



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ROZILAINE SILVA DE ALBUQUERQUE

**PREVALÊNCIA DO USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Maceió

2022

ROZILAINE SILVA DE ALBUQUERQUE

**PREVALÊNCIA DO USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Sabrina Joany Felizardo Neves.

Maceió

2022

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central**

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Lívia Silva dos Santos CRB - 1670

A345p Albuquerque, Rozilaine Silva de.
Prevalência do uso off label de medicamentos em pediatria: uma revisão integrativa
/ Rozilaine Silva de Albuquerque. – 2022.
58 f.:il.

Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal
de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêutica. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 50-58

1. Off label – Medicamentos - Pediatria. 2. Farmacovigilância . 3. Medicamentos -
Bula. I. Título

CDU: 615.012

AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa o encerramento de um ciclo em minha vida. Ciclo difícil e longo, mas acredito que sua conclusão ocorreu no tempo certo. Pois acredito que “Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.” (Eclesiastes 3:1). A conclusão deste ciclo foi possível graças à colaboração e o apoio de alguns que, de alguma forma, contribuíram para o encerramento do mesmo, e aos quais sou imensamente grata.

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as bênçãos derramadas em minha vida, por ter me concedido força nos momentos difíceis, fé e perseverança para ultrapassar os obstáculos ao longo do caminho.

Ao meu filho Thales Davi, me faltam palavras para agradecer a esse ser tão iluminado, que traz consigo o mais puro e verdadeiro amor. Sei que na maioria das vezes você não compreendeu minha ausência, minhas noites em claro estudando, a correria do dia a dia na UFAL, que você tanto acompanhou, você foi meu combustível diário que me deu forças para suportar todas as provações e nos momentos em que eu achava que não tinha mais força você me dava energia para continuar, seja com um abraço, um beijo, com suas palavras de carinho ou até mesmo os seus desejos mais loucos: “mamãe eu quero que você faça um remédio pra acabar com todas as doenças do mundo.” Amo-te muito mais que a mim mesma, obrigada meu amor, meu Tatazinho.

Ao meu esposo Tasso, pelo companheirismo ao longo de todos esses anos, agradeço todo o seu amor, carinho, compreensão e motivação, que sempre esteve presente nos momentos bons e ruins, apoiando-me durante essa jornada. Obrigado por me permitir sonhar e tornar esse sonho realidade.

À minha mãe Quiteria, pessoa mais que especial, a que devo tudo que sou, meu amor por você é incondicional. Obrigada por todas as vezes que renunciou seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus, por todos os valores e por me mostrar sempre o caminho do amor e honestidade.

A minha irmã Roseane, que mesmo distante, sempre esteve ao meu lado me apoiando e me mostrando a força que nem eu sabia que existia em mim, por suportar meus estresses algumas vezes, por sempre acreditar em meu potencial e por todas as vezes que me motivou a não desistir dos meus objetivos.

Aos amigos que fiz ao longo dessa jornada, em especial Mirelly, Aline, Ane, Rômulo e Valdira, por compartilharem os seus dias comigo, pelo apoio nos momentos difíceis e risadas nos momentos de alegria.

A Charllane, por sua amizade que perdura além dos dois anos em que esteve cuidando com tanto amor e carinho do meu pequeno tesouro, você foi uma benção que o NDI me trouxe e pretendo levar por toda a vida. Obrigada por me incentivar e acreditar sempre em mim.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Sabrina Joany Felizardo Neves pela paciência, respeito, confiança, dedicação e conhecimentos compartilhados, pela oportunidade de crescimento e acolhimento no NEF.

A todos os professores do curso de Farmácia, em especial aos do Instituto de Ciências Farmacêuticas – UFAL, pelos ensinamentos transmitidos, e por toda contribuição na minha formação.

Agradeço imensamente a Luana e ao professor Valter por aceitarem o convite para compor a banca, pelas contribuições a esse trabalho e por contribuírem com a finalização desse ciclo.

A todos que não constam aqui, mas que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica.

Muito Obrigada!

RESUMO

O uso *off label* de medicamentos se refere a utilização destes em condições diferentes das indicadas na bula do medicamento e, portanto, diferentes daqueles para os quais foram registradas e aprovadas, sua indicação difere do que consta na bula, em relação à idade, à dose, à indicação ou à via de administração, sendo utilizado, em alguns casos, para uma finalidade terapêutica diferente daquela autorizada pela agência reguladora do país, ocorre quando não há aprovação de um medicamento para certa população ou determinada enfermidade que por algum motivo não foram incluídas em ensaios clínicos. Considerando os riscos dessa prática, e que o uso *off label* em pediatria não é totalmente identificado, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência do uso *off label* de medicamentos na população pediátrica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Utilizando os DeCS: *Pediatrics, child, off label, drugs*, foi realizada uma busca nas bases de dados: PubMed, Scopus e BVS, dezesseis artigos atenderam aos requisitos e foram incluídos nesse estudo. A prevalência de medicamentos *off-label* prescritos variou entre 18,7% e 84,6%. Quanto aos motivos que influenciaram a prescrição *off-label* foi observada uma proporção maior de prescrição *off-label* relacionado à idade, seguido pelos motivos de indicação e dose diferentes do preconizado pelas agências reguladoras. As classes terapêuticas com mais prescrições *off-label* foram as classes dos anti-infecciosos para uso sistêmico, do sistema nervoso e do trato alimentar e metabolismo. Ranitidina, ondasetrona e gentamicina foram os medicamentos com maior prevalência de prescrição. Sendo assim, é nítido que a prescrição de medicamentos *off-label* é recorrente na população pediátrica em vários países, fazendo-se necessária melhores informações sobre estes medicamentos por parte dos órgãos reguladores e das indústrias farmacêuticas, com intuito de garantir o uso racional pediátrico.

Palavras-chave: Criança; medicamentos; pediatria; uso off label.

ABSTRACT

The off-label use of medicines refers to their use under conditions different from those indicated in the package leaflet of the medicine and, therefore, different from those for which they were registered and approved, their indication differs from what appears on the package leaflet, in relation to age, dose, the indication or the route of administration, being used, in some cases, for a therapeutic purpose other than that authorized by the regulatory agency of the country, occurs when there is no approval of a medicine for a certain population or certain disease that for some reason were not included in clinical trials. Considering the risks of this practice, and that the use of OL in pediatrics is not fully identified, this study aims to assess the prevalence of off-label drug use in the pediatric population. This is an integrative literature review. Using the DeCS: Pediatrics, child, off label, drugs, a search was carried out in the databases: PubMed, Scopus and BVS August 2021, sixteen studies met the requirements and were included in the study. The prevalence of off-label prescription drugs between 18.7% and 84.6%. As for the reasons that influenced off-label prescription, a higher proportion of off-label prescription was observed related to age, followed by reasons for indication and dose different from those recommended by regulatory agencies. The therapeutic classes with the most off-label prescriptions were the classes of anti-infectives for systemic use, for the nervous system and for the alimentary tract and metabolism. Ranitidine, ondasetron and gentamicin were the drugs with the highest prescription prevalence. Therefore, it is clear that the prescription of off-label drugs is recurrent in the pediatric population in several countries, making better information about these drugs necessary by regulatory bodies and pharmaceutical industries, in order to guarantee rational use in children.

Keywords: Child; drugs; pediatrics; off label use.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Esquematização do processo de desenvolvimento de medicamentos 17
- Figura 2- Diagrama de fluxo de seleção dos estudos 29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Local de estudo	32
Gráfico 2	- País de realização dos estudos	32
Gráfico 3	- Taxa de prescrição <i>off label</i>	33
Gráfico 4	- Parâmetros para ser considerado <i>off label</i> (%)	34
Gráfico 5	- Faixa etária (média)	36
Gráfico 6	- Prescrições por classe terapêutica (%)	39
Gráfico 7	- Medicamentos mais prescritos (%)	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características metodológicas dos 16 estudos incluídos nesta revisão.....	30/31
--	-------

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Prevalência e categorias de uso <i>off label</i> em pediatria	35
Quadro 2 - Medicamentos segundo classe terapêutica mais prescritos <i>off label</i>	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

BNFC - *British National Formulary for Children*

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CEP - Comitês de Ética em Pesquisa

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

EMEA - Agência Europeia de Medicamentos

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

FDA - *Food and Drug Administration*

NAPQI - *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina

OL - *Off Label*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade

RAMs - Reações Adversas à Medicamentos

RN – Recém Nascido

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SRDA - Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

UTIN - Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Desenvolvimento de medicamentos.....	16
2.2	A importância da farmacovigilância	19
2.3	Uso <i>off label</i> na prática clínica	22
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	MÉTODOS	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

O uso *off label* (*OL*) de medicamentos é definido como aquele que é realizado em condições diferentes das indicadas na bula do medicamento e, portanto, diferentes daqueles para os quais foram registradas e aprovadas (TURNER, 1998; PANDOFILINI, BONATI, 2005; DIEL, 2020), sua indicação difere do que consta na bula, em relação à idade, à dose, à indicação ou à via de administração, sendo utilizado, em alguns casos, para uma finalidade terapêutica diferente daquela autorizada pela agência reguladora do país (DIEL, 2020), como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou *Food and Drug Administration* (FDA), Brasil e Estados Unidos, respectivamente.

Um medicamento pode ser classificado *OL* em mais de uma destas categorias. Grande parte dos medicamentos tem em sua indicação o uso pediátrico acima de 2 anos ou ainda uso adulto e pediátrico não sendo orientado a idade mínima para administração em crianças. Nesse tipo de prescrição não há evidências científicas suficientes, eficácia e segurança não foram claramente comprovadas (LANGEROVÁ, VRTAL, URBÁNEK, 2014).

A ausência de formulações e formas farmacêuticas específicas ou ainda a carência de evidências sobre eficácia e segurança em crianças (MIRANDA et al., 2021) tem motivado o uso *OL* de medicamentos em pediatria. A prescrição de medicamentos em pediatria é frequentemente baseada na extrapolação de estudos em adultos devido à falta de dados pediátricos (JOSEPH, CRAIG, CALDWELL, 2015), pois não foram testados em estudos que envolveram esta população e segue, na maioria das vezes, os mesmos princípios de segurança e eficácia da prescrição realizada em adultos, embora existam mais particularidades e muitas vezes menos dados sobre eficácia e segurança para esta população (TEIGEN, 2016; MELLO, 2017; GARCÍA-LÓPEZ, 2017; ALLEN, 2018).

Assim, os medicamentos muitas vezes são utilizados de forma não licenciada, *OL*, insegura ou sem qualquer evidência clínica neste grupo etário (TEIGEN, 2016). Porém os dados sobre a segurança e eficácia dos medicamentos obtidos em adultos não podem ser extrapolados para pacientes pediátricos visto que, tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica diferem substancialmente entre as duas populações (DITTRICH, 2020).

Este uso não é necessariamente incorreto ou inadequado, sendo a única opção disponível na maioria dos casos, porém deve ser realizado com cautela, avaliando-se os riscos e benefícios para o paciente, pois a ausência de ensaios clínicos em crianças e dados específicos sobre eficácia e segurança, tendem a aumentar os riscos ao paciente (LANGEROVÁ, VRTAL, URBÁNEK, 2014), e inseguranças a quem prescreve, uma vez que é necessário redirecionar o

medicamento quanto ao uso diferente do qual os estudos foram realizados e foi aprovado para uso. O principal problema é que o fármaco não somente deixe de trazer benefícios, deixando de atender a determinada expectativa de eficácia, mas que produza efeito adverso, prejudicando o paciente que dele faz uso (SOARES; DADALTO, 2020).

Uma revisão sistemática (CUZZOLIN, ATZEI, FANOS, 2006) mostrou que as taxas relatadas de prescrição *OL* variaram de 10,5 a 93% em diferentes contextos clínicos, especialmente as Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) apresentaram as maiores taxas (14–63%), enquanto ambientes não hospitalares, como consultórios pediátricos ou de clínica geral, apresentaram taxas menores (10,5-29%). Resultados semelhantes foram encontrados em uma revisão sistemática mais recente (ALLEN, 2018), na qual os resultados mostraram taxas de prescrições com variação entre 3,2% e 95,6%, onde a maior prevalência foi na população neonatal (12,3-95,6%).

O uso *OL* associado à Reações Adversas à Medicamentos (RAMs) é controverso, Cuzzolin e colaboradores (2006) descreveram que de 23 a 60% dos eventos adversos estavam relacionados ao uso *OL*, enquanto Palmaro e colaboradores (2014), relatam em seu estudo que a ocorrência de RAM não foi significativamente relacionada a prescrição *OL*, pois apenas 1,5% dos pacientes com prescrição *OL* apresentaram RAM.

Os principais motivos para prescrições *OL* foram idade (LEE, 2018; CASAÑ, 2017) e dose (KOUTI, 2019; AAMIR, 2018), respectivamente, demonstrando que quanto menor a idade da criança, maior a probabilidade de uso *OL*, por outro lado, outros estudos relataram que a indicação terapêutica fora da especificada (LANDWEHR, 2019; TUKAYO, 2020) foi o motivo mais comum para prescrições *OL*.

Questões éticas e legais limitam a realização de ensaios clínicos em crianças, limitando assim o número de medicamentos licenciados e aprovados para crianças (RUSZ, 2021). Devido à falta de formulações pediátricas apropriadas, se faz necessário o uso de formas farmacêuticas para adultos, porém este uso pode ser problemático devido as peculiaridades desta população comparadas a população adulta. A falta de aprovação para o uso pediátrico não implica que o medicamento seja contraindicado, apenas que há evidências insuficientes para informar sobre riscos e garantir benefícios de seu uso nessa faixa etária (LOUREIRO, 2013). Considerando os riscos dessa prática, e que o uso *OL* em pediatria não é totalmente identificado, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência do uso de medicamentos *OL* na população pediátrica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Desenvolvimento de medicamentos

Medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 2010), é produzido com rigoroso controle técnico que atenda às especificações determinadas pela autoridade sanitária reguladora. No Brasil, a ANVISA é responsável pela regulamentação de medicamentos, autorizando o registro de medicamentos em território nacional, com base em dados e informações de agências reguladoras reconhecidas internacionalmente como a FDA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (ZUCCHETTI, MORRONE, 2012).

O desenvolvimento de um novo medicamento envolve as etapas de descoberta de uma nova molécula com atividade terapêutica, estudos pré-clínicos e estudos clínicos. Inicia-se com a identificação de uma necessidade médica, seja o diagnóstico de uma doença com sintomas bem caracterizados que reduzem a qualidade de vida do paciente ou a necessidade de adequar terapias existentes (LOMBARDINO, LOWE, 2004; XIA, 2017), serão levantadas hipóteses sobre uma melhor terapia para pacientes com a doença-alvo e então os objetivos do projeto de desenvolvimento do novo medicamento serão definidos (LOMBARDINO, LOWE, 2004).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos é complexo, longo e oneroso, tendo suas raízes profundamente ligadas às inovações científicas e tecnológicas (GUIDO, 2010) e, geralmente o processo leva entorno de 17 anos, desde a fase de investigação até ser consentido à Autorização de Introdução no Mercado (AIM), e custa em média US\$ 2,6 bilhões (SANTAMARIA, 2021), considerando as etapas da pesquisa experimental e da pesquisa clínica (ALLEN JR., POPOVICH, ANSEL, 2013), pode-se dizer que de cada 10.000 moléculas testadas, apenas uma se torna um medicamento que será comercializado (ZUCCHETTI, MORRONE, 2012).

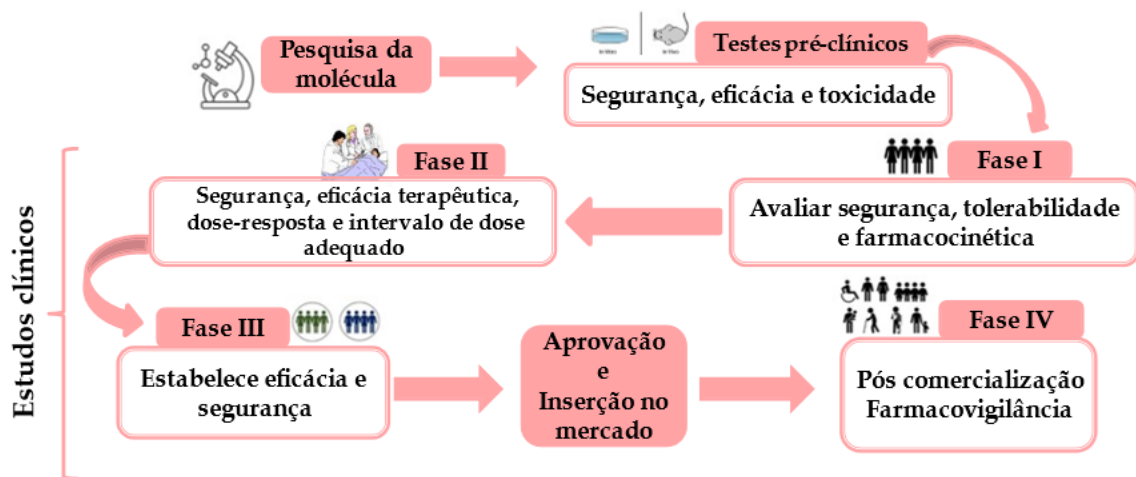
Esse processo inicia-se com a descoberta de uma molécula ou agente terapêutico e envolve ensaios robustos com o objetivo de testar os compostos moleculares, identificação de novos alvos e confirmação da sua atuação na doença através da pesquisa pré-clínica (ZUCCHETTI, MORRONE, 2012). A figura 1 mostra, de forma resumida, o processo de desenvolvimento de medicamentos.

A pesquisa clínica é definida por,

Qualquer investigação em seres humanos, com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia. (BRASIL, 2004).

Com o intuito de beneficiar futuros pacientes, a pesquisa clínica procura responder questões e gerar conhecimento e, a partir da medicina baseada em evidências e sua hierarquia de níveis de evidência, auxiliar a melhoria dos cuidados médicos (GOUY et al., 2018). Devendo cumprir etapas que seguem uma ordem de desenvolvimento e experimentos, partindo de estudos pré-clínicos a estudos pós-comercialização.

Figura 1- Esquemática do processo de desenvolvimento de medicamentos



Fonte: Autora, 2022.

A fase pré-clínica tem como objetivo definir o perfil farmacológico, toxicológico e farmacocinético da molécula (REDIGUIERI, 2013), essa fase engloba a etapa de investigação e desenvolvimento na qual será realizada a caracterização físico-química, demonstração do perfil de segurança e avaliação de parâmetros diversos (LUPATINI, 2019), por meio pesquisas *in vitro* e *in vivo*, a fim de verificar se a molécula candidata a fármaco é segura o suficiente para ser testada em humanos (REDIGUIERI, 2013).

Para a realização da pesquisa clínica é necessário prévia avaliação e aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que visam à proteção dos participantes da pesquisa. Comprovadas a segurança e eficácia do produto na fase pré-clínica, e após aprovação pelos órgãos regulatórios, inicia-se então a fase clínica onde serão realizadas pesquisas em seres humanos através de ensaios clínicos em três fases, classificadas como fase I, fase II e fase III. Vieira et al. (2017) definem ensaio clínico como um estudo de intervenção em seres humanos com a finalidade de descobrir

ou confirmar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos dos produtos sob investigação, bem como avaliar o perfil de segurança.

Na fase I dos ensaios clínicos ocorre a primeira administração do medicamento, esta fase tem como objetivo verificar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do medicamento em investigação (REDIGUIERI et al. 2013), os testes são realizados em um pequeno grupo de voluntários, de 20 a 100 pessoas, geralmente saudáveis. Esses voluntários são monitorados, a fim de avaliar os efeitos das primeiras doses e estabelecer a dose e posologia seguras (LIMA, 2003; URBANO, 2016) Aproximadamente 70% dos produtos mostram-se seguros e são testados na fase II.

As fases II e III são realizadas em pacientes a fim de avaliar a segurança e eficácia para a indicação pretendida (REDIGUIERI et al., 2013). Com o objetivo de estabelecer a segurança, a eficácia terapêutica, a dose-resposta e o intervalo de dose adequado (URBANO, 2016), os estudos de fase II são realizados em pacientes portadores de determinada enfermidade, nessa fase o número de pacientes é um pouco maior que na fase I, de 70 a 200 pessoas, porém ainda é considerado um número pequeno de participantes. As doses definidas nos estudos de fase I serão utilizadas para orientar as justificativas dos protocolos dos estudos de fase II, onde não só segurança será estudada, mas também eficácia (LIMA et al., 2003). Se os resultados dos testes da fase II forem promissores, dá-se início aos estudos de fase III.

Os ensaios de fase III, também denominados de estudos de eficácia comparativa, visam confirmar eficácia e monitorar reações adversas (ZUCCHETTI, MORRONE, 2012). São estudos realizados em um número maior e mais diversificado de pacientes, se comparado a fase II (URBANO, 2016), varia de 300 a 3.000 participantes, com o objetivo de determinar o risco/benefício a curto e longo prazo do fármaco, bem como o valor terapêutico, são explorados o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes (URBANO, 2016).

Após a Fase III, são realizadas novas revisões através dos achados clínicos e pré-clínicos encontrados durante as fases pré-clínica e clínica, que irão compor um dossiê (LIMA et al., 2003; ZUCCHETTI, MORRONE, 2012), que será enviado às agências reguladoras, para a solicitação de aprovação para a comercialização do medicamento. Somente após avaliação e aprovação pelas agências reguladoras é que ocorre a comercialização do medicamento. Caso as evidências científicas submetidas às agências reguladoras demonstrem a segurança e eficácia do medicamento para o uso terapêutico proposto, e que existem dados suficientes sobre sua produção e controle e que o rótulo e a bula finais apresentam as informações necessárias para seu uso correto (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013), será concedido o registro sanitário do medicamento, que poderá ser comercializado e prescrito pelos profissionais capacitados.

Após a comercialização, inicia-se a fase IV do estudo, caracterizada pelos estudos de farmacovigilância. A Organização Mundial da Saúde (OMS), define a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos” (OMS, 2006). Tem por objetivo identificar possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos de forma efetiva, a fim de prevenir ou minimizar eventuais danos à saúde dos pacientes. É importante ressaltar que as atividades de farmacovigilância permitem a identificação de reações adversas previamente insuspeitas, bem como a identificação de seus efeitos em diferentes populações, como gestantes, crianças ou idosos, que, para novos medicamentos, geralmente são desconhecidos (OMS, 2006).

É na fase IV, pós-comercialização, que a Farmacovigilância tem a sua maior atuação, monitorizando riscos à longo prazo, benefícios e otimização do uso dos medicamentos, de forma a garantir seu uso seguro, efetivo e racional pela população (DOWNING et al., 2017; FORNASIER et al., 2018).

2.2 A importância da farmacovigilância

Apesar dos testes realizados nas fases pré-clínica e clínica do processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, o conhecimento de seus riscos e benefícios são inerentemente restritas no momento da aprovação, visto que os testes foram realizados em um pequeno número de pacientes (DOWNING, 2017), são conduzidos em condições padronizadas, excluindo frequentemente pacientes com determinadas características (com comorbidades, polimedicados, idosos, crianças, gestantes, etc.) (FORNASIER, 2018) e, dessa forma, informações limitadas a respeito dos efeitos adversos estarão disponíveis e a relação risco-benefício é difícil de determinar (DUIJNHOFEN, 2013; DOWNING, 2017), porém a compreensão a respeito dessa relação risco-benefício, incluindo sua eficácia na prática clínica e efeitos adversos associados, tende a aumentar com o tempo e, conseqüentemente, com o aumento do uso (DUIJNHOFEN, 2013; DOWNING, 2017).

A importância da farmacovigilância passou a ser notória a partir de casos como o da talidomida, comercializada como sedativo em 1957 e utilizada para alívio de enjoos matinais em gestante, pois era considerada segura para uso durante a gravidez pelo fabricante (MURTEIRA, 2013; FORNASIER, 2018). No entanto, o uso de talidomida durante a gravidez ocasionou em malformações congênitas em bebês (FORNASIER, 2018), evidenciando a

importância do monitoramento da segurança dos medicamentos pós-comercialização (MURTEIRA, 2013; FORNASIER, 2018).

A tragédia da talidomida trouxe à tona muitos problemas e questões críticas, em particular, a confiabilidade dos testes em animais, o comportamento da empresa industrial e a importância do monitoramento dos medicamentos após sua comercialização (FORNASIER, 2018). O monitoramento contínuo dos medicamentos, levou à descoberta de efeitos colaterais graves, que resultaram em muitos avisos de segurança e até mesmo na retirada dos medicamentos do mercado. Após a aprovação da comercialização, ao serem relatadas as primeiras RAMs, as notificações são analisadas e investigadas, caso sejam comprovados os efeitos nocivos do medicamento, ele será retirado do mercado.

Downing e colaboradores (2017), com o objetivo de caracterizar a frequência dos eventos de segurança pós-comercialização entre novos medicamentos aprovados pela FDA de 2001 a 2010, realizaram um estudo de coorte e seus resultados mostraram que das 222 novas terapêuticas, 71 (32%) foram afetadas por um evento de segurança pós-comercialização. Desses 71 medicamentos afetados, 3 foram retirados do mercado, valdecoxib, um anti-inflamatório, e tegaserode, usado para o tratamento da síndrome do intestino irritável, foram retirados em 2005 e 2007, respectivamente, devido a preocupações com eventos cardiovasculares adversos. O efalizumabe, usado para tratar a psoríase, foi retirado em 2009 por causa do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (DOWNING, 2017). Os demais medicamentos afetados receberam advertências de segurança (DOWNING, 2017).

A farmacovigilância é essencial durante a fase de pós-comercialização, mesmo para os medicamentos que estão no mercado há vários anos, permitindo a maximização da efetividade terapêutica e/ou a minimização da probabilidade de ocorrência de RAMs (FORNASIER, 2018). A OMS define RAM como uma resposta, nociva e não intencional, a um fármaco, e que ocorre em doses normalmente usadas em humanos para a profilaxia, diagnóstico, tratamento da doença ou modificação da função fisiológica (WHO, 1972). Esta definição abrange qualquer evento adverso após o uso de um medicamento, também erros de medicação e usos fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo o uso indevido e abuso do medicamento (FORNASIER, 2018).

Para ser efetivo, um sistema de farmacovigilância necessita que haja cooperação entre autoridades regulatórias, instituições de saúde, empresas farmacêuticas, profissionais de saúde e pacientes (ANVISA, 2020). Diferentes métodos podem ser empregados na farmacovigilância para a identificação de RAM, sejam métodos de vigilância passiva, como é o caso da notificação espontânea ou voluntária, ou ativa, por meio das instituições sentinelas,

por meio de pareamento de registros entre bancos de dados ou por vigilância caso-controle, por exemplo (ANVISA, 2020). A aplicação paralela desses métodos contribui sucessivamente para que as agências reguladoras alertem a população quanto ao uso seguro, avaliando o risco-benefício no uso em larga escala do medicamento em questão e, se necessário, a retirada do medicamento de alto risco do mercado (ANVISA, 2020).

O risco de desenvolver RAM é multifatorial, e inclui fatores relacionados à medicamentos, como dose, frequência de administração e polifarmácia, ao paciente, como idade, gênero, gestação, função renal, peso corporal e distribuição de gordura e alergia, e condições clínicas e sociais, como comorbidades, etnia, uso de álcool e tabagismo (ALOMAR, 2014; MODESTO, 2016).

Dentre os fatores relacionados ao paciente, a idade merece destaque, pois a mesma é fator de risco significativo para RAM, especialmente as idades extremas (ALOMAR, 2014). Pacientes idosos e pediátricos são particularmente vulneráveis a RAMs, devido aos processos fisiológicos característicos dessas faixas etárias e à baixa incidência de ensaios clínicos nesses extremos de idade, a absorção e o metabolismo dos medicamentos são mais variáveis e menos previsíveis em ambos os grupos (ALOMAR, 2014).

A polifarmácia também merece atenção, principalmente em pacientes hospitalizados, visto que o número e a gravidade das RAMs aumentam proporcionalmente à medida que aumenta o número de medicamentos utilizados (ALOMAR, 2014). Segundo Modesto et al. (2016), a utilização simultânea de vários medicamentos confunde o profissional e dificulta a identificação de RAM, sendo está uma das dificuldades relatadas pelos profissionais com relação à identificação de RAM (MODESTO, 2016).

As RAMs são um importante problema de saúde pública no mundo, especialmente para pacientes hospitalizados, pois contribuem de forma significativa com o aumento da morbidade, mortalidade, admissões hospitalares e custos para os sistemas de saúde (ALOMAR, 2014). Reconhecer as RAMs e diferenciá-las de outras doenças ou comorbidades é desafiador e exige que os profissionais tenham conhecimento dos princípios farmacológicos clínicos das RAMs (MODESTO, 2016), para que possam realizar uma notificação de RAM quando necessário. Um estudo observou que apenas 53,7% dos profissionais mostraram ter conhecimentos sobre as informações necessárias para efetuar uma notificação de RAM no caso de se depararem com uma situação suspeita. (MODESTO, 2016).

Muitos fatores interferem na ocorrência de RAMs, alguns desses fatores podem ser alterados, como tabagismo ou ingestão de álcool, outros não, como idade, presença de outras doenças ou fatores genéticos (ALOMAR, 2014). Compreender as interferências desses fatores

nas RAMs permite a escolha do medicamento mais adequado para o paciente, além de resultar em prevenção ou redução da ocorrência de ações indesejadas, que poderiam ter sido evitadas.

A farmacovigilância desempenha um papel importante na tomada de decisões em farmacoterapia (ANVISA, 2020). É fundamental que haja incentivo à vigilância ativa do uso de medicamentos, principalmente daqueles cujos efeitos ainda são desconhecidos em longo prazo, ou em grupos populacionais específicos (ANVISA, 2020), para que seja possível garantir a segurança dos pacientes.

2.3 Uso *off label* na prática clínica

A partir do momento em que um medicamento é desenvolvido, aprovado e comercializado, é possível identificar potenciais utilizações do mesmo para além das aprovadas e descritas nas especificações do produto, nesses casos os pacientes se beneficiam do uso *OL* de medicamentos. Pandofilini e Bonati (2005) definem o uso *OL* como medicamentos prescritos e usados fora de suas indicações licenciadas em relação à dose, idade, indicação ou via de administração.

Ocorre quando não há aprovação de um medicamento para certa população ou determinada enfermidade que por algum motivo não foram incluídas em ensaios clínicos, porém outros fatores podem ser determinantes para o uso *OL*, como o processo de autorização de comercialização, com períodos de desenvolvimento longos e altos custos, incentivos limitados para investigar novas indicações e eventos pós-comercialização (RUSZ, 2021).

Em algumas situações, o uso *OL* é a única opção terapêutica, tendo um papel crucial nessas situações (ZEN, 2018). Rusz e colaboradores (2021), consideram que o aspecto mais importante da prática *OL*, e uma das principais vantagens, é que ela atende as necessidades médicas não atendidas pelas abordagens terapêuticas convencionais, ampliando o acesso à medicamentos para categorias especiais de pacientes, porém, a prescrição *OL* implica em questões clínicas, éticas e legais que devem ser consideradas, podendo haver uma maior chance de erros na escolha do tratamento, que envolvem a responsabilidade direta do prescritor, tanto em termos de eficácia quanto de possíveis efeitos adversos (ZEN, 2018).

Do ponto de vista ético a prescrição *OL* baseia-se na necessidade de permitir o uso da melhor terapêutica possível para o paciente, beneficiando-o diretamente através de uma melhora efetiva de sua saúde (BARBOSA; MATOS, 2016), sendo assim o tratamento deverá ser adaptado de forma individual e prescrito de forma responsável, avaliando sempre o risco/benefício para o paciente (BARBOSA; MATOS, 2016).

A prescrição *OL* parte do pressuposto de que há uma situação excepcional, logo prescrever fora do que se encontra testado e licenciado, constitui um risco que só pode ser justificado pela excepcionalidade do caso (BARBOSA; MATOS, 2016) e, geralmente, baseia-se na fisiopatologia da doença ou nos sintomas compartilhados com outras doenças nas quais o medicamento provou ser eficaz (MUSTERS, 2015).

Apesar de estar presente em diversos cenários de saúde, estudos demonstram que a prescrição *OL* é difundida em doenças raras, oncologia, psiquiatria, geriatria, pediatria e obstetrícia (WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012; MUSTERS, 2015; SAIYED; ONG; CHEW, 2017; WONG, 2017; VIJAY, 2018; LUCKE, 2018; FERNANDEZ, 2019; HERBRAND, 2019; POLYZOS, 2019; RUSZ, 2021).

No caso das doenças raras, a baixa prevalência, heterogeneidade e condição clínica grave dos pacientes, que dificultam a realização de ensaios clínicos randomizados (ECRs) (MUSTERS, 2015), o tratamento é realizado principalmente pelo uso *OL* de medicamentos (RUSZ, 2021). O denosumabe, por exemplo, inicialmente aprovado para o tratamento de osteoporose pós-menopausa e, posteriormente, teve sua aprovação estendida a outras doenças ósseas metabólicas, foi utilizado *OL* em doenças raras cuja fisiopatologia é o desequilíbrio do sistema RANKL/RANK/OPG característico das doenças ósseas (POLYZOS, 2019).

Porém, apesar de ter sido bem tolerado e não ter apresentado efeitos adversos consideráveis, os autores enfatizam a necessidade de se individualizar o tratamento com denosumabe, principalmente quando utilizado em crianças, adolescentes, e em gestantes e lactantes, pois a segurança do medicamento não foi estabelecida para essa faixa etária (POLYZOS, 2019).

Em oncologia, os múltiplos fatores de risco que levam ao desenvolvimento de células malignas, o início insidioso e as rápidas alterações dos mecanismos da patogênese tornam o tratamento do câncer uma prática desafiadora (RUSZ, 2021). Dessa forma o uso *OL* é indispensável e apresenta opções de tratamento baseadas em evidências para pacientes que não têm opções alternativas, por exemplo, em indicações onde não há medicamentos aprovados ou para pacientes que esgotaram as opções de tratamento padrão (SAIYED; ONG; CHEW, 2017), ou quando surgem novas evidências de benefício clínico de um medicamento, o uso *OL* permite o uso antes que a indicação seja formalmente aprovada (HERBRAND, 2019).

Foi o que ocorreu com o trastuzumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2, utilizado como tratamento padrão aprovado para pacientes com câncer de mama HER2-positivo (HERBRAND, 2019), seu sucesso comprovado no câncer de mama HER2-positivo sugeriu benefícios também para outros tumores com superexpressão ou amplificação de HER2,

por exemplo, câncer gástrico (HERBRAND, 2019). De fato, em 2010, ECR mostrou melhor sobrevida para pacientes com câncer gástrico avançado superexpressando HER2 (HERBRAND, 2019), no entanto, enquanto a aprovação formal para que essa nova indicação fosse concedida pelo FDA os pacientes foram beneficiados com esse tratamento via *OL* (HERBRAND, 2019).

Recente revisão sistemática mostrou que até 71% dos pacientes adultos com câncer receberam no mínimo uma quimioterapia *OL* durante o tratamento, em pacientes hospitalizados esse tipo de prescrição variou entre 18% e 41%, enquanto para pacientes ambulatoriais o uso *OL* chegava a 50% (SAIYED; ONG; CHEW, 2017). Um outro estudo, mostrou que em oncologia, a terapia *OL* ocorre, principalmente, para tratamento de câncer de mama, tumores ginecológicos, câncer de pulmão e de câncer gástrico (FERNANDEZ, 2019).

Em pacientes com câncer de mama o uso *OL* varia de 13% a 55%, podendo chegar a 78% em pacientes geriátricos (SAIYED; ONG; CHEW, 2017). Quanto aos antineoplásicos, os mais utilizados foram o paclitaxel, gencitabina, carboplatina, vinorelbina e capecitabina (SAIYED; ONG; CHEW, 2017; FERNANDEZ, 2019).

Estudos mostram taxas de prescrições *OL* em psiquiatria, de 45,1% e 29,3% em ambiente hospitalar e ambulatorial, respectivamente (WONG, 2017; LUCKE, 2018). Os benzodiazepínicos foram a classe de medicamentos mais prescritos *OL*, seguidos dos antipsicóticos, ISRSs e antidepressivos tricíclicos (WONG, 2017; VIJAY, 2018; LUCKE, 2018). Entre os principais medicamentos prescritos *OL* estão a amitriptilina, aprovada para depressão e prescrita *OL* para outras indicações, mais comumente dor, insônia e enxaqueca (WONG, 2017), o citalopram, prescrito *OL* para psicose maníaco-depressiva e a trazodona, prescrita *OL* foi para insônia e transtornos de ansiedade (WONG, 2017; VIJAY, 2018; LUCKE, 2018).

Porém, o fato de os benzodiazepínicos serem a classe mais prescrita *OL* é preocupante, visto que seu uso prolongado causa tolerância, dependência e potencial abuso, sendo a sua utilização recomendada apenas por um período de tempo limitado (LUCKE, 2018), estando seu uso associado também a efeitos colaterais como retardo psicomotor, comprometimento cognitivo, sintomas afetivos, inibição paradoxal e interações medicamentosas (LUCKE, 2018).

Populações especiais, como idosos, crianças, gestantes e lactantes, por questões éticas, legais e práticas (RUSZ, 2021), são frequentemente excluídas dos ensaios clínicos, resultando em ausência de formulações farmacêuticas adequadas, ausência de alternativas terapêuticas, devido às características fisiológicas ou patológicas individuais do paciente

(RUSZ, 2021) e, por isso, muitos medicamentos utilizados por essas populações são prescritos *OL*.

No entanto, este uso pode trazer riscos, visto que a eficácia e segurança não são comprovadas para esse perfil de pacientes. Em geriatria o uso *OL* de medicamentos é frequente, e merece especial atenção, visto que, esses pacientes são especialmente vulneráveis, pois, além das alterações fisiológicas relacionadas à idade, condições coexistentes e polifarmácia aumentam o risco de RAMs (JACKSON, 2012). Por exemplo, pacientes idosos correm um risco maior de ocorrência dos efeitos colaterais dos benzodiazepínicos, podendo ocasionar consequências potencialmente fatais, no entanto, a prescrição de benzodiazepínicos aumenta com o aumento da idade (LUCKE, 2018).

Em pacientes idosos as principais indicações de tratamento *OL* incluem depressão, sintomas comportamentais e psicológicos de demência, agitação aguda e insônia (JACKSON, 2012). Os medicamentos mais comumente prescritos *OL* em pacientes idosos incluem quetiapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol e antipsicóticos (JACKSON, 2012).

O uso *OL* de medicamentos em pediatria também é frequente, e é ainda mais ampliado em determinadas áreas, como a neonatologia. Um estudo prospectivo realizado no Brasil, em uma unidade de cuidados neonatais, mostrou que 95,5% das prescrições para foram *OL* (SOUZA, 2016). Sendo a idade a categoria *OL* a mais frequente, seguida de dose, via de administração, forma farmacêutica e indicação (SOUZA, 2016). Um outro estudo, ao avaliar as prescrições de metilfenidato para crianças com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), revelou que 91,4% das prescrições foram *OL* para crianças de 3 a 5 anos, com prevalência de superdosagem em 46% das prescrições (PANTHER, 2017).

O metilfenidato é o único medicamento para TDAH recomendado para uso em crianças a partir dos 4 anos de idade pelas diretrizes da Academia Americana de Pediatria (WOLRAICH, 2019), sendo recomendado que crianças de 4 a 5 anos devem receber uma dose baseada no peso de $0,7 \pm 0,4$ mg/kg/dia de metilfenidato (PANTHER, 2017). Porém, apesar do metilfenidato ser o medicamento para TDAH com as evidências mais fortes de segurança e eficácia em crianças em idade pré-escolar, essas evidências não foram suficientes para a aprovação do FDA (WOLRAICH, 2019). Dessa forma, seu uso nessa faixa etária permanece *OL* (WOLRAICH, 2019).

As doses para crianças com menos de 5 anos de idade não deve ultrapassar 25 mg/dia, porém dados do estudo encontraram prescrições de metilfenidato com doses entre 25 mg/dia e 54 mg/dia na faixa etária de 3 a 5 anos de idade (PANTHER, 2017). Logo, o uso *OL*

do metilfenidato neste caso, se enquadra em duas categorias *OL*, idade e dose, no entanto, doses maiores de metilfenidato estão associadas a um aumento da incidência de distúrbios do sono e problemas relacionados em crianças (PANTHER, 2017), então seu uso deve ser realizado com cautela e nos casos em que terapias não farmacológicas, como a terapia comportamental, não surtirem efeito.

A gestação apresenta desafios particulares quanto ao uso de medicamentos, devido tanto às questões de risco fetal potencial quanto à fisiologia materna alterada. Para tratamentos durante a gravidez, a segurança da mãe e do feto deve ser considerada (TRIARICO, 2022). O uso de medicamentos pode interferir em qualquer etapa da gestação e por isso, esse ponto deve ser avaliado. Alguns medicamentos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação devido ao elevado risco de malformações fetais que podem ocorrer enquanto outros acarretam em risco aumentado de parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e supressão da medula óssea (TRIARICO, 2022).

Na obstetrícia, os medicamentos são frequentemente prescritos *OL*, apesar de dados sobre segurança, distribuição, eficácia, teratogenicidade e transporte placentário dos medicamentos durante a gravidez estarem indisponíveis (REN; ZAJICEK, 2015; WESLEY, 2021). Medicamentos prescritos *OL* importantes na gestação incluem glicocorticoides antenatais (betametasona e dexametasona), para o amadurecimento pulmonar fetal, e anti-inflamatórios não esteroidais (indometacina) para prevenção de parto prematuro (WESLEY, 2021).

A prescrição *OL* não é proibida, e é regulamentada em diversos países, porém é de responsabilidade do prescritor, e é direito do paciente ser informado sobre o tratamento. Porém, não requer necessariamente que os prescritores obtenham consentimento informado, desde que a decisão seja apoiada por evidências científicas e não for de natureza investigativa (ALLEN, 2018). Contribuindo com a prática clínica ao proporcionar acesso a novos tratamentos aos pacientes que necessitam, no entanto, é importante monitorar a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a prevalência de prescrições de medicamentos *off label* em pediatria.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as características mais frequentes de prescrição *off label*;
- Identificar as classes terapêuticas e medicamentos mais prescritos *off label* para uso pediátrico.
- Identificar os ambientes onde a prescrição *off label* é mais frequente.

4 MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foi utilizada a estratégia PICO (P= população, I= intervenção, C= controle O= desfecho), onde P= pediatria, I= uso *OL*, C= sem controle e O= prevalência, foi possível identificar o problema de pesquisa: Qual a prevalência do uso *OL* de medicamentos em pediatria?

A busca ocorreu entre agosto de 2021 e agosto de 2022 e foram incluídos artigos em qualquer idioma, publicados a partir do ano de 2017, que possuíam seu texto disponibilizado gratuitamente e que apresentassem em sua discussão informações sobre a prevalência do uso *OL* de medicamentos em pediatria indexado nas bases PUBMED, SCOPUS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

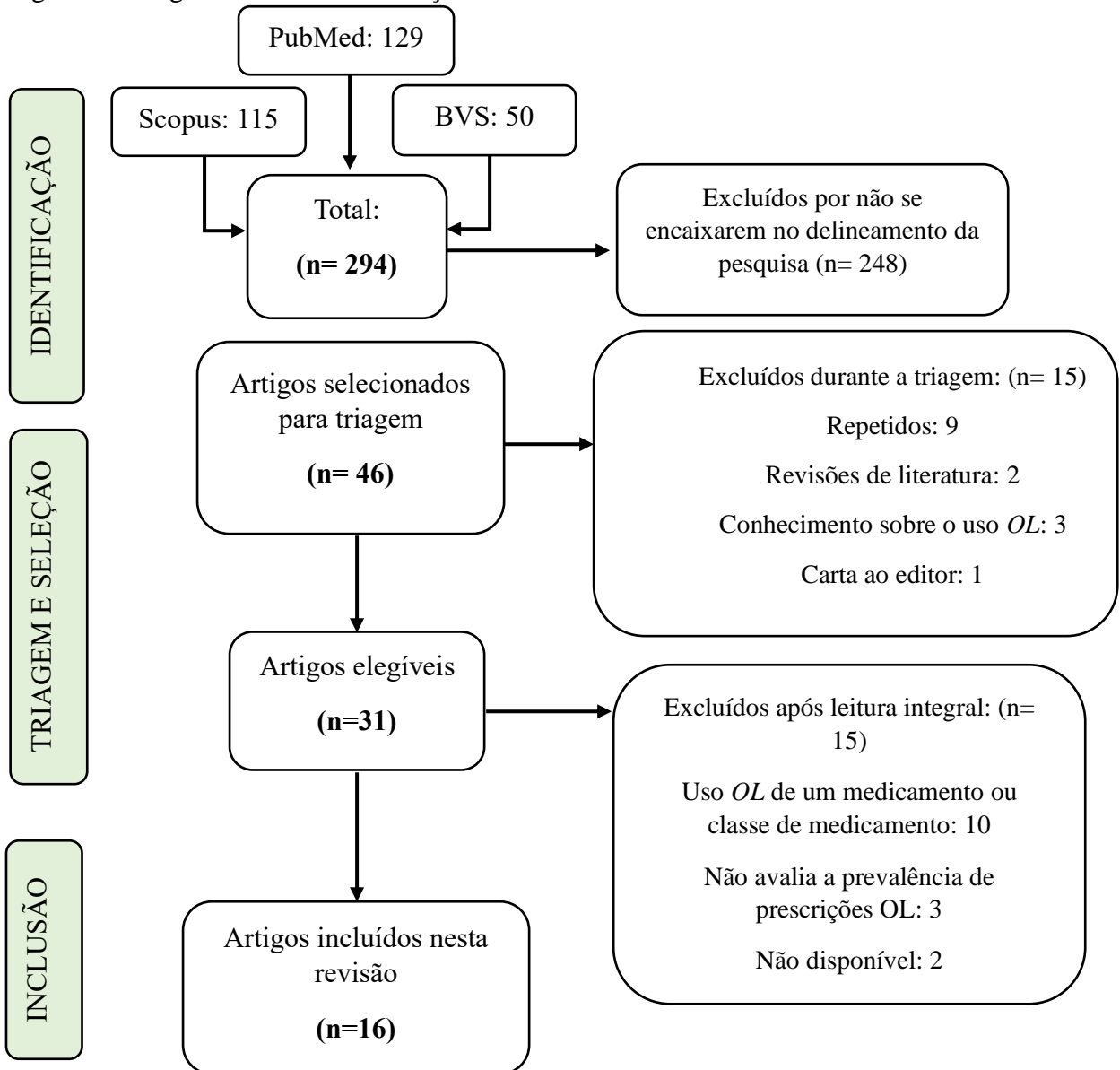
Como o objetivo deste trabalho é relatar a prevalência geral do uso *OL*, os estudos foram incluídos se descrevessem a prevalência de uso de várias classes de medicamentos em qualquer ambiente de saúde e excluídos se relatassem a prevalência de uso *OL* de apenas um único medicamento ou classe terapêutica, revisões de literatura também foram excluídas. Para inclusão dos artigos realizou-se a leitura dos resumos com o objetivo de refinar a amostra por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos que atenderam aos critérios estabelecidos, foram analisadas integralmente.

As variáveis do estudo incluíram ano de publicação, duração da coleta de dados, desenho do estudo, faixa etária de pacientes incluídos no estudo, cenário do estudo, localização geográfica do estudo, número total de prescrições, taxa de uso de medicamentos *OL* e a característica (idade, dose, indicação, frequência ou via de administração) do uso *OL*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a busca bibliográfica foram identificados 294 registros, destes, 248 não se encaixavam no delineamento da pesquisa, restando assim 46 estudos para triagem inicial. Após análise de títulos e resumos, foram considerados elegíveis para leitura íntegra 31 artigos, destes, 15 foram excluídos, 10 eram específicos para um único medicamento ou classe de terapêutica, 3 não avaliavam a incidência de prescrições *OL* e 2 não estavam disponíveis para acesso. Assim, 16 artigos foram incluídos nesta revisão por estarem dentro dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (Figura 1).

Figura 2 - Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.



A análise bibliométrica do estudo encontra-se na tabela 1. Pacientes pediátricos entre 0 e 18 anos foram incluídos em 10 estudos, enquanto 6 estudos incluíram apenas neonatos. No que diz respeito ao local da pesquisa dos 16 estudos incluídos, 15 foram realizados em ambiente hospitalar, sendo 5 destes em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e 1 estudo foi realizado em ambiente domiciliar. O tamanho amostral de cada estudo variou entre 41 e 7.528 participantes (M=1.010).

Tabela 1- Características metodológicas dos 16 estudos incluídos nesta revisão

Autor e ano da publicação	Tipo e duração do estudo	Amostra	Faixa etária	Local de estudo	País de origem	Taxa de prescrição <i>OL</i> (%)
Aamir et al., 2017	Observacional/12 meses	895	0 a 18 anos	Hospitalar (Clínica cirúrgica)	Paquistão	48,2
Casañ et al., 2017	Descritivo e retrospectivo/3 meses	41	RNs	Hospitalar (UTIN)	Espanha	41,4
Garcia-López et al., 2017	Observacional, descritivo e prospectivo/6 semanas	42	0 a 18 anos	Hospitalar (UTIP)	Espanha	53,9
Tefera, et al., 2017	Transversal prospectivo/4 meses	243	0 a 18 anos	Hospitalar	Etiópia	75,8
Aamir et al., 2018	Observacional prospectivo/12 meses	1.300	RNs	Hospitalar (UTIP)	Paquistão	52,14
Costa et al., 2018	Coorte prospectivo/12 meses	220	RNs	Hospitalar (UTIN)	Brasil	49,3
Dornelles et al., 2018	Observacional prospectivo/2 semanas	157	1 mês a 12 anos	Hospitalar (UTIP)	Brasil	45,0

Fonte: Autora, 2022.

Continuação Tabela 1- Características metodológicas dos 16 estudos incluídos nesta revisão.

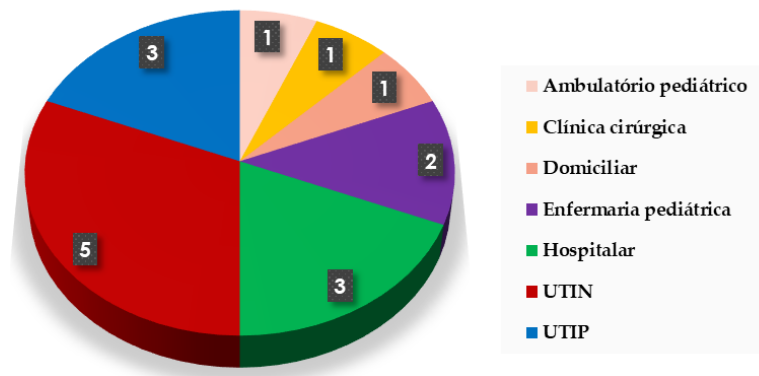
Autor e ano da publicação	Tipo e duração do estudo	Amostra	Faixa etária	Local de estudo	País de origem	Taxa de prescrição OL (%)
Lee et al., 2018	Retrospectivo/12 meses	2.779	0 a 18 anos	Hospitalar	Coreia do Sul	84,6
Alonso et al., 2019	Observacional prospectivo/6 meses	84	RNs	Hospitalar (UTIN)	Espanha	22,5
Landweh r et al., 2019	Transversal retrospectivo/1 mês	190	0 a 18 anos	Hospitalar (Enf. pediátrica)	Austrália	54,0
Kouti et al., 2019	Descritivo retrospectivo/3 meses	193	RNs	Hospitalar (UTIN)	Irã	38,1
Rajan et al., 2019	Observacional prospectivo/6 meses	300	0 a 17 anos	Hospitalar	Índia	35,79
Diel et al., 2020	Transversal/6 meses	7.528	0 a 12 anos	Domiciliar	Brasil	18,7
Tukayo et al., 2020	Transversal prospectivo/3 meses	200	1 mês a 14 anos	Hospitalar (Enf. pediátrica)	Indonésia	71,5
Sharif et al., 2020	Prospectivo/12 meses	1.589	0 a 18 anos	Hospitalar (amb. pediátrico)	Paquistão	71,8
Vieira et al., 2021	Coorte/24 meses	400	RNs prematuros	Hospitalar (UTIN)	Brasil	51,9

Fonte: Autora, 2022.

Conforme mostrado na Tabela 1, os estudos sobre o uso *OL* de medicamentos, estão concentrados em ambiente hospitalar, principalmente em UTIN ou Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) e enfermarias pediátricas, como mostrado no gráfico 1. Porém, há menos estudos realizados em nível ambulatorial, e embora a frequência desses usos seja menor

no nível ambulatorial, seu impacto pode ser relevante devido ao grande número de crianças atendidas nesse nível.

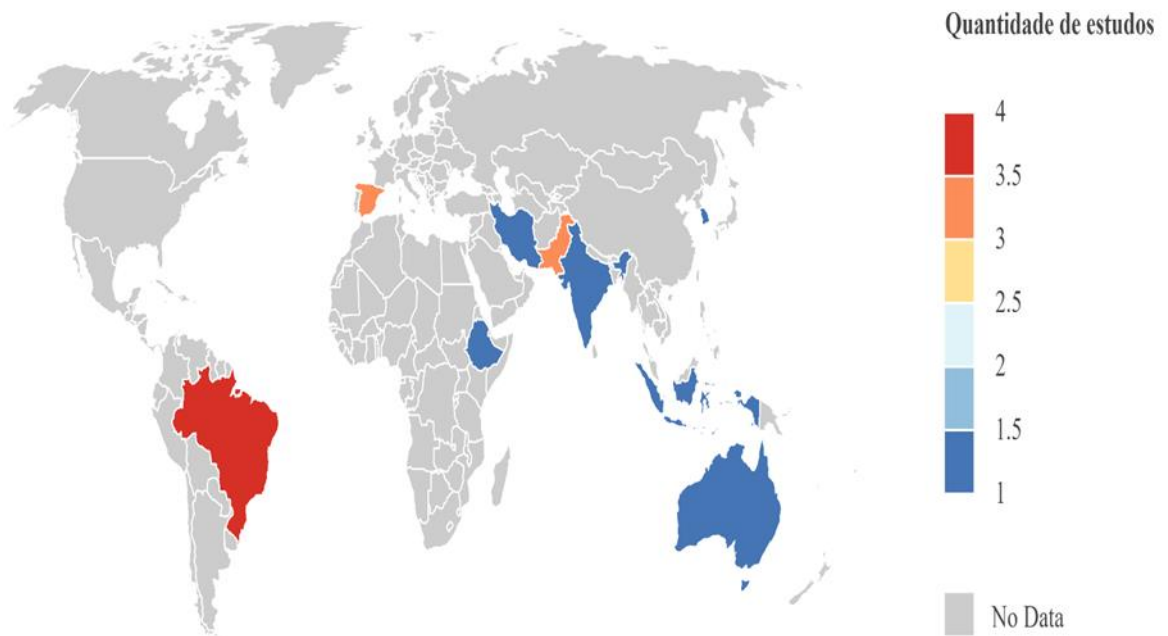
Gráfico 1 - Local de estudo



Fonte: Autora, 2022.

Quanto ao país de realização dos estudos, a maioria dos estudos foi realizada no Brasil ($n = 4$), seguido pela Espanha ($n = 3$) e Paquistão ($n = 3$), conforme mostrado no gráfico 2, em mapa.

Gráfico 2 - País de realização dos estudos

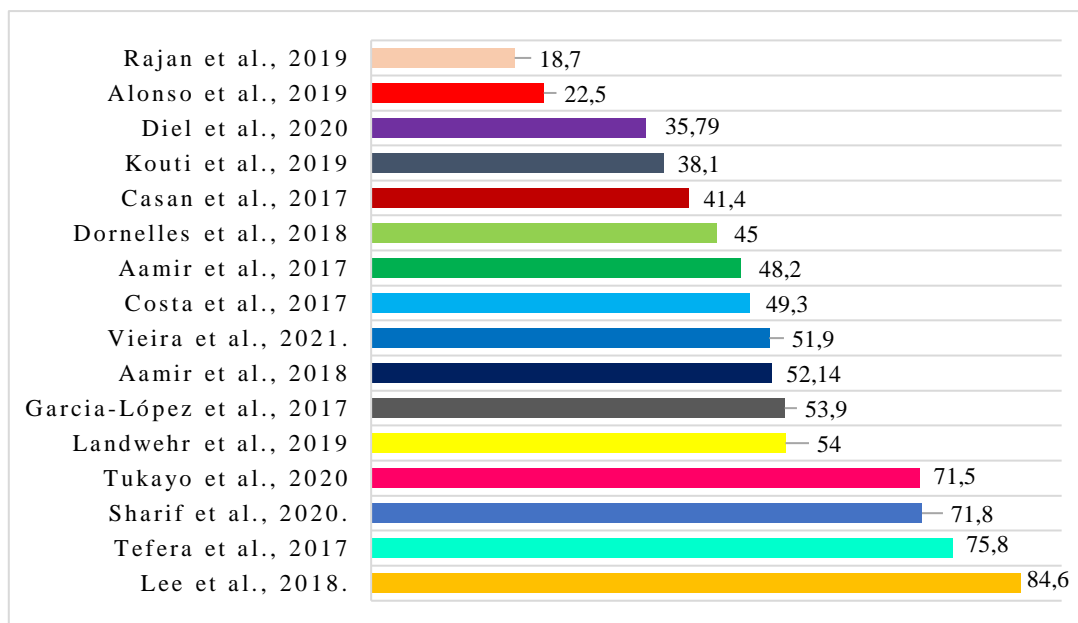


Fonte: Autora, 2022.

A taxa de prescrição de medicamentos *OL* variou entre 18,7% e 84,6%, ($M=47,68\%$), conforme mostrado na tabela 1, duas revisões sistemáticas recentes também demonstraram altas taxas de prescrição *OL*, variando entre 3,2% e 95% (ALLEN, 2018; ANDRADE, 2020). Essa variabilidade na taxa de uso de medicamentos *OL* entre os estudos,

como bem observado no gráfico 3, pode ser explicada devido as diferenças na metodologia empregada, na amostragem e composição da população estudada (faixa etária), na duração e local de estudo (hospitalar versus domiciliar, UTIP versus enfermaria), bem como os diferentes status de autorização de medicamentos em diferentes regiões.

Gráfico 3 - Taxa de prescrição *off label* (%)



Fonte: Autora, 2022.

Apesar da variação no período de duração dos estudos, assim como observado por Andrade e colaboradores (2020), essa variação aparentemente não interferiu na prevalência de prescrição *OL*, que permaneceu alta mesmo em estudos com períodos mais curtos e não teve diferença significativa se comparada com estudos com maior duração, como é o caso dos estudos de Dornelles et al., (2018) de apenas 2 semanas e de Garcia-López et al., (2017), de 6 semanas, que tiveram taxas 45% e 53,9%, respectivamente, comparados com o estudo de Vieira et al., (2021) com duração de 24 meses e taxa de prescrição *OL* de 51,9%.

Outro fator que pode ter contribuído com a variação nas taxas de prescrição *OL* é o país onde o estudo foi realizado, uma vez que um medicamento pode ser usado *OL* em um país e em outro ter o seu uso aprovado de acordo com as especificações daquela faixa etária, uma vez que foram utilizadas referências diferentes entre os estudos.

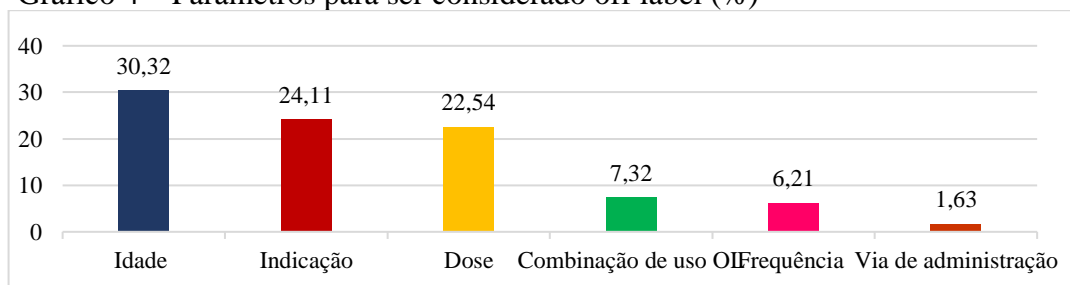
As fontes de informação consultadas foram o compendio eletrônico da ANVISA (DIEL,2020), a biblioteca do Ministério de Segurança de Alimentos e Medicamentos da Coréia (LEE, 2018), Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médico e/ou EMEA (CASAN, 2017; GARCIA-LÓPEZ, 2017 ALONSO, 2019), FDA através do banco de dados

Micromedex DrugDex (AAMIR; 2017 COSTA, 2018; AAMIR, 2018; DORNELLES, 2018; RAJAN, 2019; SHARIF, 2020; VIEIRA, 2021), British National Formulary for Children (BNFC) (TEFERA, 2017; RAJAN, 2019), Agência Nacional de Controle de Medicamentos e Alimentos da Indonésia (TUKAYO, 2020), The Lexicomp Manual de Dosagem Pediátrica e Neonatal, 22^a edição (KOUTI, 2019) e informações de produto de registro australiano disponibilizadas no site da Therapeutic goods administration (LANDWEHR, 2019).

Em um estudo de coorte prospectivo realizado em 2021, Costa e colaboradores, ao avaliarem comparativamente a prescrição *OL* e não licenciada em uma UTIN de acordo com a FDA e ANVISA, encontraram diferenças na classificação *OL* com base na idade autorizada de uso e indicações de prescrição, principalmente em antimicrobianos sistêmicos e medicamentos cardiovasculares. Rajan et al. (2019) avaliaram as prescrições utilizando duas bases de dados, Micromedex e BNFC, encontrando taxas de prescrições diferentes, 35,9% e 27,9%, respectivamente, demonstrando que não há uniformidade nas informações dos medicamentos, e que informações diferentes serão encontradas se usadas diferentes bases de dados.

Entre parâmetros que configuram a prescrição *OL*, a idade, diferente da que é aprovada e especificada nas informações do produto foi a mais frequente, como mostrado no gráfico 4, variando de 3,0% a 73,5%, conforme quadro 1, seguido pela de indicação e dose diferentes do preconizado pelas agências reguladoras, resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, com idade, dose e indicação sendo mais frequentes (ALLEN, 2018; MOULIS; DURRIEU; LAPEYRE-MESTRE, 2018, SHUIB, 2021). Em seu estudo Shuib et al. (2021) atribuem tais resultados ao fato de que menos ensaios clínicos foram feitos na população pediátrica.

Gráfico 4 – Parâmetros para ser considerado off label (%)



Fonte: Autora, 2022.

Dessa forma os resultados da alta prevalência do uso *OL* pelo motivo de idade são justificáveis, uma vez que a maioria dos medicamentos é desenvolvido para uso em adultos, e os ensaios clínicos raramente incluem a população pediátrica.

Quadro 1- Prevalência e categorias de uso *off label* em pediatria.

Autor	Idade (%)	Indicação Terapêutica (%)	Via de administração (%)	Dose (%)	Freq. de administração (%)	Combinação de uso OL (%)
Aamir et al., 2017	3,0	38,7	-	34,8	-	23,4
Casañ, et al., 2017	42,5	0,9	-	31,0	16,8	8,98
Garcia-López et al., 2017	31,2	55,7	1,1	12,0	-	-
Tefera et al., 2017	-	30,1	-	-	23,5	43,0
Aamir et al., 2018	10,79	13,68	-	61,29	-	14,24
Costa et al., 2018	12,3	8,0	5,9	19,0	19,7	-
Dornelles et al., 2018	11,9	5,6	-	7,6	2,8	15,8
Lee et al., 2018.	73,5	11,7	0,7	-	-	3,6
Alonso et al., 2019	55,1	41,7	0,8	2,4	-	-
Landwehr et al., 2019	40,4	59,3	6,2	31,0	-	-
Kouti et al., 2019	5,3	11,9	1,5	44,8	36,5	-
Rajan et al., 2019	48,52	47,59	7,93	5,52	-	-
Diel et al., 2020	18,7	-	-	-	-	-
Tukayo et al., 2020	46,7	57,7	0	-	-	41,3
Sharif et al., 2020.	40,2	20,7	-	27,5	-	24,5
Vieira et al., 2021	51,9	-	-	-	-	-

Fonte: Autora, 2022.

*Combinação de uso *OL*: utilização de um medicamento em mais de uma categoria *OL*; -: não descreveu essa categoria no estudo.

Alonso et al. (2019) relataram que em seu estudo o uso *OL* com base na idade, só foi considerado se na bula do medicamento especificasse que o uso do medicamento era contraindicado em Recém Nascidos (RNs) ou houvesse especificação de uso por faixa etária e

não incluisse a faixa etária neonatal, no caso da bula se referir à “uso pediátrico,” o uso em RNs foi considerado como autorizado.

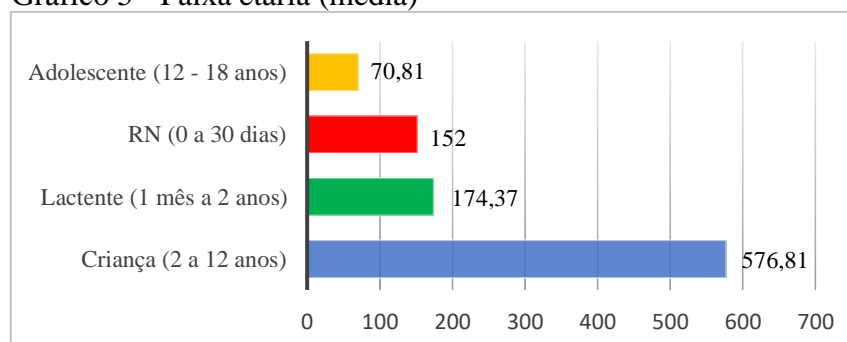
Essa especificação de uso pediátrico sem definição de faixa etária específica é muito comum, a grande maioria dos medicamentos vêm descrito “uso adulto e pediátrico,” levando ao questionamento sobre a partir de qual idade determinado medicamento poderá ser usado em segurança para uma faixa etária específica e isso pode ser interpretado erroneamente que o medicamento pode ser prescrito tanto para adultos e crianças pequenas, como no caso de menores de 2 anos, principalmente RNs que tem seu sistema biológico imaturo.

De acordo com Diel, et al. (2020), a prescrição e o uso *OL* de um medicamento segundo a idade pode ser decorrente do desconhecimento dos potenciais riscos associados a ele, mas pode também ser decorrente da indisponibilidade de medicamento aprovado para uso na faixa etária em questão ou até mesmo de problemas com as bulas aprovadas, ou ainda da divergência entre bases de dados utilizadas como referências.

No geral, crianças de 2 a 12 anos foram o grupo mais exposto à prescrição *OL*, enquanto os adolescentes (12 a 18 anos) foram o grupo menos exposto, com um total de 9.229 e 1.133 pacientes, respectivamente. Porém a faixa etária de 0 a 2 anos, neonatos e lactentes, tiveram um número bem expressivo de exposição a medicamentos *OL*, 5.306 pacientes no total, podendo ser considerada a faixa pediátrica que mais utilizou medicamentos *OL*, visto que essa faixa etária engloba um período de duração menor, de 0 à 2 anos, ou seja, um período menor, se comparada aos demais.

Logo, os resultados mostram que populações mais jovens são mais propensas a receberem prescrições *OL*, como mostrado no gráfico 5, esse resultado é compatível com o resultado encontrado por Allen e colaboradores (2018), que relata uma associação significativa entre a idade e a frequência de prescrição de medicamento *OL*, e a probabilidade de receber uma prescrição *OL* é reduzida em 3% para cada ano de aumento da idade, sendo a probabilidade com menos de um ano de idade de 51% (ALLEN,2018).

Gráfico 5 - Faixa etária (média)



Fonte: Autora, 2022.

O uso *OL* pela categoria de indicação terapêutica diferente do que consta na bula foi a segunda categoria mais prevalente, porém essa prática requerer certa atenção, pois a farmacoterapia infantil é mais complexa, muitas vezes tornando as evidências para determinado tratamento insuficientes para garantir os riscos e benefícios a que o paciente está exposto. É necessário estar ciente que o medicamento não foi desenvolvido para tal indicação e os estudos pré-clínicos e clínicos foram realizados baseados nos mecanismos de outra patologia, e nem sempre vai se obter êxito com esse uso, ou na pior das hipóteses esse uso pode gerar danos ao paciente. E o fato de ser utilizado em uma população, geralmente, excluída dos estudos clínicos agrava ainda mais o problema.

Quanto ao uso *OL* de medicamentos pela categoria da dose diferente da aprovada, é confuso e pode ocasionar riscos indesejáveis, devendo ser calculadas com base no peso, idade ou área de superfície corporal da criança. O ajuste de dose quando necessário é realizado pelos prescritores, e ocorre, geralmente, devido à variação do tamanho dos pacientes, levando a uma prescrição diferente da que consta em bula.

As doses, no geral extrapolam dados de estudos realizados com a população adulta, porém podem ser inadequadas e levar a uma eficácia deficiente ou a efeitos adversos (LANDWEHR, 2019), sendo necessária a adaptação de doses administradas em adultos. Aamir et al. (2017), Landwehr et al. (2019) e Tukayo et al. (2020), constataram que os medicamentos foram utilizados em subdose ou superdose, sendo que superdoses ocorreram quase duas vezes mais que subdose (LANDWEHR,2019), resultados semelhantes foram encontrados por Gonçalves e Heineck (2016), onde o uso *OL* relacionado à dose, foi mais prevalente a superdose do que a subdose, (93,3% vs. 6,7%), porém Andrade e colaboradores (2020), mostraram resultados diferentes, com subdose mais prevalente que superdoses, (26,5% vs 19,5%).

Logo os cálculos de dose devem ser os mais minuciosos possíveis, uma vez que subdoses podem não alcançar o resultado desejado da terapia e uma dose excessiva poderá gerar um risco maior de toxicidade.

Os medicamentos foram classificados de acordo com o sistema de classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) preconizado pela OMS, utilizada internacionalmente com o objetivo de relacionar as substâncias de acordo com suas classes terapêuticas, e foi a classificação utilizada pela maioria dos estudos, exceto por Diel et al., (2020). Para o presente estudo, foram utilizadas as classificações de medicamentos relativas aos 1º e 5º níveis, grupo anatômico e químico, respectivamente, para descrever as classes terapêuticas e os medicamentos mais utilizados. As classes terapêuticas e os dez medicamentos mais prescritos estão apresentados no quadro 2, bem como as categorias do uso *OL*.

Quadro 2. Medicamentos segundo classe terapêutica mais prescritos *off label*.

ATC	Classe Terapêutica	% das prescrições por Classe Terapêutica	Fármacos mais prescritos	% das prescrições	Categorias do uso <i>OL</i>
J	Anti-infecciosos para uso sistêmico	58,5	Gentamicina	12,28	Dose, indicação, frequência de administração
			Cefotaxima	9,37	Dose, indicação, frequência de administração
			Ampicilina	7,95	Dose, indicação, frequência de administração
			Cefixima	7,6	Idade, dose, frequência de administração
N	Sistema nervoso	38,8	Paracetamol	8,47	Dose e idade
			Fentanil	5,39	Idade
A	Trato alimentar e metabolismo	36,7	Ranitidina	14,26	Idade, dose, indicação
			Ondasetrona	14,22	Idade, dose, indicação
C	Sistema cardiovascular	21,5	Dopamina	7,73	Indicação
R	Sistema respiratório	13,5	Salbutamol	8,10	Dose, indicação, frequência de administração

Fonte: Autora, 2022.

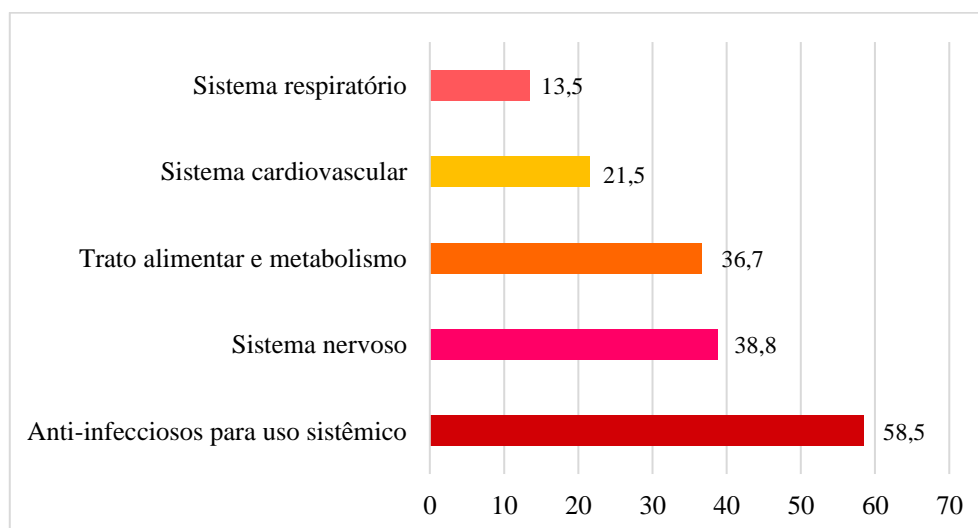
Em nosso estudo, a classe terapêutica com mais prescrições *OL* foi a classe dos anti-infecciosos para uso sistêmico, como mostrado no gráfico 6, principalmente em relação a dose, indicação e frequência de administração. Foram prescritos principalmente em UTINs. Este achado é coerente com os diagnósticos mais prevalentes relatados nos estudos como sepse/sepse neonatal, prematuridade, Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda (SRDA) e Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC). Apesar de ser uma prática comum na pediatria e na maioria das vezes justificada, a prescrição *OL* de antibióticos requer atenção e cuidados redobrados, uma vez que pode trazer serias implicações como o aumento da resistência antimicrobiana, além de outras complicações durante o uso pelo paciente.

Em uma coorte realizada em enfermaria geral de pediatria de um hospital de ensino, com população na faixa etária de 0 a 14 anos, Andrade e colaboradores (2017) observaram que pacientes que fizeram uso de antibióticos sistêmicos tiveram 2,75 vezes mais chance de desenvolver RAM do que aqueles que não utilizaram. O estudo de Palmaro et al. (2015)

mostrou um uma alta taxa de RAM relacionada ao uso de antibióticos, 41,2 %, sendo as mais frequentes febre, diarreia e eritema, embora nenhuma RAM tenha sido considerada grave.

Logo, a prescrição dessa classe terapêutica deve ser realizada visando evitar danos ao paciente e a toda a comunidade em geral, evitando além das RAMs, o aumento da resistência antimicrobiana, considerado um problema grave de saúde pública que em grande parte dos casos é resultante da utilização indiscriminada e errada dos antibióticos (ANDRADE, 2017).

Gráfico 6 - Prescrições por classe terapêutica (%)



Fonte: Autora, 2022.

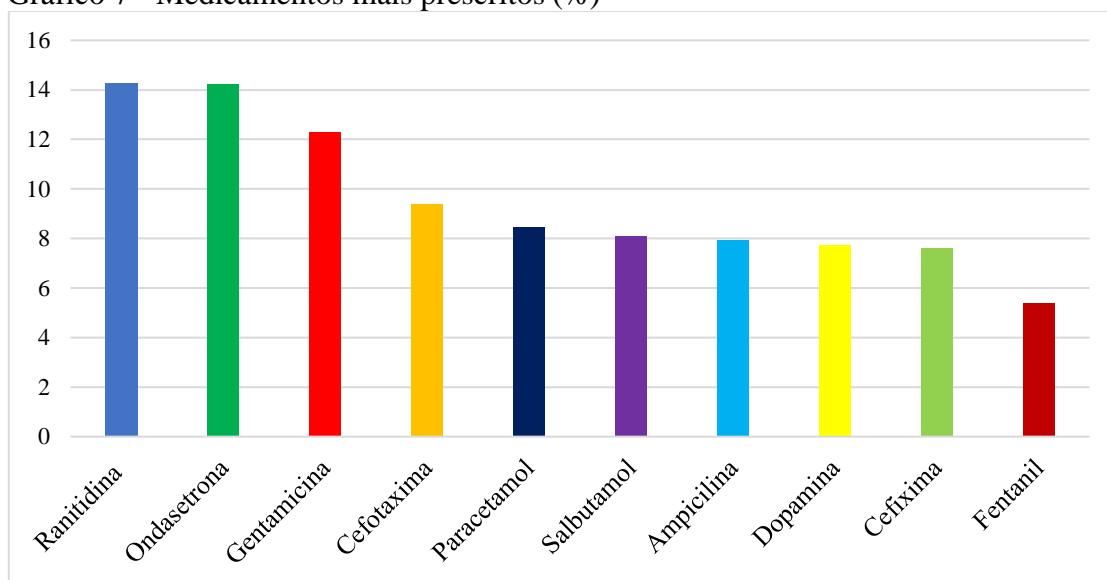
O risco de desenvolver RAM se agrava em pacientes com o uso *OL* de antibióticos, pois estudos mostram que o uso *OL* é também um fator predisponente para RAM (PRATICO, 2018). Um estudo multicêntrico prospectivo em UTIP e UTIN, com 5.060 pacientes, ao avaliar a ocorrência de RAM associada ao uso *OL* de medicamentos, demonstrou que de 90 suspeitas de RAM encontradas, 36,7% corresponderam ao uso *OL* de medicamentos (PRATICO, 2018). Dessa forma, entende-se que, pacientes em tratamento com antibióticos *OL* terão um risco maior de desenvolver RAM.

Apesar de dados mostrarem associação de RAM ao uso *OL*, apenas 2 estudos avaliaram a ocorrência de RAMs relacionada ao uso *OL*. Diarreia, vômito, erupções cutâneas, tromboflebite, anemia, hematocitopenia, anormalidades na função hepática, febre, arritmias e hipotensão foram as RAMs relatadas. Enquanto um estudo associou a ocorrência de RAM ao uso *OL* (LEE et al., 2018), no outro estudo (RAJAN, 2019), verificou-se que a ocorrência de RAMs não estava associada ao uso *OL*, sendo a ocorrência associada à medicamentos

aprovados para uso ou *on label*. Este fato é preocupante, visto que as RAMs são um importante problema de saúde pública, se faz necessário avaliar sua ocorrência.

Os resultados mostraram que os dez medicamentos mais prescritos *OL* para pediatria são medicamentos amplamente usados na prática clínica para essa população, sendo inclusive recomendados pela OMS como medicamentos essenciais para crianças. Ranitidina, ondasetrona e gentamicina foram os medicamentos mais prescritos (gráfico 7).

Gráfico 7 - Medicamentos mais prescritos (%)



Fonte: Autora, 2022.

Alguns desses medicamentos já possuem protocolos de uso estabelecidos, como é o caso da gentamicina, anti-infeccioso mais prescrito *OL* e terceiro medicamento mais prescrito *OL* no geral (gráfico 7), prescrito *OL* em relação à dose, indicação terapêutica e frequência de administração (AAMIR, 2017; CASAN, 2017; AAMIR, 2018; DORNELLES, 2018; COSTA, 2018; KOUTI, 2019; LANDWEHR, 2019; TUKAYO, 2020; VIEIRA, 2021).

Três estudos (LANDWEHR, 2019; CASAN, 2017; VIEIRA, 2021), sendo dois destes realizados UTIN, relataram que o motivo do uso *OL* da gentamicina foi a frequência de administração, enquanto um relatou o uso de dose única diária, os outros dois relataram a administração em intervalos diferentes, de acordo com a idade gestacional e peso do paciente, em dose única diária em RNs, a cada 36 horas para pacientes prematuros entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, e a cada 48 horas para pacientes muito prematuros (<32 semanas).

Em doses usuais, de acordo com as especificações do produto, encontradas na base de dados Micromedex e no bulário da ANVISA, o intervalo de administração da gentamicina é de 8 horas, ou seja, em doses múltiplas diárias, porém a administração de dose única diária de

gentamicina é uma recomendação da OMS (2013), além disso esse esquema posológico tem sido descrito há mais de 15 anos, com alguns estudos constatando que a nefrotoxicidade e a ototoxicidade ocorrem em menor frequência com a administração uma vez ao dia (CONTOPOULOS-IOANNIDIS, 2004; BEST, 2011; RAO, 2016), sendo assim esse esquema é o mais adequado, principalmente em RNs prematuros por possuírem uma baixa taxa de filtração glomerular (TFG) e depuração mais lenta de medicamentos, e por isso requerem intervalos de dosagem estendidos, até 48 horas, sendo este esquema posológico preferível por demonstrar melhora da eficácia clínica (FUNCHS, 2014).

Em geral, a terapia com gentamicina deve ser individualizada, dados baseados na farmacocinética e farmacodinâmica da população adulta demonstram uma dose inicial de 7 mg/kg/24 h é recomendada para crianças de 1 mês a 18 anos (CRCEK, 2019), para RNs, a depender do peso e da idade gestacional, é recomendado de 4 a 5 mg/kg de peso corporal em intervalos de dosagem prolongados (36 a 48 h) para pacientes prematuros (IG <37 semanas) e para pacientes com muito baixo peso ao nascer (MEDELLÍN-GARIBAY, 2015; CRCEK, 2019).

Apesar da crescente evidência a favor da dose única diária comparada ao uso em múltiplas doses, ambos os regimes de dosagem ainda estão sendo usados. Dessa forma, nota-se que o uso *OL* da gentamicina com relação a frequência de administração está de acordo com os protocolos, sendo o protocolo utilizado por cada estudo o responsável por tal variação.

Cefotaxima e ampicilina foram os anti-infecciosos mais prescritos *OL* no estudo de Aamir e colaboradores (2018) realizado em uma UTIN, porém dados mostram que a combinação Ampicilina/Gentamicina foi mais eficaz comparada à ampicilina/cefotaxima em RNs para tratar doenças infecciosas, por abranger os microrganismos mais comuns, como *Escherichia coli* e Estreptococo beta hemolítico do grupo B, predominantes nesta faixa etária (GARCIA-HENA, 2021).

De acordo com Casan et al., (2017) e Vieira et al., (2021), embora a ampicilina seja aprovada apenas a partir de 1 ano de idade, o uso *OL* em seu estudo foi baseado em protocolos clínicos pediátricos que recomendam seu uso em neonatos, tanto para fins profiláticos quanto terapêuticos (VIEIRA, 2021).

Segundo Tukayo, et al. (2020), a cefotaxima foi prescrita na ausência de qualquer indicação de sua necessidade para muitos casos gastrointestinais agudos embora não houvesse indicação registrada para gastroenterite aguda, e sem coleta microbiológica para verificar qualquer envolvimento bacteriano (TUKAYO, 2020), pois os casos são em grande parte

provocados por agentes virais, sendo então na grande maioria das vezes desnecessário o tratamento com antibióticos em casos de diarreia aguda.

Em caso de gastroenterite bacteriana os patógenos frequentemente associados a essa doença são a *Escherichia coli*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae* e a *Yersinia enterocolitica*, sendo a *Shigella* spp o enteropatógeno isolado com maior frequência em todo o mundo (OMS, 2005), com uma maior incidência nos países em desenvolvimento (GOUVEIA, 2020). Se possível, deve ser coletada amostra de fezes para realização de coprocultura e antibiograma (SBP, 2017), em casos em que não há comprovação laboratorial, prevalece a hipótese de infecção por *Shigella* (SBP, 2017).

Por outro lado, entre as indicações terapêuticas para uso de cefotaxima são para tratamento de infecções causadas por espécies de *Klebsiella*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* e *Haemophilus* e espécies de *Pseudomonas*, usada principalmente para infecções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia), infecções geniturinárias, bacteremia/sepsis, infecções da pele e da estrutura da pele, infecções intra-abdominais, infecções ósseas e/ou articulares e infecções do sistema nervoso central (GOUVEIA, 2020).

Nos casos em que for necessário tratamento com antibióticos para gastroenterite aguda, as recomendações da OMS (2005) e adotadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (2017), são que a antibioticoterapia deve ser realizada com ciprofloxacino (primeira escolha), ceftriaxona ou azitromicina. Outra opção recomendada pela SBP é a cefotaxima, 100mg/kg dividida em quatro doses (SBP, 2017). Diferentemente da OMS e da SBP, as Sociedades Europeias de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição e de Doenças Infecciosas Pediátricas indicam a azitromicina como primeira escolha para diarreia aguda, porém a escolha do antibiótico deve ser baseada no padrão de resistência local (GUARINO, 2014).

Sendo assim, de acordo com o que foi exposto, apesar da recomendação de uso pela SBP, a indicação de cefotaxima seria inadequada para tratamento de gastroenterite aguda, pois não abrange os principais patógenos responsáveis por essa condição clínica, principalmente *Shigella*.

A terapia antimicrobiana deve ser escolhida de forma apropriada, com a escolha correta do antimicrobiano ou combinação deles, para a condição clínica adequada, na dosagem, frequência de administração e duração do tratamento apropriados. O aumento da resistência antimicrobiana é um grave problema de saúde pública que em grande parte dos casos resulta da utilização inadequada de antibacterianos (ANDRADE, 2017), podendo também gerar gastos

desnecessários com custos com a hospitalização, pelo maior tempo de internação, pela não resolução da situação clínica ou pela intercorrência de eventos adversos, como intoxicação ou reações de hipersensibilidade (ANDRADE, 2017).

A classe terapêutica de medicamentos para o sistema nervoso, segunda classe mais prescrita, com os medicamentos fentanil e paracetamol como os mais prescritos, prescritos *OL* pelos motivos de idade e indicação diferentes das aprovadas para uso. Fentanil, medicamento de alta vigilância, principal medicamento *OL* prescrito em relação à idade nos estudos de Costa et al. (2018) e Alonso et al. (2019), ambos realizados em UTIN, resultado similar foi encontrado por Koszma e colaboradores (2021), que descrevem que a frequência do uso de fentanil provavelmente se deve ao procedimento de intubação ao qual os RNs foram submetidos.

Está entre os opióides mais prescritos em UTIN, porém a apresentação injetável está disponível apenas para uso pediátrico a partir de 2 anos, é utilizado em cuidados neonatais para dor aguda moderada a intensa e durante a ventilação mecânica para analgesia em pacientes pediátricos (PANSINI, 2021). No entanto, o fato de um analgésico opioide estar entre os medicamentos *OL* mais prescritos para neonatos é preocupante, tendo em vista que por se tratar de um medicamento de alta vigilância, se administrados incorretamente aumenta os riscos de danos significativos ao paciente, inclusive o mesmo foi retirado da lista de medicamentos essenciais para crianças da OMS, atualizada em 2021 (WHO, 2021).

Seus efeitos adversos estão relacionados à dose e às concentrações (ZIESENITZ, 2017), sendo a depressão respiratória o efeito adverso mais relevante. Outros efeitos adversos incluem sedação, náusea, vômito, constipação, prurido, dependência física, bradicardia e rigidez do músculo esquelético. (ZIESENITZ, 2017).

Uma alternativa ao uso intravenoso, seria o uso de fentanil intranasal, pois o mesmo apresenta boa absorção pela mucosa nasal devido a sua alta lipofilicidade e baixo peso molecular, e já foi demonstrado que quando administrado por via intranasal proporciona analgesia eficaz em crianças com dor moderada a intensa (PANSINI, 2021). Além de ser uma via de administração mais confortável para a população pediátrica, pois não há necessidade de acesso venoso, permite uma rápida absorção através mucosa nasal diretamente para a circulação sistêmica, evitando o metabolismo de primeira passagem e, conseqüentemente, os efeitos adversos provocados por esse fármaco (FANTACCI, 2018).

O paracetamol, analgésico não opioide, de ação central, é utilizado no tratamento da dor leve a moderada. É amplamente utilizado em lactentes e crianças para tratar febre e/ou dor (MARZUILLO, 2014; MARTINO, CHIARUGI, 2015), enquanto que em bebês muito

prematuros também pode ser administrado para o manejo da persistência do canal arterial (MARTINO, CHIARUGI, 2015).

Utilizado *OL* pela categoria idade e dose (LANDWEHR, 2019; TUKAYO, 2020, DIEL, 2020), o paracetamol é amplamente utilizado por via oral em crianças, podendo ser administrado por via intravenosa ou por via retal, quando há dificuldade de administração por outra via (MORIARTY, CARROLL, 2016), sendo preferível a administração intravenosa no manejo da dor intensa, por seu início de ação mais rápido e resulta em farmacocinética mais previsível do que as formulações orais ou retal (MARZUILLO, 2014).

Para o paracetamol, a OMS recomenda a dose com base no peso, na faixa de 10 a 15 mg/kg, com uma dose diária máxima de 60 mg/kg, para neonatos, lactantes e crianças. No estudo de Landwehr e colaboradores (2019) foi frequentemente prescrito em doses acima da dose de 15 mg/kg especificada pelo fabricante, o que pode contribuir com eventos adversos, como a hepatotoxicidade causada pelo metabólito *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), provocada por extrapolações de doses do medicamento, porém, respeitando-se as doses terapêuticas seu uso é considerado seguro (MARZUILLO, 2014). Foi utilizado *oL* principalmente em crianças de 2 a 5 anos, no estudo de (DIEL, 2020).

A terceira classe terapêutica mais prescrita, foi a classe dos medicamentos para o trato alimentar e metabolismo, com a ranitidina como fármaco *OL* mais prescrito neste estudo, *OL* quanto à idade e indicação, porque não havia idade específica para uso parenteral em crianças (TUKAYO et al., 2020; VIEIRA et al., 2021), e também foi prescrita para indicação terapêutica diferente da aprovação (GARCIA-LOPEZ, 2017; TUKAYO, 2020), porém os estudos não relataram qual a indicação *OL* para o uso da ranitidina, dificultando assim uma discussão sobre esse uso.

Antagonista do receptor histamínico H₂, a ranitidina age inibindo a secreção ácida, através do bloqueio competitivo e reversível dos receptores H₂ das células parietais, é utilizada como profilaxia ou terapia em casos de esofagite, úlceras de estresse e doença do refluxo gastroesofágico em crianças (SBP, 2017), mas sua segurança e eficácia não estão bem estabelecidas em RNs (ROMAINE, 2016; VIEIRA, 2021).

O uso de antagonistas do receptor H₂ é limitado por vários fatores, como a diminuição do ácido gástrico e a hipocloridria que podem favorecer a colonização bacteriana gástrica, ocasionando um risco aumentado de determinadas infecções, como pneumonia adquirida na comunidade, infecções entéricas e *Clostridium difficile*, além dos efeitos colaterais que incluem dor abdominal, diarreia, dor de cabeça, sonolência e tontura (JACOBSON, 2021).

Recente estudo mostrou associação entre uso de bloqueadores H2 e enterocolite necrosante (ZVIZDIC, 2021), porém um outro estudo, realizado no Brasil por Santana e colaboradores (2017), não demonstrou associação significativa entre o uso de ranitidina e enterocolite necrosante, porém os RNs que receberam ranitidina foram mais propensos a infecção hospitalar, sepse e pneumonia, além da taxa de mortalidade e o tempo de hospitalização também terem sido significativamente maiores em neonatos que receberam ranitidina (ROMAINE, 2016; SANTANA, 2017). Considerando os problemas de segurança relatados, a ranitidina deve ser prescrita com cautela, principalmente em pacientes RNs.

A ondansetrona, pertencente também a classe terapêutica dos medicamentos para o trato alimentar e metabolismo. Indicada para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças com idade 2 a 12 anos ou para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia emetogênica em crianças com 4 anos ou mais, foi prescrita 100% *OL* no estudo de Tukayo et al., (2020) pois nenhuma das crianças do estudo estava em quimioterapia, enquanto no estudo de Landwehr et al., (2019) foi classificada *OL* pois a dose foi calculada com base em 0,1mg/kg, em vez de 5mg/m² conforme as especificações do produto.

O Sistema cardiovascular foi a quarta classe terapêutica mais prescrita, com a dopamina, como medicamento mais prescrito. Foi incluída no estudo de Lee et al., (2018) como *OL*, por que apesar de ser usada na população pediátrica há mais de 40 anos, de acordo com informações sobre medicamentos fornecidas pelo Korea MFDS, FDA e EMEA, sua segurança e eficácia na população pediátrica não foram investigadas (LEE, 2018), Carvalho et al., 2012, relatam o mesmo motivo pra dopamina ter sido classificada como *OL*.

No estudo de Garcia-López et al., (2017), foi utilizada em 92,3% *OL* pelo motivo de indicação, porém os autores não relataram para qual indicação a mesma foi utilizada, dificultando assim uma possível discussão sobre o uso, no entanto a dopamina é utilizada em protocolos de manejo de choque no RN (CARVALHO, 2012).

O Sistema respiratório teve 13,5% das prescrições *OL* por classe terapêutica, com o salbutamol como representante da classe em nosso estudo. Rajan et al., (2019) relataram que o salbutamol foi classificado como *OL* por ter sido utilizado em crianças menores de 2 anos, enquanto sua indicação é para maiores de 2 anos. Dornelles et al., (2018) não especificou, mas salbutamol foi o fármaco *OL* mais prescrito quanto à idade no período de inverno. Apesar de ter uma alta taxa de prescrição, 84,6%, no estudo de Landwehr et al., (2019), os autores não especificaram as situações que levaram o salbutamol ser considerado *OL* em seu estudo, assim como Diel et al., (2020) e Sharif et al., (2020).

As recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) diferem das recomendações da bula do salbutamol spray. As diretrizes indicam o uso em crianças acima de 5 anos e com doses superiores às indicadas pelo fabricante, mesmo com possíveis limitações ao uso correto do aparelho nessa faixa etária.

Um estudo realizado no Brasil, apontou que o salbutamol foi prescrito *OL* em 100% das prescrições, *OL* para faixa etária inferior à recomendada em 50,9% das prescrições e para uso em doses superiores às recomendadas na bula em 49,1% casos (GONÇALVES; HEINECK, 2016). O uso de salbutamol, um agonista beta-adrenérgico, em altas doses está associado a tremores, agitação, hipocalcemia e arritmias cardíacas (GONÇALVES; HEINECK, 2016). Há evidências de que o tratamento com salbutamol muda a regulação autonômica cardiovascular para um novo nível, caracterizado por uma maior resposta simpática e leve tolerância aos receptores β_2 (GONÇALVES; HEINECK, 2016). Com base nessas evidências, o abuso de salbutamol ocasionar graves danos à saúde se utilizado de forma inadequada.

Os estudos forneceram uma perspectiva geral da prescrição *OL* de medicamentos em pediatria, mostrando que a situação varia de país para país, devido a diferenças no processo de autorização de medicamentos e na prática clínica. Portanto, embora os resultados não sejam diretamente comparáveis, eles fornecem uma ideia geral sobre o assunto em questão. Os resultados demonstram heterogeneidade nas fontes utilizadas pelos estudos, evidenciando diferenças significativas na utilização de medicamentos na prática clínica pediátrica entre os países de realização dos estudos.

Essa heterogeneidade se mostra mais evidente em estudos como o de Rajan et al., (2019), que ao comparar as mesmas informações entre as bases de dados BNFC e Micromedex, encontrou resultados diferentes. Conforme os dados da Micromedex, a prescrição *OL* foi de 35,79%, pela base BNFC a taxa foi de 27,9%. As maiores prescrições *OL* foram para os Sistemas Respiratório e Alimentar, segundo a Micromedex, enquanto pela base BNFC as foram maiores para o Sistema Alimentar e Anti-infecciosos. Essa heterogeneidade nas informações entre as bases de dados, pode trazer problemas até no mesmo país, se forem utilizadas bases diferentes que forneçam dados desiguais, dificultando, por exemplo, a criação de protocolos para a prática clínica.

Nossos resultados revelaram que a prevalência da prescrição *OL* em pacientes pediátricos hospitalizados é consideravelmente alta, se comparadas com prescrições aprovadas, particularmente para anti-infecciosos de uso sistêmico. Os resultados mostraram também que entre os motivos para o uso *OL* idade, indicação e dose, são prevalentes, sendo que em relação a dose, superdoses foram mais prevalentes que subdose.

Esse uso fora dos padrões pode ocasionar agravos à saúde do paciente, por exemplo, esse uso exacerbado de anti-infecciosos junto a doses inadequadas pode promover resistência microbiana, considerado grave problema de saúde pública, dessa forma é necessário cautela ao prescrever essa classe de medicamentos a fim de minimizar possíveis agravos a saúde. Pode também minimizar ou potencializar os efeitos dos medicamentos nessa população tão vulnerável que é a população pediátrica.

Porém a ausência de padronização contribui para confusão na prescrição de todas as classes de medicamentos e aumenta potencialmente os erros de prescrição, podendo interferir diretamente na segurança do paciente, principalmente em crianças com menor idade e sistemas fisiológicos menos desenvolvidos, como os RNs.

Ressalta-se ainda, que, apesar do uso *OL* ser uma questão complexa e não seja necessariamente, inapropriado ou incorreto, a alta frequência pode predispor o aparecimento de RAMs. Os resultados também enfatizam a necessidade de notificação e interesse em conhecer o padrão das RAMs, visto que é documentado na literatura que o uso *OL* é um preditor para a ocorrência de RAM e os estudos demonstraram pouco interesse sobre o assunto.

A maioria dos estudos, não especificou como o uso *OL* ocorreu, deixando a desejar muitas informações. É importante ressaltar que, essa falta de informações especificando as situações onde o uso *OL* ocorreu, impossibilita o conhecimento sobre o uso *OL*, dificultando a construção de protocolos e evidências de qualidade, se faz necessário a produção de literaturas, que detalhem as práticas do uso *OL* e que possam trazer informações sobre o perfil de segurança e eficácia do uso *OL*, melhorando não só a qualidade do atendimento as crianças e adolescentes, mas servindo também como um sistema de informações baseado em evidências e que possa ser uniformizado para diminuir a heterogeneidade mostrada nos estudos.

Apesar das peculiaridades de cada país, é importante que a utilização de medicamentos seja baseada em evidências científicas de qualidade que favoreçam o uso baseado em eficácia e segurança para o paciente e incitem a atualização dessas informações em protocolos clínicos e que possam ser utilizados internacionalmente, embora entende-se que em alguns casos, como no uso de antimicrobianos, a resistência bacteriana local deve ser levada em consideração.

A variabilidade entre os estudos nos padrões de uso dos medicamentos sugere a falta de uma base científica com evidências adequada para orientar a prática clínica e indica a necessidade de estudos para elaborar uma abordagem consistente baseada em evidências que seja capaz de promover um consenso relacionado ao uso de medicamentos em pediatria entre os países, principalmente em medicamentos de uso hospitalar, onde a condição clínica do

paciente aumenta as chances de uso de medicamentos indisponíveis para sua condição clínica ou faixa etária.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, evidencia-se que o uso OL de medicamentos ocorreu em situações rotineiras do cotidiano na prática clínica em pediatria e entre os motivos para a prescrição OL a idade, dose e indicação terapêutica, mostraram-se mais prevalentes.

Anti-infecciosos para uso sistêmico, medicamentos para o sistema nervoso e trato alimentar e metabolismo foram as classes terapêuticas mais prevalentes, enquanto ranitidina, ondasetrona e gentamicina foram os medicamentos mais prescritos.

A alta prevalência da prescrição OL na população pediátrica, embora esteja presente em todos os ambientes de saúde, foi mais prevalente em ambiente hospitalar, principalmente em UTIN e UTIP, devido as condições clínicas observadas nesses ambientes e a necessidade de tratamentos a que esses pacientes são submetidos.

Considerando que o uso OL não é incorreto, vale ressaltar que o uso inadequado de medicamentos pode favorecer o desenvolvimento de agravos à saúde, sendo necessário a existência de evidência para seu uso. Deve-se avaliar o risco-benefício para o paciente, assim cada caso deve ser avaliado individualmente afim de se realizar uma farmacoterapia segura. Portanto, é relevante investimentos em pesquisas direcionadas especificamente à população pediátrica garantindo segurança e eficácia adequadas.

REFERÊNCIAS

- AAMIR, M. et al. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 4, p. 860-866, jun. 2017.
- AAMIR, M. et al. Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, jul. 2018.
- ALLEN H. C. et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. **J Okla State Med Assoc**. 2018.
- ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Desenvolvimento e processo de aprovação de novos medicamentos**. In: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2013. P. 28-67.
- ALONSO, A. S. et al. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 91, n. 4, p. 237-243, out. 2019.
- ALOMAR, M. J. et al. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 83-94, abr. 2014.
- ANDRADE, P. H. S. et al. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a cohort study. **Plos One**, v. 12, n. 8, p. 1-15, 1 ago. 2017.
- ANDRADE, S. R. A. et al. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: a systematic review. **Journal Of Evidence-Based Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 292-300, 13 out. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de Farmacovigilância. Farmacovigilância ativa**, nº 10, março de 2020.
- BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 157-179, 30 set. 2016. DOI: 10.17566/ciads.v5i3.329. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/329>. Acesso em: 18 out. 2022.
- BEST E. J. et al. Once-daily Gentamicin in Infants and Children A Prospective Cohort Study Evaluating Safety and the Role of Therapeutic Drug Monitoring in Minimizing Toxicity. **The Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 30, n. 10, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 219**, de 20 de setembro de 2004. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde” e seus anexos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0219_20_09_2004.html. Acessado em: 10 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. Ministério da Saúde. Brasília, 2011.

CARVALHO et al. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **J Pediatr** (Rio J). 88 (6), 465-470, dez 2012

CASAÑ, Vicente Arocas et al. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados. **Farmacia Hosp.**, n. 3, p. 371-381, maio 2017.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G. et al. Extended-Interval Aminoglycoside Administration for Children: a meta-analysis. **Pediatrics**, [S.L.], v. 114, n. 1, p. 111-118, 1 jul. 2004.

COSTA, H. T. M. L. et al. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 1-25, 25 set. 2018.

COSTA, H. T. M. L. et al. Comparative assessment of off-label and unlicensed drug prescription in neonatal intensive care: FDA versus brazilian guidelines. **Anales de Pediatría**, [S.L.], v. 94, n. 3, p. 153-160, mar. 2021.

CRCEK, Mateja et al. A review of population pharmacokinetic models of gentamicin in paediatric patients. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 659-674, 17 maio 2019.

CUZZOLIN L., ATZEI A., FANOS V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. **Expert Opin Drug Saf.** 2006; 5 (5): 703–718

DIEL, J. D. A. C et al. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study. **Rev Bras Epidemiol.** May 2020.

DITTRICH A. T. M. et al. Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients in a University Hospital in the Netherlands. **Paediatr Drugs.** 2020 Aug;22(4):425-432.

DOMINGOS, J. L. **Medicamentos em crianças**. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. p. 30-40.

DORNELLES, A. D., *et al.* The Unlicensed and Off-label Prescription of Medications in General Paediatric Ward: an observational study. **Current Pediatric Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 62-66, 5 abr. 2019.

DOWNING, N. S. et al. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. **JAMA**, [S.L.], v. 317, n. 18, p. 1854-1863, 9 maio 2017. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.5150>.

DUIJNHOVEN, R. G. et al. Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: a database analysis. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 1-8, 19 mar. 2013.

FANTACCI, C. et al. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 217-222, jan. 2018.

FENTANIL[®] (citrato de fentanila). Solução injetável 50 mcg/mL. (Bula). Fresenius Kabi Brasil Ltda. – Anápolis/GO.

FERREIRA, L. A. et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev. Assoc. Med Bras.** 58(1):82-87. 2012.

FOOD AND DRUGS (FDA). Drug Approval Package. 2011. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022450_ofirmev_toc.cfm
Acessado em: 20 de julho de 2022.

FERNANDEZ, M. H. et al. The Off-Label Use of Antineoplastics in Oncology Is Limited But Has Notable Scientific Support in a University Hospital Setting. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 10, p. 1210-1220, 23 out. 2019.

FORNASIER, G. et al. An historical overview over Pharmacovigilance. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 744-747, 15 jun. 2018.

FUCHS, A. et al. Population pharmacokinetic study of gentamicin in a large cohort of premature and term neonates. **British Journal Of Clinical Pharmacology**. v. 78, n. 5, p. 1090-1101, 20 out. 2014.

GARCIA-HENAO, J. P. et al. Uso de Antibióticos e Resistência Antimicrobiana na Unidade de Cuidado Intensivo Neonatal. **Revista médica Risaralda**, Pereira, v. 27, n. 2, pág. 102-125, dezembro de 2021.

GARCÍA-LÓPEZ, I. et al. 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.

GONÇALVES, M. G. 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 (English Edition)**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 11-17, mar. 2016.

GOUVEIA, M. A. C. et al. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 96, p. 20-28, mar. 2020. Elsevier BV.

GOUY, C. M. L. et al. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. **Revista Bioética**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 350-359, dez. 2018.

GUARINO, A. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for

the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 132-152, jul. 2014.

GUIDO, R. V. C. et al. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, [S.L.], v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

HERBRAND, A. K. et al. Contrasting evidence to reimbursement reality for off-label use (OLU) of drug treatments in cancer care: rationale and design of the ceit-olu project. **ESMO Open**, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 1-6, 2019.

JACKSON, S. H. D. et al. Off-Label Prescribing in Older Patients. **Drugs & Aging**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 427-434, jun. 2012.

JACOBSON, J. C. et al. A narrative review of gastroesophageal reflux in the pediatric patient. **Translational Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 6, p. 34-34, jul. 2021.

JOSEPH P. D.; CRAIG J. C.; CALDWELL P. H. Clinical trials in children. **Br J Clin Pharmacol**. 2015; 79 (3):357–369.

KOUTI, L. et al. Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran. **BMC Pediatrics**. v. 19, n. 1, jan. 2019.

LANDWEHR, C. et al. Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia. **Plos One**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-24, 8 jan. 2019.

LANGEROVÁ, P. et al. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. **Italian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 1-17, 4 fev. 2014.

LEE, J. H. et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. **Journal Of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 33, n. 37, set. 2018.

LIMA, J. S. et al. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Rev. da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.16, n.4, p.225-233, 2003.

LOMBARDINO, J., LOWE, J. The role of the medicinal chemist in drug discovery — then and now. **Nat Rev Drug Discov** 3, 853–862. 2004.

LOUREIRO, C. V. et al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. São Paulo v.4, n.1, jan./mar. 2013.

LUCKE, C. et al. Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. **Annals Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 17-24, 8 fev. 2018.

LUPATINI, E. O. et al. Medicamentos e pesquisa translacional: etapas, atores e políticas de saúde no contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 181-199, nov. 2019.

- MARTINO, M.; CHIARUGI, A. Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management. **Pain And Therapy**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 149-168, 30 out. 2015.
- MARZUILLO, P. et al. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. **Eur J Pediatr**. 173 (4):415-425, 2014.
- MEDELLÍN-GARIBAY, S. E. et al. Population Pharmacokinetics of Gentamicin and Dosing Optimization for Infants. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 482-489, jan. 2015.
- MELLO, E. D. **Prescrição de medicamentos em pediatria**. In: Fuchs, F. D.; Wannmacher, L. Farmacologia clínica e terapêutica - 5. ed.- [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 825-831.
- MODESTO, A. C. F. et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 401-410, set. 2016.
- MORIARTY, C.; CARROLL, W. Paracetamol: pharmacology, prescribing and controversies. **Archives Of Disease In Childhood - Education & Practice Edition**, [S.L.], v. 101, n. 6, p. 331-334, 20 maio 2016.
- MURTEIRA, S. et al. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature. **Journal Of Market Access & Health Policy**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-14, jan. 2013.
- MUSTERS, A. et al. Discovery of Innovative Therapies for Rare Immune-Mediated Inflammatory Diseases via Off-Label Prescription of Biologics: the case of il-6 receptor blockade in castleman's disease. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 6, p. 625-630, 11 dez. 2015.
- NASCIMENTO-CARVALHO C.M., SOUZA-MARQUES H.H. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. **Ver. Panam Salud Publica**. 2004;15(6):380-87.
- PALMARO, A. et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. **Pediatrics**, [S.L.], v. 135, n. 1, p. 49-58, 1 jan. 2015.
- PANSINI, V. et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. **Annals Of Translational Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 189-189, jan. 2021.
- PANTHER, S. G. et al. Off-label Prescribing Trends for ADHD Medications in Very Young Children. **The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 423-429, 1 dez. 2017.
- POLYZOS, S. A. et al. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. **Bone**, [S.L.], v. 129, p. 115048-115065, dez. 2019.

PRATICO, A. D. et al. Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study. **Current drug safety**, v. 13, n. 3, p. 200-207, 2018.

PROCIANOY, Renato Soibelman *et al.* The challenges of neonatal sepsis management. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 96, p. 80-86, mar. 2020.

RAJAN, R. et al. The practice of off label prescribing and associated adverse drug reactions in pediatric inpatients in a tertiary care hospital in India. **Journal Of Pharmaceutical Health Services Research**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 29-34, jan. 2019.

RAO, S. C. et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2, p. 1-69, dez. 2016.

REDIGUIERI, C. F., et al. Registro de medicamentos novos. In: VIEIRA, F. P. et al (org.). **A Regulação de Medicamentos no Brasil**. 1º ed. São Paulo: Artmed. 2013. p. 41-57.

REN, Z.; ZAJICEK, A. Review of the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act: what can the obstetric community learn from the pediatric experience? **Seminars In Perinatology**, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 530-531, nov. 2015.

ROMAINE, A. et al. Safety of histamine-2 receptor blockers in hospitalized VLBW infants. **Early Human Development**, [S.L.], v. 99, p. 27-30, ago. 2016.

RUSZ, C. M. et al. Off-Label Medication: from a simple concept to complex practical aspects. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 19, p. 10447-10462, 4 out. 2021.

SAIYED, M. M.; ONG, P. S.; CHEW, L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 251-258, 5 fev. 2017.

SANTANA, R. N. S. et al. Use of ranitidine is associated with infections in newborns hospitalized in a neonatal intensive care unit: a cohort study. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-21, 30 maio 2017.

SHARIF, R. et al. Pharmacoepidemiological assessment of off-label drug use in pediatric ambulatory departments at four tertiary care hospital in Pakistan. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 19, n. 10, p. 2219-2225, nov. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento**. Guia Prático de Atualização Departamento Científico de Gastroenterologia. n. 1, março de 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Regurgitação do lactente (Refluxo Gastroesofágico Fisiológico) e Doença do Refluxo Gastroesofágico em Pediatria**. Departamento Científico de Gastroenterologia. Documento Científico. N. 2, dezembro de 2017.

SOARES, F. R.; DADALTO, L. MEDICAL LIABILITY AND OFF-LABEL PRESCRIPTION OF MEDICINES IN THE TREATMENT OF COVID-19. **Revista IBERC** v. 3, n. 2, p. 1-22, maio/ago. 2020.

SOUZA, A. S. et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: a descriptive study. **Bmc Pediatrics**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-10, 21 jan. 2016.

Sulfato de Gentamicina, Solução injetável 40 mg/mL (Bula). Borges /Sabará - MG Hipolabor Farmacêutica Ltda. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/bula_1660592879278.pdf. Acessado em: 20 de julho de 2022.

TEIGEN, A. et al. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 69, n. 4, p. 432-438, 23 jun. 2016.

TEFERA, Y. G. et al. 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, mar. 2017.

TRIARICO, S. et al. Transplacental Passage and Fetal Effects of Antineoplastic Treatment during Pregnancy. **Cancers**, [S.L.], v. 14, n. 13, p. 3103-3128, 24 jun. 2022.

TUKAYO, B. L. A. et al. High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug. Oct. 2014. **Plos One**, v. 15, jan. 2020.

TURNER, S. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ**, v.316, n. 7128, p. 343-345, jan. 1998.

URBANO, J. S. B. **O impacto da lei de propriedade industrial (lei nº 9.279/96) no desenvolvimento de medicamentos inovadores pela indústria farmacêutica brasileira.** 2016. 77 f. Dissertação (Mestrado em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

VIEIRA, J. M. L. et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 33, n. 5, 2017.

VIEIRA, V. C. et al. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 266-275, jun. 2021.

VIJAY, A. et al. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1-14, 19 jul. 2018.

WESLEY, B. D. et al. Prescription medications for use in pregnancy—perspective from the US Food and Drug Administration. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 225, n. 1, p. 21-32, jul. 2021.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.L.], v. 87, n. 10, p. 982-990, out. 2012.

WOLRAICH, M. L. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **Pediatrics**, [S.L.], v. 144, n. 4, p. 1-46, 1 out. 2019.

WONG, J. et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. **Bmj**, [S.L.], p. 356-371, 21 fev. 2017. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j603>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806239/?report=reader#!po=70.0000>. Acesso em: 10 out. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International drug monitoring: the role of national centres, report of a WHO meeting** Geneva from 20 to 25 September 1971]. 1972. Accessed 10 March 2022. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40968/WHO_TRS_498.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae type 1**. World Health Organization. 2005. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43252> Acessado em 18 de agosto de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The safety of medicines in public health programmes. Pharmacovigilance: An essential tool**. Geneva: WHO; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pocket Book of Hospital Care for Children, 2^o edition **Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses** Geneva, 2013. ISBN-13: 978-92-4-154837-3

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO) Collaboration Center For Drug Statistics Methodology. Índice ATC/DDD 2022 Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/. Acessado em: 20 de março de 2022

World Health Organization. **Model List of Essential Medicines for Children – 8th List**, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.03).

XIA, X. Bioinformatics and Drug Discovery. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 17, n. 15, p. 1709-1726, 26 abr. 2017.

ZEN, Lucia de et al. Off-label drugs use in pediatric palliative care. **Italian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 144-150, 29 nov. 2018.

ZVIZDIC, Z. et al. The Effects of Ranitidine Treatment on the Risk of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: a case-control study. **Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 8-14, 2021.

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Clinical and Biomedical Research**, [S. l.], v. 32, n. 3, 2012. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/25263>. Acesso em: 22 out. 2022.