0,2 mL; Roche), é aprovado pela Anvisa para administração IV, IM ou VO⁴.

Referências bibliográficas

1. McEvoy G. AHFS Drug Information. Bethesda, Maryland, USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2015. 3824 p.
2. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village. [acesso em 09 de maio de 2016]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. Cristália. Bula do medicamento Kavit® (fitomenadiona). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acesso em 09 de maio de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
4. Roche. Bula do medicamento Kanakion® MM (fitomenadiona). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acesso em 09 de maio de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp