

## Ética no Tratamento da Dor na População Pediátrica

### *The Ethics of Pain Management in the Pediatric Population*

Adelaide Pinto-Coelho<sup>1</sup>, Hugo Trindade<sup>2</sup>

#### Autor Correspondente:

Adelaide Pinto-Coelho

Morada: Rua Padre Caetano Batista 8ªA, 2750-099 Cascais, Portugal.

Email: adelaidepintocoelho@gmail.com

<sup>1</sup>Interno de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

## Resumo

A prescrição *off label* de fármacos analgésicos na população pediátrica constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos. Os medicamentos são usados em *off label* quando são empregues fora dos termos da licença do produto, nomeadamente no que respeita ao grupo etário, à idade, ao peso, à frequência de uso, à apresentação ou à via de administração.

Por questões éticas, a elaboração de ensaios clínicos envolvendo a população pediátrica é ainda um tema bastante controverso. Consequentemente, muitos medicamentos utilizados em Pediatria não estão suficientemente estudados, testados e comprovados em termos de eficácia e segurança.

Surge, desta forma, um dilema ético na medida em que é um dever do médico tratar eficazmente a dor pediátrica, mesmo que isso implique o recurso à prescrição *off label* de fármacos analgésicos.

Nesta revisão abordamos a problemática da prescrição *off label* no tratamento da dor na população pediátrica.

Palavras-chave: Criança; Ética Médica; Pediatria/ética; Tratamento da Dor/ética; Uso Off-Label

## Abstract

*The prescription of off label analgesic medications in pediatric age is a constant reality in modern healthcare. Off label prescription happens when a drug is used beyond the product licensing according to its indications, age group, weight, frequency, presentation or route of administration.*

*Due to ethical issues, clinical trials in pediatric population are controversial. Consequently many drugs used in Pediatrics are not sufficiently tested for efficiency and safety.*

*An ethical dilemma arises, for it is the doctor's duty to effectively treat children's pain, even if that means off label prescription of analgesics.*

*In this review paper we address the issue of off label drug use for pain control in the pediatric population.*

Keywords: Child; Ethics, Medical; Off-Label Use; Pain Management/ethics; Pediatrics/ethics

## INTRODUÇÃO

Até há bem pouco tempo era considerado antiético ou inaceitável elaborar ensaios clínicos de novos medicamentos em crianças. Por consequência, muitos medicamentos utilizados na população pediátrica não estão suficientemente estudados, testados e comprovados em termos de dosagem, eficácia e segurança.<sup>1,2</sup>

Diversos estudos apontam para uma prescrição generalizada de medicamentos *off label* ou de medicamentos não licenciados em crianças. Os medicamentos são usados em *off label* quando são empregues fora dos termos da licença do produto (bula), nomeadamente no que respeita ao grupo etário, à idade, ao peso, à frequência de uso, à apresentação ou à via de administração. São utilizados de forma não licenciada quando não existe no mercado uma alternativa terapêutica comprovada e licenciada para determinada doença/indicação.<sup>3-11</sup> Nos EUA, a Agência de

Controlo de Medicamentos e Alimentos (Food and Drug Administration – FDA) e na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA) são os responsáveis pela regulamentação do registo de medicamentos.<sup>4,8</sup>

No que respeita à dor pediátrica, esta situação agravou-se durante muitos anos, pela crença de que as crianças não sentiam dor e, portanto, não seria necessária a administração de analgésicos. Contudo, na última década, a investigação tem incidido bastante nos problemas específicos de lactentes, crianças e adolescentes, com enormes avanços na compreensão da dor infantil e das vantagens do seu tratamento adequado. Muitos mitos criados em torno da dor pediátrica foram sendo contestados e rebatidos ao longo dos anos, sendo que atualmente é sabido que as crianças sentem dor desde a idade fetal, mais precisamente a partir da décima semana de gestação. Inevitavelmente, uma crescente atenção tem sido dada à

criação de novas e diferentes formas de avaliação da dor em pediatria (escalas), de forma a permitir a sua prevenção e/ou tratamento precoce e adequado.<sup>3</sup>

Atualmente é ponto assente que, por razões éticas, morais, humanitárias e fisiológicas, a dor deve ser antecipada, tratada e controlada de forma segura e eficaz em todas as crianças, independentemente da idade, da maturação ou da gravidade da situação clínica.<sup>3</sup>

A grande evolução no que respeita à avaliação e tratamento da dor pediátrica resultou, inevitavelmente, de uma progressiva compreensão dos malefícios psicológicos e fisiológicos da dor não tratada e do crescente conhecimento sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos analgésicos nas diferentes idades pediátricas.<sup>3</sup>

Apesar destes avanços e melhorias, ainda subsistem uma série de problemas práticos derivados do fato do processo de licenciamento de medicamentos depender de ensaios clínicos, um tema ainda bastante controverso quando se fala de pediatria.<sup>3</sup>

### DIFERENÇAS FARMACOCINÉTICAS: “AS CRIANÇAS NÃO SÃO PEQUENOS ADULTOS”

A idade pediátrica engloba todos os indivíduos com idades compreendidas entre 0 e 18 anos. Portanto, em pediatria, o doente pode ser tanto um prematuro de 500 g como um adolescente de 100 kg de peso corporal.<sup>1</sup>

As doses convencionadas para as diferentes idades pediátricas são muitas vezes adaptadas das doses estipuladas para os adultos nos ensaios clínicos. Contudo, é sabido que as respostas farmacocinéticas a um determinado medicamento, em termos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, são substancialmente diferentes entre adultos e crianças, e que essas respostas se alteram ao longo do crescimento. Num recém-nascido, particularmente em recém-nascidos prematuros, a eliminação dos fármacos é mais lenta devido à imaturidade hepática e renal típica desta idade, nomeadamente em termos de metabolização e excreção. Portanto, a dose necessária seria ainda mais baixa do que a calculada com base no simples ajuste ao peso corporal. Por outro lado, as crianças e os adolescentes por maior capacidade de metabolização poderão necessitar de doses mais elevadas do que as ajustadas ao peso.<sup>1,4,9,11</sup>

É evidente, por isso, que a simples conversão das doses determinadas para os adultos, sem considerar diferenças farmacocinéticas entre as várias idades pediátricas, pode resultar no uso sub ou supra-terapêutico de determinado fármaco, com os possíveis riscos associados.

### USO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Vários estudos sobre prescrições mostram que as crianças tomam uma quantidade considerável de medicamentos.<sup>1,2,9</sup>

Os medicamentos mais prescritos na população pediátrica são antibióticos, seguidos por medicamentos para doenças respiratórias e analgésicos. Contudo, os fármacos mais usados em *off label* são antibióticos e analgésicos.<sup>1,6,10,11</sup>

### USO DE MEDICAMENTOS OFF LABEL E NÃO LICENCIADOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Há muito que existe uma carência de ensaios clínicos na população pediátrica, o que determina a inexistência de estudos comprovados para uma série de medicamentos fundamentais no tratamento de muitas doenças/situações clínicas. Considerações de natureza ética podem protelar a prescrição de determinado medicamento se este não tiver sido testado adequadamente na população pediátrica. Nestes casos, uma das opções do médico prescritor e, muitas vezes a única opção, passa pelo uso *off label* ou não licenciado de uma série de medicamentos.<sup>1</sup>

A utilização de medicamentos *off label* ou não licenciados em crianças tem sido descrita por vários prestadores de cuidados de saúde pediátricos.<sup>3</sup> Muitos estudos demonstram que as crianças, particularmente os recém-nascidos e os lactentes, são os mais sujeitos a prescrições de medicamentos não estudados e não testados para a sua faixa etária.<sup>1,2,9</sup> Parece que 90% dos prematuros são tratados com fármacos de uso *off label* ou não licenciado. Cerca de 31% das prescrições nas unidades de cuidados intensivos pediátricos são *off label* ou não licenciadas. E mais de 10% das prescrições para o ambulatório são também de carácter *off label*. Por conseguinte, quando se recorre ao uso *off label* ou não licenciado, não se pode assegurar a mesma segurança, eficácia e qualidade das prescrições dentro das garantias dos sistemas de licenciamento.<sup>3</sup>

Para o clínico individual, a responsabilidade da prescrição de um fármaco fora das indicações aprovadas faz com que a sua responsabilidade civil/criminal seja mais marcada do que no uso dentro das indicações. Existem até recomendações sugerindo a obrigatoriedade de, em certos casos, o clínico providenciar informação aos doentes ou tutores legais dos riscos deste tipo de prescrição, com necessidade de aceitação formal por parte destes (tipo consentimento informado).<sup>5,8</sup> Por outro lado, e ao contrário dos clínicos, a responsabilidade legal da indústria farmacêutica perante o uso *off label* ou não licenciado está diminuída, uma vez que só poderá ser responsabilizada por algum problema que advenha da utilização estritamente confinada às indicações aprovadas.<sup>5</sup>

A prescrição *off label* pode, de certa forma, diminuir a disponibilidade da indústria farmacêutica em promover ensaios clínicos para novas indicações ou alterações das já existentes, diminuindo deste modo o rigor da prescrição médica.<sup>5,8</sup> Contudo, um dos principais problemas do uso *off*

*label* é impedir uma farmacovigilância eficaz, por baixo nível de *reporting* e, deste modo, ocultar problemas de segurança. É importante ter em mente que fármacos com bons perfis de segurança na indicação e nos doentes estudados podem não o ser quando prescritos para indicações não aprovadas e em populações não estudadas (população pediátrica).<sup>5</sup>

## USO DE MEDICAMENTOS ANALGÉSICOS OFF LABEL NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A prescrição de analgésicos na população pediátrica é descrita apenas como *off label*, uma vez que, em termos de alívio e tratamento da dor existem no mercado uma série de alternativas terapêuticas licenciadas. Segundo o estudo de Conroy e seus colaboradores, os seis analgésicos mais prescritos para controlo e tratamento da dor pediátrica são: paracetamol, ibuprofeno, codeína, diclofenac, petidina e morfina.<sup>3</sup>

### PARACETAMOL

A maioria das prescrições de paracetamol baseiam-se nas recomendações da *Medicines for Children*. A *Medicines for Children* é um manual composto por diretrizes terapêuticas pediátricas revisto pelo Royal College of Paediatrics and Child Health e pelo Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. Estas diretrizes são o resultado de anos de experiência clínica e não de ensaios clínicos comprovados. Muitas das recomendações da *Medicines for Children* pressupõem a utilização de medicamentos em *off label*. Para alívio da dor no pós-operatório, este manual recomenda que seja prescrita uma dose diária de 90 mg/kg/dia de paracetamol por via oral ou rectal durante 48 horas de forma a atingir níveis analgésicos adequados. Também recomenda uma dose inicial de 20 mg/kg. Estas doses, que são consideradas *off label* quando comparadas com os termos da licença do produto, têm evidência científica.<sup>3,10</sup>

Outra razão que contribuí para a elevada incidência da prescrição *off label* do paracetamol prende-se com o seu uso nas crianças obesas. Segundo as recomendações, as doses devem ser ajustadas ao peso ideal.<sup>3</sup>

### IBUPROFENO

A prescrição *off label* do ibuprofeno prende-se, maioritariamente, com o uso de doses inferiores ou superiores às recomendadas. Além disso, o ibuprofeno não está aprovado para crianças com menos de 7 kg. É, no entanto, administrado em recém-nascidos e lactentes como antipirético. Estas prescrições são, por isso, *off label* no que diz respeito ao peso. São, portanto, necessários estudos que sustentem o uso de ibuprofeno enquanto alternativa analgésica/antipirética ao paracetamol em bebés pequenos.<sup>3</sup>

### CODEÍNA

Segundo a European Medicines Agency, os medicamentos contendo codeína só devem ser utilizados no tratamento da dor moderada aguda (de curta duração) em crianças com idade superior a 12 anos e apenas nos casos em que outros analgésicos, como paracetamol ou ibuprofeno, não consigam proporcionar um alívio da dor, devido ao risco de depressão respiratória associado à utilização da codeína. Refere, também, que a codeína está contraíndicada em todas as crianças (com idade inferior a 18 anos) sujeitas a remoção cirúrgica das amígdalas ou dos adenoides para o tratamento da apneia obstrutiva do sono, na medida em que estes doentes são mais suscetíveis a problemas respiratórios.<sup>3,12</sup>

### DICLOFENAC

O diclofenac é habitualmente utilizado no intra e pós-operatório para controlo da dor em doentes cirúrgicos. Contudo, não está licenciado para o alívio da dor em crianças. A sua única indicação formal na população pediátrica é no tratamento da artrite crónica juvenil. Assim, quando usado para alívio da dor em crianças é *off label* no que respeita à idade e à indicação.

Contudo, existe na literatura uma série de publicações que descrevem o uso deste fármaco na população pediátrica, e muitas consistem em ensaios clínicos controlados que sugerem a eficácia e segurança deste medicamento em doentes cirúrgicos pediátricos.<sup>3</sup>

### PETIDINA

A administração de petidina por via intravenosa na população pediátrica é considerada *off label* em termos de via de administração. Isto deve-se ao facto da petidina ser apenas licenciada para administração via intramuscular em crianças. A grande desvantagem desta aprovação é que as injeções intramusculares são sempre temidas pelas crianças, que por medo preferem sofrer dor do que sujeitar-se ao seu alívio e tratamento. Seria um grande passo em frente se a indústria farmacêutica compreendesse que determinadas vias de administração, nomeadamente a intramuscular, são descabidas e isentas de eficácia terapêutica na população pediátrica.<sup>3</sup>

### MORFINA

Da mesma forma que a petidina, também a morfina não tem indicação para ser administrada por via intravenosa na população pediátrica. O seu uso *off label* na pediatria prende-se, portanto, com a via de administração. Isto significa que a indústria farmacêutica não realizou ensaios clínicos controlados para determinar a segurança e eficácia do uso deste medicamento na população pediátrica por via intravenosa. Contudo, a morfina está aprovada em crianças

a partir dos 6 anos de idade se administrada por via oral. Assim, as prescrições *off label* de morfina prendem-se com a via de administração, quando usada a via intravenosa, e com a idade, quando administrada em menores de 6 anos, independentemente da via de administração.<sup>3</sup>

A morfina por via intravenosa é utilizada há já vários anos em crianças para o tratamento da dor severa. Apesar do seu uso ser baseado em evidências científicas, que sustentam a sua eficácia e segurança na população pediátrica, o facto de ser necessária a manipulação de formulações destinadas aos adultos possibilita que possam ocorrer erros nas diluições, com maior probabilidade de efeitos adversos.<sup>3</sup>

## RISCOS E REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADOS AO USO DE MEDICAMENTOS OFF LABEL NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Uma vez que os médicos que tratam crianças estão cientes da falta de aprovação de muitos fármacos utilizados diariamente para o tratamento de uma série de doenças/situações clínicas, necessitam obrigatoriamente ganhar experiência na prescrição *off label*. Por isso, a maior parte dos doentes pediátricos submetidos a tais prescrições não estão em maior risco, uma vez que poderá essa prescrição ser mais vigiada e controlada do que uma prescrição dentro das indicações.<sup>1,8</sup>

Embora a utilização de medicamentos não aprovados seja monitorizada, não existe atualmente um processo claro de recolha de informação sobre as reações adversas que possam ocorrer.<sup>1,8</sup>

## ÁREAS PRIORITÁRIAS NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM PEDIATRIA

A utilização generalizada de medicamentos com documentação inadequada na população pediátrica confirma a necessidade de fármacos adaptados às crianças de todas as faixas etárias no que respeita à dose, formulação e via de administração.<sup>1,2</sup>

Analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroides foram destacados por diversos autores como os medicamentos para os quais existe maior necessidade de ensaios clínicos com vista a obter dados apropriados sobre eficácia e segurança do seu uso na população pediátrica. Os analgésicos constam igualmente da lista prioritária da European Medicines Agency como medicamentos que requerem estudos adicionais para a sua correta prescrição na pediatria.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

A prescrição *off label* de analgésicos na população pediátrica constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos.

O clínico prescriptor deverá estar particularmente atento aos

efeitos secundários e reações adversas dos medicamentos prescritos em *off label* e deverá, sempre que possível, obter evidência de suporte para esta prática.

Reconhecendo que existem áreas onde o uso *off label* é inevitável (pediatria), esta prática deverá ser sempre uma exceção.

Contudo, é importante salientar que a prescrição e administração de fármacos *off label* ou não licenciados não é ilegal.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Data de submissão:** 12 de setembro, 2017

**Submission date:** 12th of September, 2017

**Data de aceitação:** 20 de outubro, 2017

**Acceptance date:** 20th of October, 2017

## REFERÊNCIAS

- Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharm Ther.* 2012;91:796-801.
- Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlehti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:277-87.
- Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Pediatr Anaesth.* 2001;11:431-6.
- Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M, Procianny RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr.* 2012;88:465-70.
- Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:681-6.
- Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MP, Fagundes ET. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:82-7.
- Neubert A, Wong IK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316-22.
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:982-90.
- Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso off-label de medicamentos em crianças e adolescentes. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32:217-23.
- Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr.* 2014;2014:415815.
- Eiland LS, Knight P. Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1062-5.
- European Medicines Agency. Restrições relativas à utilização da codeína no alívio da dor em crianças – o CMDh aprova a recomendação do PRAC. EMA/385716/2013. London: EMA; 2013.