



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Julio Cesar Rezende Frugulhetti

## **O IMPACTO DO USO *OFF-LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: uma revisão sistemática**

Juiz de Fora  
2020



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Julio Cesar Rezende Frugulhetti

## **O IMPACTO DO USO *OFF-LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca  
Examinadora do Centro  
Universitário Presidente Antônio  
Carlos, como exigência parcial  
para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Aline Corrêa Ribeiro  
Coorientador: Anna Marcella  
Neves Dias

Juiz de Fora  
2020



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Julio Cesar Rezende Frugulhetti

## **O IMPACTO DO USO *OFF-LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: uma revisão sistemática**

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Aline Corrêa Ribeiro.

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Anna Marcela Neves Dias.

Juiz de Fora  
2020

# O IMPACTO DO USO *OFF-LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: uma revisão sistemática

## THE IMPACT OF *OFF-LABEL* USE IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC PATIENTS: a systematic review

JULIO CESAR REZENDE FRUGULHETTI<sup>1</sup>, ALINE CORRÊA RIBEIRO<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Os medicamentos presentes no mercado são amplamente revisados para garantir sua eficácia e sua segurança. Entretanto, o uso de medicamentos para fins terapêuticos fora do descrito e comprovado na bula apresentam vários riscos, principalmente quando utilizados em uma população pediátrica. **Objetivo:** Este estudo trata-se de uma revisão sobre o uso de medicamentos *off-label* em pacientes pediátricos, ressaltando os riscos e benefícios da utilização da terapia nesse grupo, evidenciando as dificuldades na realização de ensaios clínicos. **Métodos:** Revisão sistemática realizada através da base de dados *MedLine*, e de uma busca ativa nas referências de outros estudos publicados originalmente, na língua inglesa e portuguesa, nos últimos 05 anos. Foram identificados 168 estudos relevantes sobre o tema embora apenas 18 fizeram parte do corpo deste trabalho após aplicação dos critérios previamente definidos. **Resultados/Discussão:** A utilização de medicamentos *off-label* apresenta uma prevalência significativa nas prescrições de medicamentos na pediatria, o que revela uma falta de medicamentos específicos e poucos estudos direcionados a esta população. A maioria dos tratamentos realizados em crianças é baseada em estudos da população adulta, o que pode constituir uma comparação e extrapolação de dados errônea, já que estas duas populações apresentam perfis importantes nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos totalmente diferentes. **Considerações finais:** O estudo demonstrou que se faz necessária uma melhor avaliação do embasamento científico das prescrições de *off-label*, uma vez que os riscos e benefícios ainda não estão bem definidos, podendo ter bons resultados no tratamento como também reações adversas importantes e severas.

**Descritores:** Criança. Pediátrico. Uso *off-Label*.

### ABSTRACT

**Introduction:** The drugs in the pharmaceutical market are extensively revised to ensure their effectiveness and safety for these drugs. However, the use of drugs for therapeutic purposes outside of that described and proven in the package insert presents several risks, especially when used in a pediatric

---

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG.

<sup>2</sup> Farmacêutica, Professora do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Mestre.

population. **Objective:** This study is a review of the use of off-label drugs in pediatric patients, highlighting the risks and benefits of using therapy in this group and highlighting the difficulties in conducting clinical trials. **Methods:** Systematic review conducted through the MedLine database, and an active search in the references of other studies originally published, in English and Portuguese, in the last five years. 168 relevant studies were identified on the subject, although only 18 were part of the body of this work after applying the previously defined criteria. **Results / Discussion:** The use of off-label medications has a significant prevalence in pediatric drug prescriptions, which reveals a lack of specific medications and few studies directed at this population. Most of the treatments performed on children are based on studies of the adult population, which may constitute an erroneous comparison and data stamping, since these two populations have important profiles in totally different pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. **Final considerations:** The study demonstrated that a better assessment of the scientific basis for off-label prescriptions is necessary, since the risks and benefits are not yet well defined, and may have good results in the treatment as well as important and severe adverse reactions.

**Keywords:** Child. Pediatrics. Off-Label Use.

## INTRODUÇÃO

Todos os medicamentos disponíveis no mercado passam por inúmeros testes de modo a comprovar sua efetividade e segurança. Entretanto, há a possibilidade que medicamentos, já comprovados para um tratamento específico, sejam utilizados para um tratamento diferente, caracterizando um uso *off-label* que, como a expressão sugere, é um medicamento utilizado para fins que diferem das informações contidas na bula, sejam elas idade, indicação, posologia ou via de administração.<sup>1</sup>

A maioria dos medicamentos administrados na pediatria não estão licenciados para uso em crianças, sendo descritos na bula como contra indicados ou sem comprovação de segurança e eficácia nesta população, ou são usados fora do rótulo, o que significa que os medicamentos são utilizados de outra maneira, ou dosagem ou em outra faixa etária diferente dos estudos. Portanto, os benefícios ou riscos destes medicamentos em pediatria não foram determinados pela autoridade sanitária, evidenciando o fato das crianças se tornarem terapêuticas órfãs em ensaios clínicos de medicamentos.<sup>2</sup>

A utilização de medicamentos *off-label* é amplamente relatada na literatura, representando cerca de 20% do uso de medicamentos anuais, sendo

este número ainda maior em grupos vulneráveis como em pacientes pediátricos, geriátricos e em gestantes.<sup>3</sup> Em pediatria, o número de prescrições de *off-label* chega até 90% do total das prescrições, sendo estimado que entre 23% e 60% dos fármacos utilizados de modo *off-label* estejam relacionados a reações adversas em crianças.<sup>4</sup>

Estes grupos apresentam pouca quantidade de medicamentos específicos e ainda menor literatura disponível, uma vez que para fazer os testes necessários com estes grupos, a indústria farmacêutica enfrenta diversas questões de natureza ética no desenvolvimento dos ensaios, maior dificuldade de realização destes, alto investimento de recursos e baixo retorno financeiro. Diante disso, a indústria farmacêutica demonstra pouco interesse na realização de estudos.<sup>3-5</sup>

Apesar desse tipo de medicamento apresentar um grande risco à saúde dos pacientes pela sua insuficiência de literatura confiável, o tratamento com *off-label* pode representar o único tratamento disponível em certas situações clínicas seja por não existir uma droga específica ou porque os tratamentos convencionais são insuficientes ou ineficazes.<sup>6,7</sup>

Na prática clínica pediátrica, é comum serem empregados medicamentos de eficácia e segurança apenas comprovado na população adulta, ajustando a dosagem de acordo com o peso da criança.<sup>8,9</sup> No entanto, se torna inviável a extrapolação dos dados dos estudos de adultos para crianças, uma vez que as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas modificam-se ao longo do desenvolvimento da criança, onde estágios importantes como a absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos são influenciados pela motilidade gastrointestinal, deficiência enzimática, imaturidade hepática entre outros fatores.<sup>8</sup>

Buscando aumentar a visibilidade do tema e promover o uso racional dos medicamentos em pacientes pediátricos, esse artigo contemplou uma revisão sobre o uso de medicamentos *off-label* em pacientes pediátricos, ressaltando os riscos e benefícios da utilização da terapia nesse grupo e evidenciando as dificuldades na realização de ensaios clínicos.

## MÉTODOS

Foram selecionados estudos publicados originalmente, na língua inglesa e portuguesa nos últimos 5 anos, tendo como referência a base de dados *MedLine*, priorizando estudos realizados com o tema uso *off-label* de medicamentos em pediatria para tratamento de doenças, destacando os eventuais riscos do uso de medicamentos aprovados pelos órgãos competentes, porém sem dados pediátricos. O presente estudo utilizou para a busca nas bases de dados os seguintes descritores e variantes mesh: "Uso *off-label*", "Prescrição Fora da Bula", "Uso Fora da Bula", "Uso não Previsto em Bula", Pediatria e Criança.

Os critérios de inclusão e exclusão aplicados estão expostos no Quadro 1.

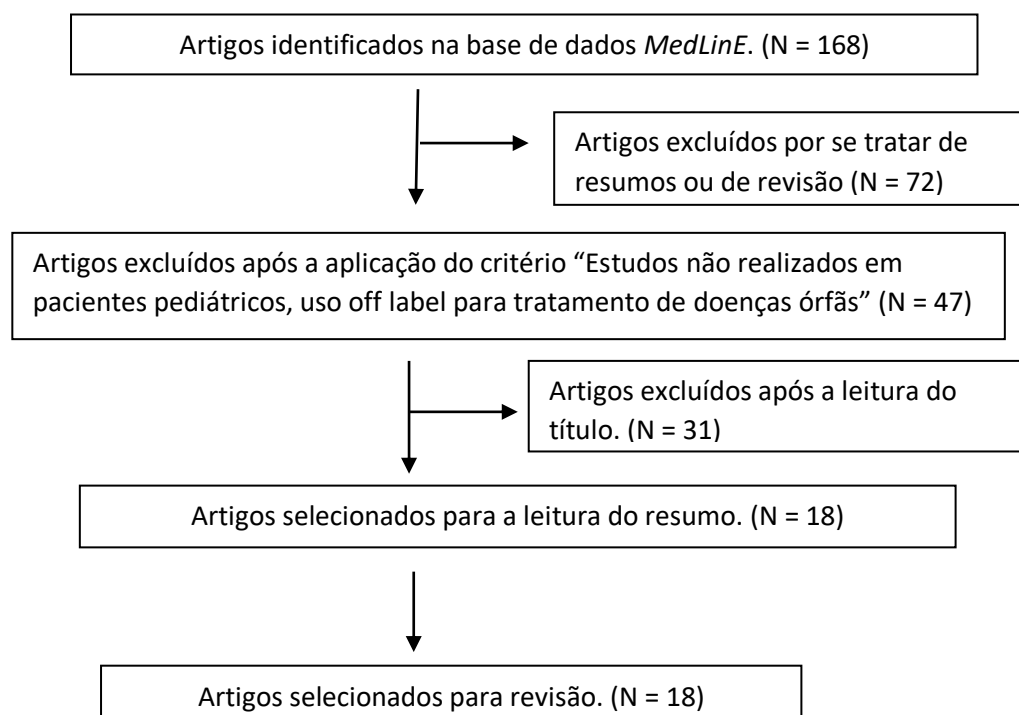
Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão.

| <b>Critérios de inclusão</b>                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Delineamento: estudos clínicos, ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos comparativos, estudos multicêntricos, estudos observacionais e transversais. |
| Busca na base de dados <i>MedLine</i> utilizando palavras-chave principais ( <i>off-Label Use e Child</i> )                                                       |
| Publicados nos últimos 5 anos                                                                                                                                     |
| Idioma: língua inglesa e portuguesa                                                                                                                               |
| <b>Critérios de exclusão</b>                                                                                                                                      |
| Forma de publicação: somente resumos ou artigos de revisão                                                                                                        |
| Estudos não realizados em pacientes pediátricos, uso <i>off-label</i> para tratamento de doenças órfãs.                                                           |

## RESULTADOS

Foram identificados 168 estudos envolvendo a utilização de medicamentos na forma *off-label* em crianças até 18 anos. Diante dos critérios de inclusão e exclusão, 72 artigos foram excluídos por apresentar-se no formato de resumo ou não se tratar de artigo original, 47 excluídos por não se tratar de estudo *off-label* em relação à população pediátrica e 31 retirados do escopo após a leitura do título. No entanto, a partir da aplicação dos critérios definidos, 18 artigos fizeram parte do escopo desta revisão.

A figura 1 apresenta o fluxograma utilizado para a seleção dos artigos que foram analisados e o Quadro 2 representa uma síntese dos estudos analisados para a execução deste trabalho.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão sistemática.

**Quadro 2.** Síntese dos estudos analisados sobre o uso *off-label* no tratamento de pacientes pediátricos

| Autor / Ano de Publicação           | Objetivo do estudo                                                                                    | Método                                                                                | Conclusão/Considerações Finais                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aamir et al. <sup>9</sup>           | Prevalência de medicamentos OL e NL em unidades de cirurgia pediátrica.                               | - Estudo observacional<br>- Março 2014 a Fevereiro 2015.                              | - Medicamentos OL e NL são comuns nas unidades de cirurgia.<br>- Estratégias das autoridades de saúde para reduzir as prescrições indevidas.                                                          |
| Blanco-Reina. et al. <sup>10</sup>  | Perfil de prescrição e uso OL a nível ambulatorio.                                                    | - Estudo transversal,<br>- Centros de saúde e Pronto-Socorro.                         | - 1/3 das crianças são prescritas em uso OL.<br>- Aconselhável respaldar o uso com melhores evidências e seguir as diretrizes em situações especiais.                                                 |
| Blanco-Reina. et al. <sup>11</sup>  | Avaliação do perfil de prescrição e o status da licença de medicamentos usados na NPICU.              | - Estudo observacional prospectivo,<br>- Coorte                                       | - Uma prescrição OL em 89% e pelo menos um uso NL em 22,3%.<br>- Números altos devido à recém-nascidos sob cuidados intensivos.<br>- Necessidade de evidências e atualização do SPC adequadamente.    |
| Deng. et al. <sup>12</sup>          | Prevalência e riscos relativos da prescrição OL de antidepressivos em crianças conforme CFDA e USFDA. | - Estudo retrospectivo (2013 e 2015),<br>- 18.459 pacientes analisados.               | - Alta prevalência de antidepressivos OL prescritos (88,1%).<br>- Necessidade de monitorar o uso para coletar evidências científicas (segurança na prescrição).                                       |
| Dorneles. et al. <sup>13</sup>      | Frequência de medicamentos NL e OL em prescrições pediátricas.                                        | - Estudo observacional prospectivo,<br>- Revisão das prescrições.                     | - Várias prescrições de medicamentos OL no Brasil estão de acordo com a literatura internacional.<br>- Maior prevalência pode estar relacionada ao uso de formulações diferentes das usadas pelo FDA. |
| Gomes. et al. <sup>14</sup>         | Descrever o uso de medicamentos OL e NL em um hospital pediátrico no Brasil.                          | - Estudo prospectivo descritivo,<br>- Setembro 2012 a Fevereiro 2013.                 | - Conclusão limitada a diversos fatores.<br>- Importante contribuição do uso OL e seus riscos significativos para possíveis reações adversas.                                                         |
| Gonçalves.; Heineck. <sup>15</sup>  | Frequência de prescrições de medicamentos OL e NL para uso pediátrico no Brasil.                      | - Estudo retrospectivo,<br>- Unidades de saúde de Viamão<br>- Agosto e Dezembro 2012. | - Uso OL foi maior que no estudo europeu.<br>- Utilização não é proibida em crianças e é possível ocorrência de reações adversas.                                                                     |
| Joret-Descout. et al. <sup>16</sup> | Prevalência e natureza de medicamentos OL e NL e os principais métodos para reduzir os riscos.        | - Estudo transversal retrospectivo.                                                   | - 36,5% das prescrições foram uso OL e 3,2% de medicamentos NL.<br>- Necessidade de novos estudos em crianças.                                                                                        |
| Landwehr. et al. <sup>17</sup>      | Prevalência da prescrição OL e de medicamentos NL num hospital pediátrico.                            | - Estudo transversal retrospectivo,<br>- Junho 2013 (190 prontuários).                | - Mais da metade das prescrições foram OL (54,0%) e NL (1,6%).<br>- Incentivos para novas pesquisas (efetividade, segurança, efeitos adversos).                                                       |
| Lee. et al. <sup>18</sup>           | Confirmação da segurança e eficácia do uso OL e NL de medicamentos.                                   | - Estudo retrospectivo,<br>- Janeiro a Dezembro 2014.                                 | - Uso frequente de medicamentos NL e OL.<br>- Necessidade de reavaliar a segurança destes medicamentos.                                                                                               |

Continuação

| Autor / Ano de Publicação        | Objetivo do estudo                                                                                                         | Método                                                                                     | Conclusão/Considerações Finais                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nir-Neuman. et al. <sup>19</sup> | Prevalência do uso OL nas unidades de pediatria e TI de neonatos.                                                          | - Estudo das prescrições na pediatria neonatal intensiva, conforme classificações.         | - 64,8% das prescrições OL e 5,9% NL.<br>- Crescimento considerável desde 2002 (41,0% para 43,8%).<br>- Alta prevalência de medicamentos OL e NL na pediatria e neonatal.                                      |
| Schröder. et al. <sup>20</sup>   | Prevalência e riscos de prescrições OL de antidepressivos em crianças e adolescentes.                                      | - Estudo das informações,<br>- 2004 a 2011 (2 milhões de dados)                            | - Uso de antidepressivos OL é comum, apesar de reduzido.<br>- Ausência de medicamentos aprovados para o tratamento da depressão nesse grupo.<br>- Uso OL não está associado a maior risco de eventos adversos. |
| Schröder. et al. <sup>21</sup>   | Frequência e riscos do uso OL de antipsicóticos na pediatria.                                                              | - Cálculo da frequência do uso OL por dados - 2004 a 2011.                                 | - Frequência de uso OL de medicamentos psicotrópicos.<br>- Poucas prescrições avaliadas inadequadas para tratamento.<br>- Necessidade de investigar melhor a segurança.                                        |
| Schröder. et al. <sup>22</sup>   | Incidência de prescrições de antipsicóticos, levando em consideração fatores como substâncias e diagnósticos.              | - Frequência das prescrições de antipsicóticos,<br>- Período: 2004 a 2011.                 | - Maior parte das prescrições de antipsicóticos são OL e destinadas para o tratamento de distúrbios de hiperatividade.<br>- Preocupação com a eficácia e segurança destes medicamentos.                        |
| Tanemura. et al. <sup>23</sup>   | Investigação do uso OL de medicamentos psicotrópicos aprovados apenas para adultos.                                        | - Estudo retrospectivo,<br>- Dados dos planos de saúde,<br>- Análise de sete medicamentos. | - Tendência de prescrições de medicamentos psicotrópicos utilizados em pediatria no Japão.<br>- Diretrizes Internacionais são importantes referências.                                                         |
| Tsukamoto. et al. <sup>24</sup>  | Principais problemas no desenvolvimento de medicamentos de uso pediátricos.                                                | - Ensaios clínicos,<br>- Período: 2006 e 2014.<br>- Estudo multicêntrico.                  | - Vários problemas - obstáculos éticos e demora na regulamentação.<br>- Necessidade de ajustar os procedimentos de desenvolvimento.                                                                            |
| Yasinta. et al. <sup>25</sup>    | Analisar o uso de medicamentos OL em nefrologia pediátricos.                                                               | - Estudo retrospectivo,<br>- Amostragem aleatória,<br>- Outubro 2012 a Setembro 2013.      | - 1/2 pacientes pediátricos com doença renal usam OL.<br>- Falta de medicamentos especializados para pediatria.<br>- Grande demora para aprovação dos medicamentos desenvolvidos.                              |
| Zhu. et al. <sup>26</sup>        | Comparação da prevalência dos medicamentos psicotrópicos OL e NL, identificando fatores e inconsistências ente CFDA e FDA. | - Estudo retrospectivo,<br>- 29.326 prescrições medicamentosas de pediatria.               | - Medicamentos OL são classificados como NL pela CFDA.<br>- Inconsistências entre a regulação da CFDA e FDA quanto à obtenção da licença.<br>- Necessidade de mais estudos clínicos para melhor harmonização.  |

## DISCUSSÃO

Os conceitos de *off-label* (OL) e não licenciados (NL) variam de autor para autor. Segundo Lee et. al. (2018), a segurança e a eficácia de medicamentos, deveriam ser garantidas. Na área farmacêutica, essa garantia é chamada de “licença” ou “rotulo”, e é utilizada como mecanismo para evidenciar a segurança e a eficácia destes medicamentos. Entretanto a utilização dos medicamentos é ampla e nem sempre são utilizadas todas as informações disponíveis no rotulo, caracterizando uma utilização fora da bula ou OL.<sup>18</sup>

As prescrições OL são, segundo Landwehr et. al. (2019), prescrições que apresentam utilização de medicamentos em dosagem, indicação, frequência, idade ou via de administração que diferem da bula. Já os medicamentos NL são aqueles que não possuem essa licença, ou seja, não tem sua eficácia e segurança aprovadas por um órgão responsável como o *Food Drug Administration* (FDA) e é utilizado para referir a medicamentos manufaturados ou modificados no hospital ou a medicamentos que não possuem licença para certos grupos terapêuticos, como o grupo dos pacientes pediátricos.<sup>13,14,17</sup>

A prática de prescrever medicamentos OL e NL vem sendo muito utilizada na medicina mundial, e ainda mais evidente na pediatria, pois o grupo pediátrico é considerado órfão terapêutico, por possuir poucos estudos evidenciando a segurança e a efetividade dos medicamentos nesse grupo, principalmente para tratamento de crianças abaixo de 2 anos.<sup>9,15,16,25</sup>

A falta de estudos fica evidente no relato da Academia Americana de Pediatria, a qual revela que aproximadamente 75% dos medicamentos utilizados possuem alguma informação incompleta ou ausente em sua bula, favorecendo o aumento da utilização de OL devido à falta de conhecimento para embasar estas prescrições.<sup>12-14</sup>

Estudos relatam que a probabilidade de um paciente de pediatria receber um medicamento OL ou NL é alta (97%) e inversamente proporcional à sua idade, ou seja, quanto menor a idade dos pacientes maiores as chances de receberem um medicamento prescrito OL ou NL.<sup>9-11,16,18,19</sup>

Alguns estudos ainda apontam que não há pesquisas nesta área, por falta de interesse das indústrias farmacêuticas em realizar os testes com esta população e pela dificuldade de conduzir tais pesquisas, devido a várias barreiras éticas e metodológicas e, algumas vezes, econômicas. Tornando

assim, a maioria dos medicamentos utilizados em pacientes pediátricos, uso OL ou NL, observando uma incidência maior que 80% entre as prescrições em pediatria.<sup>10-12,14,16,17,24</sup>

Segundo Blanco-Reina et. al. (2015), estima-se que mais de 50% dos medicamentos empregados em crianças não foram investigados, de modo que é comum observar o tratamento a partir da adaptação do tratamento de adultos.<sup>11</sup> Tais relatos foram também feitos nos estudos de Gonçalves et. al. (2015) e de Landwehr et. al. (2019).<sup>15,17</sup>

Dentre os medicamentos mais prescritos para pediatria há uma divergência nos estudos, pois apesar do medicamento mais citado ser a amoxicilina, deve-se levar em consideração questões como época do estudo, cultura local, questões econômicas e o órgão responsável por registrar estes medicamentos.<sup>10,11,15</sup> Como por exemplo, a dipirona, um medicamento que, segundo Dorneles et. al. (2018), é amplamente utilizado no Brasil por sua disponibilidade intravenosa, no entanto, é classificado pelo FDA, nos Estados Unidos, como NL não tendo seu uso aprovado devido aos riscos relacionados ao uso deste medicamento.<sup>13</sup>

Alguns dos medicamentos amplamente utilizados como OL ou NL descritos pelos autores foram antibióticos (quase 100% dos registros estudados); antiinflamatórios como ibuprofeno, paracetamol e budosenida; dopamina, midazolam, fentanil, oxicodona, furosemida, metoclopramida, vitaminas A e D, loratadina, ondansetron.<sup>10,11,13,17</sup>

Estudos ressaltaram o crescente uso no mundo de medicamentos antipsicóticos e antidepressivos em pacientes pediátricos, como registros feitos pelo FDA Chinês (90%) e pelo FDA Americano (84,1%).<sup>12,26</sup> Os principais motivos das consulta destas crianças foram de origem respiratória (45%), dermatológica (12,7%) e otites (12%).<sup>11</sup>

Segundo Landwehr (2019), prescrições OL e NL apresentam dúvidas quanto à segurança, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica destes medicamentos pode ser significativamente afetada pela idade do paciente. Em pediatria, os dois sistemas enzimáticos principais para a metabolização de fármacos diferem dos adultos, um exemplo é a enzima CYP3A4, que é uma enzima de baixa concentração em neonatos e atinge seu pico na fase infantil e depois disso, há uma queda desta enzima na fase adulta.

Podendo significar um tratamento ineficaz com uma subdosagem ou ainda uma dosagem excessiva dependendo da idade do paciente.<sup>17,19</sup>

Há diversos estudos que relacionam o desenvolvimento de reações adversas, erros na medicação e a possível falha terapêutica, estimando que estes medicamentos possam estar envolvidos entre 23% a 60% dos casos das reações adversas em crianças.<sup>10,19,22,24,26</sup>

Entretanto, outros autores como Blanco-Reina et al. (2015), Dorneles et. al. (2018) e Gonçalves et. al. (2015), demonstram que o uso de medicamentos OL não é uma prática negligente e é completamente legal sendo necessária em muitos casos, uma vez que pode representar a única alternativa viável para o tratamento do paciente, tornando os prescritores responsáveis e comprometidos com essa prática.<sup>11,13,15,17,22,24</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A utilização de medicamentos *off-label* apresentam uma prevalência significativa nas prescrições de medicamentos na pediatria, necessitando melhor avaliação do embasamento científico destas prescrições para resultar em um melhor tratamento destes pacientes.

O uso off label de medicamentos, implica em uma prática recorrente na pediatria, a qual se justifica pela falta de estudos nesta população, além de formulações adequadas, baseando-se em extrapolação de dados da população adulta. Os riscos e benefícios ainda não estão bem definidos, desta forma, podem-se ter bons resultados no tratamento como também reações adversas importantes e severas.

O presente estudo ainda concluiu que há uma falta de interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento pesquisas de medicamentos destinados a crianças, então faz-se necessária a intervenção governamental através de programas para incentivar estas pesquisas e aumentar a quantidade de material confiável disponível para os prescritores e assim promover o uso racional destes medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Flitscher-Covalada PM, López-Gutiérrez JJ, Machado-Duque M, Machado-Alba J. Off-label use of psychotropic drugs beyond the officially approved indications in Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2017; 65(3): 411-5.
2. Muhammad A, Khan JA, Shakeel F, Asim SM. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *International journal of clinical pharmacy.* 2017; 39 (4): 860-6.
3. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med.* 2012; 367(14): 1279-81.
4. Abreu FL, Cunha IC, Penido MMC, Tavares FED. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58(1): 82-7.
5. Shakeel S, Iffat W, Nesar S, Zaidi H, Jamshed S. Exploratory findings of prescribing unlicensed and *off-label* medicines among children and neonates. *Integr Pharm Res Pract.* 2020; 9(1): 33-9.
6. Ramos KA, Ferreira ASD. Análise da demanda de medicamentos para uso *off label* por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. *Rev Direito Sanitário.* 2013; 14(1): 98-121.
7. Cabral AJ, Almeida MM. Para além da bula: Prescrição "*off-label*" na patologia alergológica em idade pré-escolar. *Rev Port Imunoalergologia* 2013; 21(1): 9-18.
8. Lima EC, Matos GC, Vieira JM, Gonçalves IC, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr.* 2019; 95(6): 682-8.
9. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Asim SM. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2017; 39(4): 860-6.
10. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera Á. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva.* 2015; 40(1): 1-8.
11. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Atención Primaria.* 2015; 47(6): 344-350.
12. Deng S, Zhu X, Sun B, et al. Off-label antidepressant prescription in pediatric outpatients based on China Food and Drug Administration and Food

and Drug Administration regulations: a Chinese retrospective study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017; 33(3): 172-9.

13. Dorneles A, Calegari L, de Souza L, et al. The Unlicensed and Off-Label Prescription of Medications in General Paediatric Ward: An Observational Study. Bentham Science. *Current Pediatric Reviews* . 2018; 15(1): 62-6.

14. Gomes V, da Silva K, Chagas S, Magalhães I. Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. *Farm Hosp*. 2015; 39(3): 176-180.

15. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015; 34(1): 11-7.

16. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6): 1222-7.

17. Landwehr C, Richardson J, Blint L, Parsons R, Sunderland B, Czarniak P. Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia. *PloS one*. 2019; 14(1): 1-12. <https://doi.org/10.1371/journal>.

18. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *Journal of Korean medical science*. 2018; 33(37):1-10.

19. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change over a Decade. *Adis Journals*. 2018; available: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6400835>.

20. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017; 26(11): 1395-1402.

21. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antipsychotic off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017; 27(9): 806-13.

22. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *European child & adolescent psychiatry*. 2016;26(4): 413-20.

23. Tanemura N, Asawa M, Kuroda M, Sasaki T, Iwane Y, Urushihara H . Pediatric off-label use of psychotropic drugs approved for adult use in Japan in the light of approval information regarding pediatric patients in the United

States: a study of a pharmacy prescription database. *World Journal of Pediatrics*. 2018;15(1): 92-9.

24. Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H. Improvement of pediatric drug development: regulatory and practical frameworks. *Clinical therapeutics*. 2016; 38(3): 574-81.

25. Yasinta M, Che RC, Hu CY, et al. Use of off-label nephrology-related drugs in hospitalized pediatric patients: a retrospective study. *World Journal of Pediatrics*. 2015; 12(2): 236-42.

26. Zhu X, Hu J, Sun B, et al. Comparison of unlicensed and off-label use of antipsychotics prescribed to Child and adolescent psychiatric outpatients for treatment of mental and behavioral disorders with different guidelines: the China Food and Drug Administration versus the FDA. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 01 Apr 2018; 28(3): 216-24.