

**USO *off label* DE MEDICAMENTOS NA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

***Off-label* USE OF DRUGS IN THE PHARMACOTHERAPY OF PEDIATRIC  
PATIENTS**

Filipe Silva Nunes<sup>1</sup>  
Kananda dos Santos Rehem<sup>1</sup>  
Roberta Vieira Barreto<sup>1</sup>  
Jordane Alves da Silva Santos<sup>2</sup>  
Isabella Mary Alves Reis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Discentes do Curso Bacharelado em Farmácia.

<sup>2</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia.  
E-mail: [isabella.alvesreis@gmail.com](mailto:isabella.alvesreis@gmail.com)

<sup>2</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia. E-mail: [sajordane94@gmail.com](mailto:sajordane94@gmail.com)

**RESUMO**

**Introdução:** Entende-se por prescrição *off label* de medicamentos quando realizadas indicações terapêuticas ou formas de utilização e administração que não tenham sido estabelecidas pelas autoridades reguladoras. Na pediatria, a carência de estudos e evidências insuficientes é elevada e a utilização de medicamento através dessa alternativa é crescente. **Objetivo:** Analisar o uso *off label* de fármacos na pediatria, verificando a indicação terapêutica e a ocorrência. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, onde as fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram às bases de dados: SCIELO, PUBMED e SCIENCE DIRECT, com as palavras-chaves em português e inglês: *off label*, pediatria e medicamentos. Incluíram-se artigos originais publicados entre 2000 a 2020 em periódicos nacionais e internacionais sobre a temática do estudo e excluídos artigos que não se encaixam na temática proposta, publicados em anos anteriores e com duplicidade, assim após análise, foram selecionados 17 artigos para compor o estudo. **Resultados e Discussão:** Estudos como este revelam a importância da integração da equipe multiprofissional formada por profissionais da saúde que está diretamente envolvida no processo de prescrição, dispensação, preparação e administração de medicamentos. Neste contexto, deve existir ações que identifiquem problemas relacionados à prescrição *off label* e mecanismos para corrigir pontualmente estes erros. **Conclusão:** Conclui-se sobre a relevância dessa temática e a necessidade de realização de mais estudos que elucidem os riscos do

uso de medicamentos em pediatria e sobre a importância de estudos clínicos para a obtenção de medicamentos seguros e eficazes para este público.

**Palavras-chaves:** *off label*; pediatria; medicamentos

## ABSTRACT

**Introduction:** Off-label prescribing is defined as therapeutic indications or forms of use and administration that have not been established by the regulatory authorities. In pediatrics, the lack of studies and insufficient evidence is high and the use of medication through this alternative is growing. **Objective:** To analyze the off-label use of drugs in pediatrics, checking the therapeutic indication and occurrence. **Methodology:** This is a literature review, where the search sources used to select the articles were the following databases: SCIELO, PUBMED and SIENCEDIRECT, with the keywords in Portuguese and English: off label, pediatrics and medicines. Original articles published between 2000 and 2020 in national and international journals on the subject of the study were included, and articles that did not fit the proposed theme, published in previous years and with duplicates were excluded, so after analysis, 17 articles were selected to make up the study. **Results and Discussion:** Studies such as this one reveal the importance of integrating the multi-professional team made up of health professionals who are directly involved in the process of prescribing, dispensing, preparing and administering medicines. In this context, there must be actions to identify problems related to off-label prescribing and mechanisms to correct these errors punctually. **Conclusion:** We conclude that this subject is relevant and that more studies are needed to clarify the risks of using medicines in pediatrics and the importance of clinical studies to obtain safe and effective medicines for this public.

**Keywords:** *off label*; Pediatrics; Medicines.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define os medicamentos *off label* como sendo todos os medicamentos que são prescritos com a utilidade contrária das que estão descritas em bula (PAULA *et al.*, 2010). O uso de fármacos com finalidade diferente da aprovada pela agência reguladora, seja em relação a indicação, ao perfil do paciente ou a via de administração, baseia-se somente na liberdade de decisão dos médicos, considerando a melhor escolha para os seus pacientes (O'Malley, 2012). Quanto ao conceito de medicamento não licenciado são àqueles que não apresentam eficácia e segurança estabelecidos ou são considerados contra indicados para crianças (GONÇALVES; HEINECK, 2016). A

Food and Drugs Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) também autorizam a prática *off label* assegurando o uso através de protocolos clínicos (NOBRE, 2013).

No Brasil, a prescrição de medicamentos *off label* não é considerada ilegal, mas deve existir consenso entre os profissionais prescritores para deliberação acerca da indicação (GONÇALVES; HEINECK, 2016). Conforme a orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2012), a prática *off label* só é permitida quando as indicações estiverem respaldadas em estudos científicos com perfis comparativos, apresentando eficácia, efetividade e segurança, além do custo-benefício.

É muito comum o uso *off label* de medicamentos na pediatria, variando entre 11% a 80% das prescrições médicas (JORET-DESCOUT *et al.*, 2015). Esta prática é amplamente utilizada em hospitais, unidades de neonatologia, unidade de terapia intensiva e cirúrgica pediátrica. Estudos mostram que 25% a 89% das crianças hospitalizadas do mundo e 69% a 100% de todos os pacientes em unidades de terapia intensiva neonatal utilizam pelo menos 1 medicamento de uso *off label* (LUEDTKE; BUCK, 2014). De acordo com a literatura os motivos mais recorrentes para classificar a utilização como *off label* são subdosagem, sobredosagem, indicação e idade (DIEL *et al.*, 2020).

Segundo a World Health Organization (WHO) (2007), a pediatria compreende uma ampla faixa etária, conforme a seguinte classificação: prematuros (< que 37 semanas de gestação), recém-nascido (0 a 28 dias), lactantes (> 28 dias a 23 meses), crianças (2 a 11 anos) e adolescentes (12 a 16 ou 12 a 18 anos), variando com a maioridade estabelecida por cada país). A população pediátrica enfrenta um grande desafio devido a carência de pesquisa científica. Portanto, a necessidade da prescrição *off label* existe para atender a demanda terapêutica desse público, chamados de órfãos terapêuticos por Shirkey (CORNLY *et al.*, 2016). Os regimes de dosagens para crianças são geralmente derivados empiricamente de regimes preconizados para adultos, utilizando extrapolações lineares baseadas na massa corporal do paciente (COCK *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de medicamentos para população pediátrica é mais complexo do que a pesquisa envolvendo adultos. Os desafios encontrados incluem

custos elevados, um mercado restrito e altamente fragmentado e requisitos éticos para os ensaios. Considerando que há certa dificuldade em realizar ensaios clínicos com esses grupos, propõe-se que as entidades de saúde estabeleçam protocolos de regulamentação baseado em dados clínicos (KIPPER *et al.*, 2016).

A escassez de estudos clínicos envolvendo crianças estimula os médicos a prescrever medicamentos cuja indicação não é preconizada, o que torna os pacientes vulneráveis, pois os riscos e efeitos causados podem ser inesperados (SAIYED; LALWANI; RANA, 2014). Nos últimos anos, algumas normatizações da FDA e do Comitê de Medicamentos da Academia Americana de Pediatria, ambas dos EUA, bem como instituições europeias de reconhecimento mundial, estimulam a inserção de crianças nas pesquisas clínicas, no sentido de aprovar e padronizar formulações medicamentosas para o uso em crianças. Garantindo um aumento nos estudos de segurança e eficácia, como também nos métodos para a diminuição dos riscos (FALAGAS *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2012).

A prática *off label* exige mecanismos coletivos de tomada de decisão e orientação, pautadas em evidências científicas quando envolve crianças (BALAN; HASSALI; MAK, 2019). O uso *off label* de medicamentos pode gerar reações adversas ou não alcançar o efeito terapêutico desejado e pode interferir no processo de farmacovigilância dos fármacos (CARNEIRO; COSTA, 2013). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sistemática sobre prescrições *off label* em pediatria, analisando as evidências, as questões éticas, a segurança do paciente, riscos e benefícios relacionados à prática.

## **METODOLOGIA**

O estudo consiste em uma revisão sistemática, desenvolvida através de pesquisas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO, a pesquisa inicial foi realizada em 15 de março de 2020 até 18 de março de 2020 e uma segunda pesquisa foi realizada em 09 de maio de 2020, utilizando as seguintes palavras-chaves (em inglês e português): *off label*, pediatria, farmacovigilância,

evidências, clínica, através das seguintes estratégias de pesquisa: *off label* and pediatria; *off label* and farmacovigilância; *off label* and evidência; *off label* and clínica.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos incluídos foram originais contendo estudos experimentais e observacionais, realizados com um público de 0 a 18 anos, publicados entre 2000 a 2020, escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, disponíveis em formato de texto completo, que abordassem o tema proposto. Foram excluídos artigos de revisão, monografias, dissertações e teses, bem como, artigos duplicados, artigos não relacionados ao uso *off label*, artigos conduzidos com adultos e artigos que não apresentaram resultados em grupos etários separados.

## EXTRAÇÃO DOS DADOS

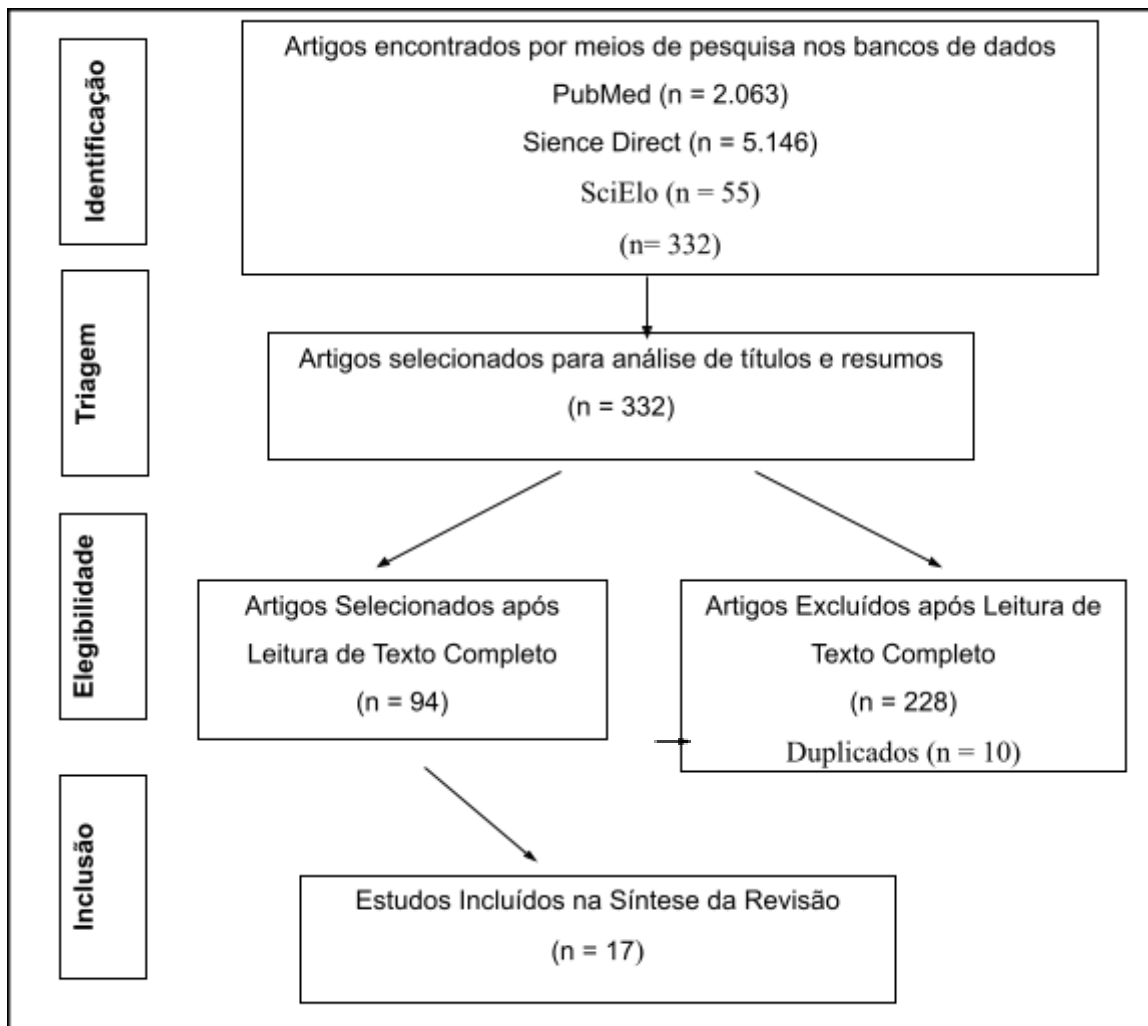
Os estudos que atenderam aos parâmetros de inclusão/exclusão foram selecionados de forma cega e independente por três autores. Os dados dos artigos foram obtidos através de protocolo previamente preparado pelos pesquisadores, que continha as seguintes informações: autores, título e ano de publicação, metodologia, delineamento do estudo, período da pesquisa, população de referência, variáveis analisadas/observadas, características gerais da população, análises estatísticas aplicadas, principais resultados e limitações.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica resultou na identificação de 7.264 artigos: PubMed (n = 2.063), Science Direct (n = 5.146) e SciElo (n = 55), destes, 332 publicações foram selecionadas para uma triagem mais específica, onde 10 estudos foram removidos por estarem duplicados, 228 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, e apenas 94 estudos preencheram os critérios de triagem inicial e separados para uma revisão completa. Durante esta etapa do estudo, os artigos

foram revisados por três pesquisadores, conforme os critérios de inclusão e exclusão utilizados, e ao final da seleção (17) artigos atenderam a todos os critérios de inclusão (Figura 1).

**Figura 1.** Pesquisa e Seleção dos Artigos para Elaboração da Revisão



selecionados para esta revisão de literatura avaliaram o uso *off label* como “medicamentos não autorizados ou não licenciados para população pediátrica” onde a taxa de prescrições *off label* variou nos estudos revisados, assim como também os medicamentos prescritos, e apenas dois estudos relataram sobre as reações adversas a medicamentos proveniente do uso *off label*. Na tabela 1 são apresentadas informações gerais sobre os 17 estudos incluídos, na qual são descritos os estudos por autores, ano de publicação, metodologia de estudo, número de participantes e faixa etária da população em estudo.

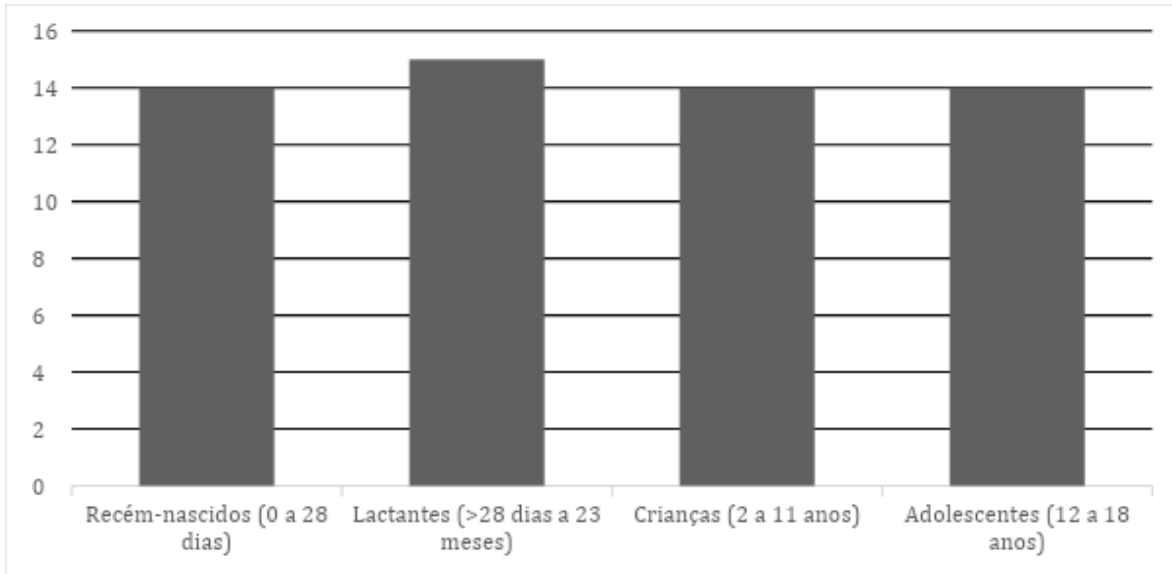
**Tabela1.** Características dos Artigos Incluídos na Revisão Sobre Uso *off label* de Medicamentos na Farmacoterapia de Pacientes Pediátricos

Referência	Ano de Publicação	Metodologia	População	Faixa Etária
ALONSO <i>et al.</i>	2019	Estudo observacional prospectivo	84	Recém-nascidos
BASTOS; Filho.	2018	Estudo observacional e transversal	93	Lactante/ Adolescente
BLANCO - REINA <i>et al.</i>	2016	Estudo transversal	81	Recém-nascidos/ 2 meses a 14 anos
BLANCO - REINA <i>et al.</i>	2015	Estudo transversal	388	0-14
CARVALHO <i>et al.</i>	2012	Estudo de coorte prospectivo	61	Neonatos
CARVALHO <i>et al.</i>	2003	Estudo transversal, observacional	51	01 mês a 13 anos
DIEL <i>et al.</i>	2020	Estudo transversal de base populacional	7.528	0-12
FERREIRA <i>et al.</i>	2012	Estudo transversal	73	0-16
GARCÍA-LÓPEZ <i>et al.</i>	2017	Estudo observacional, descritivo e prospectivo	42	0-18
GONÇALVES; HEINECK	2016	Estudo transversal	705	0-12
JORET-DESCOUT <i>et al.</i>	2015	Estudo transversal retrospectivo	120	1-16
LIMA <i>et al.</i>	2019	Estudo transversal	450	0-12
PAULA <i>et al.</i>	2011	Estudo de pesquisa documental e Exploratória	934	0-18
SANTOS; HEINECK	2012	Estudo transversal	342	0-14
TEFERA <i>et al.</i>	2016	Estudo transversal	243	0-18
TRAMONTINA <i>et al.</i>	2013	Estudo transversal prospectivo	109	0-18
TUKAYO <i>et al.</i>	2020	Estudo transversal retrospectivo	200	<18

Fonte: Autoria própria (2020)

O gráfico 1 apresenta o predomínio do uso *off label* de medicamentos relacionado a faixa etária da população pediátrica. A prevalência conforme a idade foi maior nos lactantes (> 28 dias a 23 meses).

Gráfico 1. Prevalência da Faixa Etária



A tabela 2 exibe os medicamentos encontrados em cada estudo e os principais resultados e porcentagens das prescrições de medicamentos de uso *off label*.

Tabela 2. Principais Resultados dos Artigos Selecionados para Revisão Sobre Uso *off label* de Medicamentos na Farmacoterapia de Pacientes Pediátricos

Referência	Medicamentos Analisados	Principais Resultados
<b>ALONSO et al. (2019)</b>	<i>Off label</i> : fentanil, vitamina E, cefazolina, ranitidina, paracetamol, fluconazol, dopamina, meropenem, dexametasona, adrenalina, fibrinogênio, insulina biotinepyridoxine. Não Licenciados: cafeína, espirolactona, fosfato, ranitidina, morfina, propranolol e hidrato de cloral.	Do total das prescrições 22,5% foram consideradas <i>off label</i> e apenas 8% foram consideradas não licenciada. Um total de 59,5% dos pacientes recebeu pelo menos um desses medicamentos e a principal razão pela qual as prescrições foram utilizadas de forma <i>off label</i> está relacionada a idade do paciente alcançando 55,1% das prescrições, seguida pela indicação 41,7%. Apenas três das prescrições <i>off label</i> foram devido à dosagem 2,4%; e apenas 1 devido à via de administração 0,8%.



<p><b>BASTOS; FILHO. (2018)</b></p>	<p>Dipirona, montelucaste, omeprazol, ranitidina, baclofeno e outros.</p>	<p>Das prescrições analisadas, a dipirona foi o fármaco mais prescrito de forma <i>off label</i> (12,7%), seguido pelo montelucaste (11,3%) e omeprazol (10,3%). O principal motivo pela medicação ter sido considerado <i>off label</i> foi a forma de apresentação diferente da original (54,4%), não aceita na faixa etária (28,8%) e ambos (10,8%).</p>
<p><b>BLANCO-REI NA et al. (2016)</b></p>	<p><i>Off Label:</i> gentamicina, amoxicilina-clavulânico, midazolam, cefotaxima, dexametasona, vancomicina, metamizol, alimemazina, fenitoína, desmopresina, aminofilina, dexametasona, alimemazina, lidocaína hiperbárica, dextrometorfano, budesonida, voriconazol, alimemazina, metamizol, dextrometorfanoemetamizol</p> <p>Não Licenciados: vitamina E, ácido fólico, nifedipino, cafeína, vancomicina, drotrecogina, amiodarona, enoxaparina.</p>	<p>Os medicamentos foram classificados e separados por grupos, os mais utilizados pertenciam ao grupo J (anti-infecciosos), N (sistema nervoso) e C (cardiovascular). Cerca de (52%) das prescrições eram <i>off label</i>, principalmente os que eram utilizados com dose diferente da recomendada cerca de (79%), seguida por uma indicação diferente (13,5%), idade (5%) e via de administração (2,5%). O uso de medicamentos não especificamente autorizados em crianças representou apenas 5% das prescrições.</p>
<p><b>BLANCO-REI NA et al. (2015)</b></p>	<p>Budesonida, dextrometorfano, paracetamol, salbutamol, ondansetrona, ibuprofeno, acetaminofeno, amoxicilina-clavulanato, colírios de gentamicina, dexametasona e supositórios de glicerina.</p>	<p>No estudo observou-se que as drogas do grupo R (respiratórias) foram as mais prescritas. Das prescrições avaliadas, 27,4% foram <i>off label</i>, enquanto os da categoria não licenciados estavam abaixo de 1%.</p> <p>Das 388 crianças incluídas no estudo 34,4%, tiveram pelo menos uma prescrição de forma <i>off label</i> ou sem licença. O uso do medicamento em uma idade diferente daquela autorizada foi o motivo do uso <i>off label</i> em 60% dos casos, seguidos de doses diferentes em 21,5%, indicação diferente em 12% e 7% devido ao uso de diferentes vias de administração.</p>
<p><b>CARVALHO et al. (2012)</b></p>	<p>Ampicilina, gentamicina, vancomicina, polivitamínico, morfina, fentanil, paracetamol, glicerina, fenobarbital e amicacina.</p>	<p>A prevalência para medicamentos prescritos de forma "adequada", de acordo com o bulário da FDA, foi de 64,8%, sendo 7,5% de prescrições UL e 27,7% para OL. Medicamentos de uso <i>off label</i> prescritos com maior frequência foram a ampicilina (8,2%), gentamicina (7,9%), vancomicina (4,4%), polivitamínico (4,4%), morfina (4,4%) e fentanil (4,4%).</p>
<p><b>CARVALHO et al. (2003)</b></p>	<p>Midazolam, ranitidina, vancimicina, dipirona, ampicilina+sulbactam, omeprazol, furosemida, metoclopramida, fentanil, salbutamol, paracetamol, fenitoína, dexametasona,</p>	<p>As prevalências observadas no estudo sobre o total de medicamentos prescritos foram: 40% para medicamentos aprovados, 10,5% para medicamentos não aprovados e 49,5% para medicamentos não padronizados. Todos os 51 pacientes considerados no estudo tiveram prescrição de pelo menos um medicamento não</p>

	ondansetrona, óleo mineral tópico.	padronizado, e 88% deles, pelo menos um medicamento não aprovado.
<b>DIE</b> <i>et al.</i> (2020)	Nimesulida, bronfeniramina + fenilefrina, amoxicilina, associação de ciproheptadina + ácido ascórbico + propilene glicol + tiamina + piridoxina + riboflavina + nicotinamida, budesonida e ibuprofeno.	Do total dos medicamentos prescritos 13,4% foram usados de forma <i>off label</i> segundo a idade, sendo a amoxicilina o medicamento com o maior número de prescrições alcançando 8,6% delas.
<b>SANTOS</b> <i>et al.</i> (2012)	<i>Off label</i> : metoclopramida, omeprazol, fenoterol, metronidazol, salbutamol, ibuprofeno, ácido valpróico, ceftazidima, paracetamol, gentamicina, baclofeno, furosemida, tiroxina, espironolactona, hidrocortisona e tobramicina. Não licenciado: dipirona, biperideno, tizanidina e ácido ursodesoxicólico.	Nas prescrições analisadas observou-se que a classe de fármacos mais utilizados de forma <i>off label</i> foram os analgésicos, atingindo cerca de 26,9% das prescrições e os antiespasmódicos com 31,5%. Das prescrições analisadas 39% apresentaram pelo menos um medicamento <i>off label</i> , principalmente em relação à indicação terapêutica (38,4%) e idade (21,9%).
<b>FERREIRA</b> <i>et al.</i> (2012)	Aminofilina, adrenalina, cetamina, dopamina, fenoterol, sulfato ferroso, domperidona, furosemida, dobutamina, insulina, polivitamínico, citrato de cafeína, fenobarbital, ranitidina, morfina, vitamina K, ampicilina, gentamicina, fentanila, midazolam e dipirona.	Observou-se que, dos 1.054 itens de prescrição, 23,4% foi de uso <i>off label</i> , 12,6% de uso não licenciado e 1,4% foram classificados por ambas as razões ( <i>off label</i> e não licenciados). O medicamento de uso <i>off label</i> prescrito com maior frequência foi a dipirona aparecendo em 38 prescrições (52,1%) de forma <i>off label</i> .
<b>GARCÍA-LÓPEZ</b> <i>et al.</i> (2017)	<i>Off label</i> : atropina, etomidato, metamizol, ranitidina, furosemida, dopamina, milrinona, fentanil, espironolactona, vecuronium, omeprazol, adrenalina, enoxaparina, nitroprussiato e propofol. Não Licenciados: sildenafil, acetazolamida e hidroclorotiazida.	Do total de medicamentos avaliados por prescrição 54 deles (52,9%) foram prescritos em condições <i>off label</i> e 16 (15,7%) em condições não licenciadas.
<b>GONÇALVES; HEINECK</b> (2016)	Paracetamol, dipirona, ibuprofeno, beclometasona, cromoglicato dissódico, fenoterol, salbutamol, budesonida, cloreto de sódio, loratadina, dexclorfeniramina, bronfeniramina, amoxicilina, cefalexina, sulfametoxazol + trimetoprima, metronidazol, prednisolona,	Houve uma frequência de 31,7% de medicamentos prescritos <i>off label</i> , especialmente anti-histamínicos e anti-asmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente). Medicamentos de uso <i>off label</i> prescritos com maior frequência foram o Paracetamol (11,8%); soro fisiológico nasal (11,1%); Loratadina (10,3%); Amoxicilina (8,3%); Prednisolona (8,2%) e Salbutamol spray oral (7,3%).

	<p>prednisona, albendazol, ivermectina, mebendazol, dimeticona, metoclopramida, bromoprida, sulfato ferroso, dexametasona, desonida, miconazol, vitamina A + D, neomicina + bacitracina, borato de 8-hidroxiquinolina trolamina, neomocina + polimixina + hidrocortisona, nistatina, permetrina, sais de reidratação oral, <i>Saccharomyces boulardii</i>, lactulose, nimesulida e Óxido de zinco (pasta d'água).</p>	
<p><b>JORET-DESC OUT et al. (2015)</b></p>	<p>Paracetamol, fitomenadiona, vitamina K1, vitamina ADEC, esomeprazol, nalbufina, pantoprazol, ergocalciferol, ondansetron, vancomicina e ácido fólico.</p>	<p>Dos medicamentos analisados a maioria foi prescrita como licenciada (190 / 60,3%), seguida de medicamentos off label (115 / 36,5%) e não licenciados (10/3,2%). Medicamentos de uso off label prescritos com maior frequência foi ácido fólico (100%), pantoprazol (100%), esomeprazol (80%), Ondansetron (57%) e vancomicina (33%).</p>
<p><b>LIMA et al. (2019)</b></p>	<p>Vancomicina, ceftriaxona, oxacilina, dipirona sódica, anfotericina B, nitrato de prata, morfina, cefepima, amoxicilina, osetamivir, fenobarbital, midazolam, metoclopramida, meropenem, ampicilina, benzilpenicilina, asparaginase, fentanil, cefuroxina, metronidazol, piperacilina e IE, furosemida, imipenem e IE, clindamicina, tramadol e ibuprofeno.</p>	<p>Entre os medicamentos cinco deles (dipirona sódica, oxacilina, ceftriaxona, furosemida e fenobarbital) são os mais prescritos em unidades pediátricas. Midazolam, dipirona sódica, fentanil, cefepima, vancomicina, diazepam e furosemida foram descritos como os medicamentos mais usados na unidade de terapia intensiva, o uso de dipirona também foi indicado.</p>
<p><b>PAULA et al. (2011)</b></p>	<p>Sildenafil, ácido ursodesoxicólico, rituximabe, laronidase, olanzapina, bevacizumabe, budesonida(enema), captopril, dasatinibe, carvedilol, foscarnet, idursulfase, paclitaxel, raltegravir, salmeterol + xinafoato, fluticasona, risperidona, temozolomida e voriconazol.</p>	<p>Do total de 18 medicamentos envolvidos nas prescrições para faixa etária diferente da recomendada observa-se divergência relacionada somente à prescrição de temozolomida, que não é recomendada pela FDA para pacientes pediátricos, mas que a ANVISA autorizou seu uso em paciente acima de três anos de idade. E a sildenafil é o medicamento encontrado em maior número de solicitações prescritas para faixa etária não recomendada (23,33%).</p>

<b>TEFERA et al. (2016)</b>	Cloxacilina, gentamicina, ceftriaxona, metronidazol, furosemida, penicilina cristalina e paracetamol.	O medicamento prescrito <i>off label</i> mais comumente utilizado foi a ceftriaxona 74 (20,7%), seguida pela cloxacilina 38 (10,6%), gentamicina 34 (9,52) e paracetamol 5 (1,4%).
<b>TRAMONTINA et al. (2013)</b>	<i>Off label</i> : vitamina c, mupirocina, valproato de sódio, ciprofoxacino e fluticasona.  Não licenciado: aprepitant, aripiprazol, cladribina, dexmedetomidina, flunarizina, fluoxetina, melfalano, nitroglicerina, onlazapina, palonossetrom, sotalol, tizanidina, oseltamivir, sildenafil.	Do total de prescrições avaliadas, cerca de 109 crianças ou recém-nascidos receberam pelo menos um medicamento não formulado. Desses medicamentos, 54% foram aprovados para uso em crianças, 12,2% foram usados fora do rótulo ( <i>off label</i> ) e 33,8% não foram aprovados para uso em crianças. Os Medicamentos não formulados representaram 13,4% do total de prescrições; 5,3% dos fármacos tinham potencial para interações e cinco estavam possivelmente associados a RAMs.
<b>TUKAYO et al. (2013)</b>	Paracetamol, ranitidina, cefotaxima, ondansetrona, sulfato de zinco, liprolac, cefixima, gentamicina, ceftriaxona e eartesunato.	Foram prescritos 1961 medicamentos, dos quais 1403/1961 (71,5%) foram prescritos de forma <i>off label</i> . Sendo os prescritos com maior frequência o liprolac (74%), sulfato de zinco (72%), paracetamol (24%) e Ceftriaxona (23,2%).

Fonte: Autoria própria (2020)

Na tabela 3 estão listados os medicamentos encontrados em cada estudo prescritos de forma *off label* e organizados por classe farmacológica.

**Tabela 3.** Classificação dos Fármacos

Classe	Medicamentos
Antibacterianos	Amicacina, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Cefalexina, Ceftriaxona, Ceftazidima, Cevazolina, Vamcomicina, Clindamicina, Benzilpenicilina, Piperacilina, Oxacilina, Ciprofloxacina, Amoxicilina, Ampicilina, Bacitracina, Sulbactam, Sulfametaxazol, Tobramicina, Trimetoprima, Polimixina, Cefepima, Cefuroxima, Cloxacilina, Cefotaximina e Cefiximina
Analgésicos e antitérmicos	Paracetamol, Dipirona, Ibuprofeno e Nimesulida
Anestésicos gerais	Etomidato, Cetamina e Propofol
Anestésicos locais	Lidocaína
Anti-histamínicos	Loratadina, Dexclorfeniramina, Bronfeniramina, Ciproheptadina e Cromoglicato dissódico
Anti-infecciosos tópicos	Mupirocina, Metronidazol, Neomicina e Nitrato de Prata
Antiácidos	Pantoprazol
Antianêmicos	Sulfato ferroso e Ácido fólico
Antiarrítmicos	Amiodarona
Anticoagulantes	Enoxaparina
Anticonvulsivantes e antiepilépticos	Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio e Ácido Valpróico
Antidepressivos	Fluoxetina

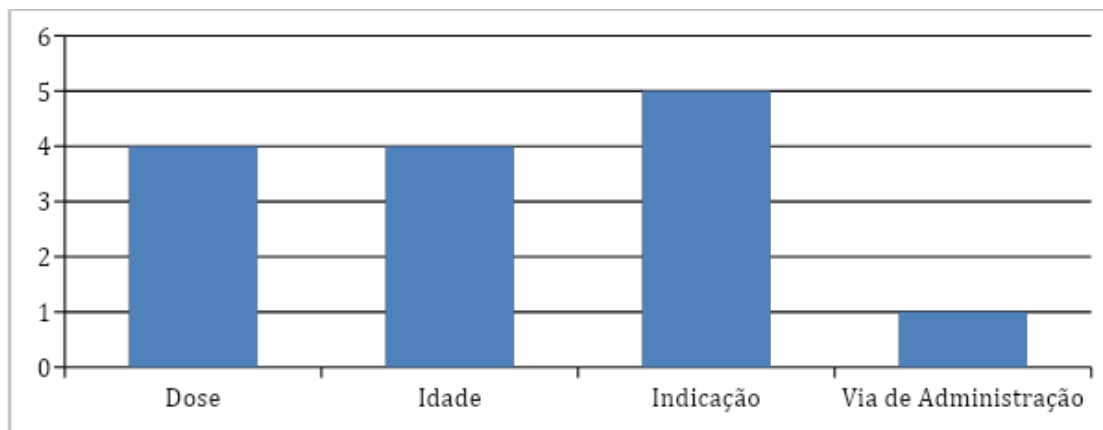
Antidiabéticos	Insulina
Antieméticos e procinéticos	Bromoprida, Ondansetron, Metoclopramida, Ácidoursodesoxicólico, Palonosetron e Apreptanto
Antiespasmódico e antiflatulento	Dimeticona
Antiespasmódicos e anticolinérgicos	Atropina
Antifúngicos	Anfotericina B, Fluconazol, Nistatina, Voriconazol e Oxido de Zinco
Anti-hipertensivos	Propranolol, Hidroclorotiazida, Nifedipina, Furosemida, Espiro lactona, Carvedilol, Captopril, Sotalol e Nitroprusiato
Antineoplásicos	Asparaginase, Bevacizumabe, Rituximabe, Temozolomida, Melfalana, Paclitaxel, DesatinibeeCladribina
Antiparasitários	Albendazol, Ivermectina, Permetrina e Artesunato
Antiparksonianos	Biperideno
Antipsicóticos	Risperidona, Olanzapina e Aripripazol
Antiretrovirais	Raltegravir e Oseltamivir
Antitrombóticos	Drotrecogina
Antiulcerosos	Omeprazol, Esomeprazol e Ranitidina
Bloqueador dos canais de cálcio	Flunarizina
Bloqueadores musculares	Vecurônio
Bronco dilatadores e antiasmáticos	Aminofilina, Beclometazona, Budesonida, Cafeína, Fenoterol, Fluticasona, Salbutamol, Salmeterol, Xinofoato e Adrenalina
Coagulantes e hemostáticos	Vitamina K1, Fibrinogenio e Fitomenadiona
Corticosteroides	Dexametasona e Hidrocortisona Prednisona, Prednisolona e Desonida
Diurético inibidor da anidrase carbônica	Dexmedetomida
Enzima lisossômica	Idursulfase
Hipnoanalgésicos	Morfina, Fentanila, Tramadol e Fentanil
Hipnóticos e sedativos	Midazolam e Hidrato de Cloral
Laxantes	Lactulose, Glicerina e Óleo Mineral
Litolíticos	Ácido Ursodesoxicólico
Relaxante muscular	Tizanidina
Repositores hidroeletrólíticos	Sais de Reidratação
Sedativos	Dexmedetomida
Simpatomiméticos e hipertensores	Dopamina, Dobutamina e Fenilefrina
Vaso dilatador pulmonar	Sildenafil
Vasodilatadores periféricos e cerebrais	Milrinona
Vitaminas e suplementos minerais	Polivitaminico, Vitamina A, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K, Nicotinamida, Riboflavina, Tiamina, Piridoxina, Liprolac, Ergocalciferol e Biotina

Fonte: Autoria própria (2020)

O índice de prescrições variou nos estudos revisados, sendo a indicação fora da bula a condição de uso *off label* mais encontrado dentre os 17 artigos utilizados

para a revisão, a indicação teve prevalência em 5 estudos, sendo a via de administração o motivo menos utilizado de forma *off label*.

**Gráfico 2.** Motivo do Status *off label* nos artigos utilizados nesta revisão



**Fonte:** Autoria própria (2020)

Constatou-se conforme o gráfico 1 que a faixa etária que apresentou maior taxa de prescrição tem idade entre < 23 dias a 23 meses, classificados como lactantes, porém as outras categorias tiveram uma pequena diferença quando comparado os números encontrados, exceto os prematuros que não houve estudos que contemplasse esta faixa etária. Em um estudo realizado na Indonésia por Tukayoet *al.*, (2013) a idade que teve o mais baixo percentual de prescrições foi crianças de 2 a 11 anos. A categoria que teve uma porcentagem significativa de prescrições foi em bebês. No entanto, verificou-se que a taxa de prescrição *off label* para todas as faixas etárias estava elevada. Com isso fica evidente que o tratamento em crianças menor de 2 anos é extremamente dificultado pela escassez de evidências sobre segurança e eficácia, e por isso a maioria dos medicamentos prescritos não atendem as conformidades estabelecidas para uso.

Uma classe importante que foi observada no rol de medicamentos de uso *off label* em crianças, foram os antibióticos, como comprovado pela quantidade de medicamentos desta classe na tabela 3. O estudo de Costa *et al.*, (2009) mostra que esse grupo terapêutico tem alta prevalência de uso em pediatria. É possível encontrar na literatura vários estudos que discorrem sobre o risco do uso de antibióticos em crianças, devido à grande frequência de reações adversas

relacionadas a esta classe de medicamentos (PEREIRA; BEZERRA, 2012). Contudo, ainda se faz necessário a publicação de mais estudos sobre a relação entre a utilização de antibióticos em crianças e os problemas causados pelo uso *off label*. Essa falta de dados gera insegurança na prática da medicina baseada em evidências, sem informações seguras sobre as reações adversas causadas por esta classe as decisões dos profissionais médicos poderão ser perigosas ou ineficazes.

A ampicilina sódica está entre um dos medicamentos mais utilizados entre os artigos selecionados, esse antibiótico é muito comum em prescrições médicas. O estudo realizado por Baiardiet *al.*, (2010) relata que a ampicilina sódica é comumente prescrita para crianças com pneumonias graves, em que são indicadas doses altas, além da indicação em meningites bacterianas, quando níveis séricos mais elevados são necessários. A maioria das utilizações *off label* é entre crianças com menos de 2 anos de idade.

Segundo o estudo realizado por Santos e Coelho (2004) o uso *off label* de medicamentos acarreta em um aumento de Reação Adversa a Medicamentos (RAM), sobretudo em pacientes hospitalizados e quando se faz o uso de vários medicamentos simultaneamente. Apesar da importância dessa temática há poucas publicações sobre esse assunto, principalmente em recém-nascidos e lactantes, faixa etária que está mais susceptível aos riscos.

A principal justificativa para a prescrição *off label* neste estudo de acordo com a prevalência por artigo (gráfico 2), foi a indicação (5), idade (4), dose (4) e via de administração (1), a indicação foi fator preponderante para o aumento da quantidade de prescrição *off label*, os outros artigos selecionados não apresentaram esses dados. No estudo realizado por Gonçalves e Heineck (2016) o motivo mais comum das prescrições *off label* foram dose (38,8%), idade (31,5%) e frequência de administração (29,3%), os autores ainda ressaltam que os estudos europeus analisados apresentaram resultados na mesma ordem no que diz respeito aos principais tipo de uso *off label*.

Nos estudos de Blanco-Reinaet *al.*, (2016) e Carvalho *et al.*, (2012) ocorreu a maior prevalência de prescrição *off label* da ampicilina (53%) e (8,2%) respectivamente, o tipo do uso *off label* aparece como do tipo dose. Em outros dois estudos realizados, o de Gonsalves e Heineck (2016) e o de Santos *et al.*, (2012)

aparece o paracetamol como sendo o medicamento mais prescrito e o motivo para classificar o uso em *off label* foi a idade. Segundo o estudo de Magalhães *et al.*, (2015) a classe farmacológica mais frequente foram os antibióticos e analgésicos. Dentre as motivações para justificar o uso *off label* a dose e a idade foram os parâmetros que mais contribuíram para a prática *off label*.

A aprovação e restrição de medicamentos variam muito entre os países conforme a estratificação da faixa etária, devido às inconsistências das informações existentes e a falta de consenso entre os especialistas sobre essa problemática (CARVALHO *et al.*, 2012). No estudo realizado por Ferreira *et al.*, (2012) cita a existência de divergências no que tange a autorização de uso de medicamentos indicados para cada subgrupo da população pediátrica, deixando claro a necessidade de consenso entre as agências reguladoras dos países. Como exemplo cita-se a dipirona sódica que foi amplamente prescrita de forma *off label* e não licenciada, conforme também apresenta o estudo de Carvalho *et al.*, (2003), essa substância tem o seu uso aprovado no Brasil, assim como em outros lugares do mundo. No entanto, este fármaco não possui aprovação do uso por parte da FDA por causa da ocorrência de casos graves de agranulocitose na década de 1970 (CARVALHO *et al.*, 2012).

No estudo realizado por Bastos e Filho(2018), a dipirona foi o fármaco que teve maior prevalência de prescrição de forma *off label* (12,7%). A dipirona é um analgésico e antitérmico usado amplamente em crianças no Brasil, conforme consta no Bulário Nacional da ANVISA o seu uso endovenoso inadequado em crianças menores de 1 ano de idade. Atualmente, os medicamentos mais indicados para tratar crianças com febre são paracetamol, dipirona e ibuprofeno, que devem ser administrados através de formas farmacêuticas adaptadas para a faixa etária.

A prática de prescrição *off label* na pediatria é um problema que requer atenção médica. De acordo com Yokoi (2009) no Japão, apenas uma pequena parcela que corresponde a 15,6% dos medicamentos prescritos e 24,3% dos fármacos injetáveis estão com as doses apropriadas para a idade e aprovadas pelos órgãos sanitários responsáveis. Aproximadamente 80% das medicações utilizadas em pediatria são *off label*, ou seja, não são padronizadas. É notório que a maioria dos medicamentos encontrados na literatura internacional também tem seu uso



aprovado no Brasil, evidenciando o fornecimento de produtos farmacêuticos entre países para o tratamento de doenças, uma vez que, os problemas relacionados à farmacoterapia pediátrica são semelhantes.

Quando não há disponibilidade de informações provenientes de ensaios clínicos, o cálculo para realizar a administração do medicamento em crianças é feito com base na dose utilizada para adultos como o peso, a superfície corporal e idade da criança (PEREIRA; BEZERRA, 2011). Por exemplo, a hidroclorotiazida, a dose requerida na neonatologia para o tratamento da hipertensão arterial neonatal varia de 1-3 mg/kg, até 2 anos de idade dose diária total de 12,5 a 25mg e de 2 anos a 12 anos a 25 a 100mg. Estes ajustes são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg. Devido a esse cálculo ser baseado em doses para adultos pode ocorrer falhas na quantidade do fármaco prescrito, como por exemplo, de superdosagem (DOMINGOS, 2010).

No presente estudo e no estudo de Tonello *et al.*, (2013) assim como em outros estudos referentes ao uso *off label* de medicamentos na pediatria fica evidente a necessidade da integração do farmacêutico na equipe multidisciplinar de atenção à saúde. Percebe-se que a maioria das falhas encontradas poderia ser minimizada mediante a atuação de farmacêuticos disponibilizando informações sobre medicamentos à equipe de saúde, auxiliando médicos nas tomadas de decisão referente a esta prática.

Estudos como este revela a importância da integração da equipe multiprofissional formada por profissionais da saúde que está diretamente envolvida no processo de prescrição, dispensação, preparação e administração de medicamentos. Por todas as particularidades abordadas neste trabalho, fica evidente a necessidade da atuação sincrônica entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos, no sentido de reduzir os riscos ao paciente e prevenir erros e consequentes efeitos adversos, ainda presentes na rotina hospitalar. Neste contexto, deve existir ações que identifiquem problemas relacionados à prescrição *off label* e mecanismos para corrigir pontualmente estes erros (PIRES *et al.*, 2020).

No ano de 2009 foi publicada pela ANVISA uma resolução que obriga as farmacêuticas que detém o registro de medicamentos a apresentar ações de farmacovigilância no Brasil. Nesta perspectiva, salienta-se a importância de

promover o fortalecimento da farmácia clínica no país, para que pacientes possa ser acompanhados também por farmacêuticos e estes profissionais realizem a notificação de RAMs pelo uso aprovado e *off label* de medicamentos (PAULA *et al.*, 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prescrição *off label* de medicamentos é uma prática recorrente na pediatria, que se justifica pelas prováveis limitações éticas relacionadas à pesquisa de medicamentos envolvendo crianças. A farmacoterapia pediátrica baseia-se em extrapolação de dados e/ou modificações de formulações para adultos. A predominância do uso de medicamentos *off label* em pacientes pediátricos, é elevada, especialmente em âmbito hospitalar.

Os riscos e benefícios desta prática ainda não estão bem definidos, as reações adversas fazem parte dos riscos aos quais as crianças estão expostas, desta forma, fica evidente a necessidade de incorporar ao sistema de saúde estratégias que possam aumentar a segurança e eficácia no tratamento da população pediátrica. Algumas ferramentas devem ser adotadas para diminuir os riscos a esses pacientes, como o desenvolvimento de protocolos terapêuticos específico para o *uso off label* de medicamentos em crianças, onde possam ser estabelecidas diretrizes para o uso seguro e racional, prescrição eletrônica, pois permite a minimização de erros, além do fortalecimento das ações de farmacovigilância em todos os estabelecimentos de saúde, inclusive no Sistema Único de Saúde (SUS). Conclui-se sobre a relevância dessa temática e a necessidade de realização de mais estudos que elucidem os riscos do uso de medicamentos em pediatria e sobre a importância de estudos clínicos para a obtenção de medicamentos seguros e eficazes para este público.

## REFERÊNCIAS

Paula CS, Rapkiewicz JC, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off-label. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 1, p. 3-8, 2010.

O'Malley PG. What Does Off-label Prescribing Really Mean? **Archives Of Internal Medicine**, v. 172, n. 10, p. 759-760, 28 maio 2012. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.789>.

Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. **Revista Paulista de Pediatria (englishEdition)**, v. 34, n. 1, p.11-17, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>.

Nobre PFS. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p.847-854, mar. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232013000300030>.

Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC (Org.). Uso off label: erro ou necessidade? **Revista de Saúde Pública**, v.46, n.2, p. 398-9, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000200026>.

Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann, J-F, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 37, n. 6, p. 1222-1227, 22 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-015-0191-3>.

Luedtke KE, Buck ML. Evaluation of off-label prescribing at a children's rehabilitation center. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 4, p. 296-301, 2014. <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.296>.

Diel JAC, Heineck I, Santos DB, Pizzol TSD. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200030, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720200030>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Promoting safety of medicines for children**. World Health Organization, 2007.

Corny J, Bailey B, Lebel D, Bussières JF. Unlicensed and *off label* drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. **Paediatrics & Child Health**, v. 21, n. 2, p.83-87, mar. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/pch/21.2.83>.

Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK–PD modelling in paediatric clinical research. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 1, p. 5-16, 26 mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0782-9>.

Kipper DJ. Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. **Revista Bioética**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 37-48, abr. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016241104>.

Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. **International Journal of Pediatrics**, v. 2014, p. 415815, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/415815>.

Falagas ME, Vouloumanou EK, Plessa E, Peppas G, Rafailidis PI. Inaccuracies in dosing drugs with teaspoons and tablespoons. **International Journal Of Clinical Practice**, v. 64, n. 9, p. 1185-1189, 13 jul. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02402.x>.

Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Revista da Associação Médica Brasileira (englishEdition)*, v. 58, n. 1, p. 82-87, jan. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2255-4823\(12\)70159-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2255-4823(12)70159-5).

Balan S, Ahmad Hassali MA, Mak VSL. Attitudes, knowledge and views on off-label prescribing in children among healthcare professionals in Malaysia. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 4, p.1074-1084, 13 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-019-00862-y>.

Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 9, p. 681-686, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.006>.

Alonso AS, Avila-Alvarez A, Eiriz MC, Roca CM, Gómez PY, López AC, Trisac JLF, Díaz SP. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. **Anales de Pediatría (english Edition)**, v. 91, n. 4, p. 237-243, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2018.12.005>.

Bastos SS, Filho ABL. Uso de Medicamentos Off Label em Pediatria. **Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí**, v. 1, n. 3, p. 20, 26 dez. 2018. Universidade Federal do Piauí. <http://dx.doi.org/10.26694/2595-0290.20181320-288393>.

Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera Á. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. **Medicina Intensiva**, v. 40, n. 1, p.1-8, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.007>.

Blanco-Reina, E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Inmaculada. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha

técnica. **Atenção Primária**, v. 47, n. 6, p. 344-350, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.07.010>.

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 465-470, 2012. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2231>.

Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 79, n. 5, p. 397-402, Oct. 2003. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000500006>.

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**, v. 36, n. 4, p. 180-186, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.008>.

García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. **Anales de Pediatría**, v. 86, n. 1, p. 28-36, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026>.

Lima EC, Matos GC, Vieira JML, Gonçalves ICCr, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 6, p. 682-688, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.019>.

Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso off-label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 2, 2011.

Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, Beshir HB. *Off-label* drug use in hospitalized children: a prospective observational study at gondar university referral hospital, northwestern ethiopia. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 5, n. 2, p. e00304, 17 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.304>.

Tramontina MY, Heineck I, Santos L. Uso de medicamentos não formulados em crianças de um hospital de ensino brasileiro: um estudo descritivo. **Pharmacy Pract (Granada)**, Redondela, v. 11, n. 1 p. 17-23, março de 2013.

Tukayo BLA, Sunderland B, Parsons R, Czarniak P. High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug.—Oct. 2014. **Plos One**, v. 15, n. 1, p. e0227687, 14 jan. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227687>.

Costa PQ, Rey LC, Coelho HLL. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 3, p. 229-235, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572009000300008>.

Pereira MC, Bezerra SS. Perfil das prescrições de antimicrobianos em regime off label para crianças em hospital universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 3, 2011.

Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Girotto S, Sturkenboom M, Baraldi E. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. **Acta Paediatrica**, v. 99, n. 4, p. 544-549, abr. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01668.x>.

Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341-349, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1519-38292004000400002>.

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**, v. 36, n. 4, p. 180-186, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.008>.

36 . Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalized paediatric patients: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 1, p.1-13, 2015. <http://dx.doi: 10.1007/s00228-014-1768-9>.

Meiners MMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 332-337, dez. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302001000400036>.

Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 11, p. 1111-1118, 7 ago. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-008-0543-1>.

Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): pharmacokinetics in children. **The Journal Of Toxicological Sciences**, v. 34, n. Special\_, p. SP307-SP312, 2009. Japanese Society of Toxicology. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.34.sp307>.

Domingos JL, Medeiros SP, Silveira CAN, Lopes LC. Medicamentos em crianças. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.



Tonello P, Andrugueti LH, Perassolo MS, Ziulkoski AL. Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, 2013.

Pires CFP, Matsumura ESS, Cunha KC, Chermont AG. Gestão de segurança com ênfase no uso off-label/unlabeled de medicamentos em neonatologia intensiva. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 10, n. 3, p. 7-13, 2020.  
<http://dx.doi.org/10.18378/rebes.v10i3.7753>.