

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM FARMÁCIA

**Medicamentos *off-label* e não licenciados no âmbito pediátrico: um problema
recorrente e atual**

Maria Eduarda Balsan

Porto Alegre, Novembro de 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia

**Medicamentos *off-label* e não licenciados no âmbito pediátrico: um problema
recorrente e atual**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
obtenção de título de farmacêutico
pelo Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.

Maria Eduarda Balsan

Orientadora: Prof^a Dr^a Cássia Virgínia Garcia

Coorientadora: Dr^a Caren Gobetti

Porto Alegre, Novembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Declaro meus agradecimentos primeiramente aos meus pais, Eduardo e Diva, que desde criança me ensinaram o valor da educação, sempre me incentivaram em todas as minhas escolhas e nunca mediram esforços para que meu sonho de realizar a graduação em uma universidade federal fosse realizado. Agradeço também à minha irmã Ana Clara, conselheira, parceira de chimarrão nas horas de estudo e minha companhia diária. Ao meu namorado Athos, que sempre esteve ao meu lado desde o início do curso, parceiro e companheiro, vivenciou comigo todas as emoções, frustrações e alegrias que a faculdade proporciona.

Às minhas amigas Ágata, Bárbara, Franciele e Deise, por cada sorriso e cada momento que ficarão para sempre registrados na minha memória, cada conversa nas escadarias da faculdade, no RU, na biblioteca estudando para as provas, no ônibus indo para o campus do vale, tudo isso tornou mais leve toda essa experiência e fizeram esses seis anos passarem voando.

À minha orientadora Cássia e minha coorientadora Caren, exemplos de pesquisadoras e minhas inspirações como farmacêuticas, me acompanham desde a iniciação científica no LCQFar, onde tive a feliz oportunidade de me inserir no mundo da ciência e conhecer exímios pesquisadores.

RESUMO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica dos últimos dez anos abordando diferentes aspectos relativos à utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados em pediatria. Essa prática está diretamente relacionada ao baixo número de ensaios clínicos envolvendo crianças, principalmente devido a questões éticas complexas que desestimulam a condução dos mesmos. Assim, poucos são os medicamentos que provam ser adequados para o tratamento de pacientes pediátricos, com carência de dados relacionados à sua segurança e eficácia nesta população, fazendo-se necessário recorrer ao uso de medicamentos *off-label* e não licenciados. Os medicamentos são classificados como *off-label* quando seu uso se dá de maneira que difere de suas especificações aprovadas, podendo ser devido à dose, frequência de administração, idade, peso, via de administração ou indicação. Por sua vez, produtos não licenciados são classificados desta forma por não possuírem aprovação para sua comercialização no país, não estarem disponíveis no mercado, ou não possuírem comprovação de segurança e eficácia. A população mais afetada por essa prática é composta por crianças de até dois anos de idade, principalmente recém-nascidos, internados em unidades de terapia intensiva neonatais e pediátricas, sendo também os mais propensos ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à utilização desses produtos. Preparo de protocolos de estudo organizados, relato de informações aos pais e à criança de maneira clara e objetiva, aproximação entre pesquisadores e pais para o estabelecimento de uma relação de confiança e condução das pesquisas em momentos de disponibilidade da família demonstra ser estratégias importantes para facilitar a realização dos ensaios clínicos. Já existem organizações envolvidas no apoio ao preparo de pesquisas clínicas pediátricas, promovendo o desenvolvimento de formulações adequadas para pacientes pediátricos.

Palavras chave: *off-label*, não licenciado, pediatria, estudos clínicos pediátricos.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

FDA - *Food and Drug Administration*

OMS - Organização Mundial de Saúde

SmPC - *Summary of Product Characteristics*

SNC - Sistema Nervoso Central

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a indicação diferente da aprovada 21

Tabela 2 – Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a idade ou peso diferentes do aprovado 23

Tabela 3 – Continuação dos medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a idade ou peso diferentes do aprovado
23

Tabela 4 - Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a frequência ou dosagem diferente da aprovada 27

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Objetivos	10
3. Metodologia	12
4. Revisão da literatura	13
4.1 Por que medicamentos off-label e não licenciados são tão utilizados?	15
4.2 Setores hospitalares e pacientes mais afetados pelo uso off-label e não licenciado	Erro! Indicador não definido.
4.3 Prevalência do uso de medicamentos off-label e não licenciado	18
4.4 Utilização de medicamentos off-label em pediatria	19
4.4.1 Indicação	20
4.4.2 Idade	21
4.4.3 Via de administração	23
4.4.5 Carência de informações na bula para o uso pediátrico	24
4.4.6 Frequência e dosagem	24
4.5 Utilização de medicamentos não licenciados em pediatria	27
4.6 Familiaridade de profissionais da saúde com a prática de prescrição e dispensação off-label e não licenciada	29
4.7 Problemas relacionados ao uso off-label e não licenciado	31
4.8 Iniciativas para a melhor condução de estudos clínicos pediátricos	32
4.9 Organizações envolvidas no desenvolvimento de medicamentos adequados ao público pediátrico	34
5. Conclusões	36
6. Referências	37

1. Introdução

O processo de desenvolvimento de medicamentos é, na maioria das vezes, bastante demorado. Isso porque, para que sua eficácia e segurança sejam comprovadas, o mesmo deve passar por uma fase de pesquisa pré-clínica e, após, a pesquisa clínica, que é dividida em quatro etapas (BNDES, 2018; NIH, 2020; INCA, 2021). Na pesquisa pré-clínica, são realizados ensaios laboratoriais *in vitro* e em animais (*in vivo*), para que seja averiguada a segurança do tratamento antes de ser testado na população humana. Já na pesquisa clínica, os testes são feitos em seres humanos voluntários, através de amostras populacionais. Na primeira fase da pesquisa clínica, a amostra de participantes é pequena, e inclui indivíduos geralmente saudáveis, podendo variar de 20 a 100 participantes. É nessa fase em que é definida a dosagem segura do produto. O número de pessoas aumenta conforme o avanço das etapas de pesquisa, e as características dos participantes também mudam. Enquanto na fase I os ensaios são realizados em pessoas saudáveis, as próximas etapas são conduzidas em indivíduos que apresentam a doença para a qual o medicamento é estudado, avaliando-se a eficácia do tratamento na fase II, e a efetividade comparada a medicamentos já existentes na fase III, sendo essa a etapa em que é recebida a permissão para o registro do produto pelo órgão sanitário competente. No Brasil, esse processo é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Após a aprovação, é realizada a farmacovigilância, que caracteriza a fase IV do estudo, para que seja possível acompanhar a ocorrência de possíveis efeitos adversos em diferentes populações (BNDES, 2018; NIH, 2020; INCA, 2021).

A realização de ensaios clínicos é essencial, não somente para a avaliação da segurança e efetividade de terapias medicamentosas, mas também para a geração de dados baseados em evidências científicas. A plataforma ClinicalTrials.gov apresenta-se como uma ferramenta muito importante para que dados acerca de ensaios clínicos realizados em seres humanos estejam disponíveis a fácil acesso ao público, garantindo maior transparência dos resultados, além de permitir que sejam visualizadas informações como os locais onde estão ocorrendo os estudos e quem pode participar deles, facilitando a captação de voluntários para as pesquisas (ClinicalTrials.gov).

Diversos fatores, como questões éticas e regulatórias, falta de recursos financeiros, baixo interesse das indústrias farmacêuticas, barreiras logísticas envolvendo o deslocamento dos pacientes pediátricos e seus cuidadores, longo tempo de acompanhamento necessário e dificuldades no recrutamento, são considerados empecilhos para a realização de pesquisas fundamentais para a aprovação de medicamentos destinados à crianças e neonatos (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018; TOMASI *et al.*, 2017). Além da escassez de estudos, outro problema enfrentado é a descontinuação e não publicação de pesquisas envolvendo a população pediátrica, como observado em estudo realizado por Pica & Bourgeois (2016), no qual detectou-se que 19% dos estudos envolvendo essa população foram descontinuados, sendo a maioria deles financiados por instituições acadêmicas, em comparação aos financiados pela indústria farmacêutica, que se demonstraram menos propensos a serem descontinuados. Com relação à faixa etária, pesquisas envolvendo recém-nascidos e crianças de até 2 anos de idade são as que apresentam a maior taxa de descontinuação e não publicação, seguidas das que envolvem crianças em idade pré-escolar (PICA & BOURGEOIS, 2016). A carência de estudos pediátricos reflete na falta de informações científicas, levando a um percentual de 50 a 90% de ausência de medicamentos destinados a esses pacientes (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017).

Para que um medicamento possa ser prescrito, dispensado e utilizado pelo paciente, o mesmo deve apresentar a autorização de comercialização, concedida para a indicação para o qual o mesmo é aprovado. Com isso, o medicamento será comercializado acompanhado de um documento chamado resumo das características do medicamento (SmPC - *Summary of Product Characteristics*), que contém informações acerca das indicações, dosagens, vias de administração e grupos de pacientes para os quais o medicamento é indicado. Essas informações contidas no SmPC são chamadas de “*label*” ou bula, portanto, quando um medicamento é utilizado em condições que diferem destas especificações, seu uso é chamado de “*off-label*” (DOOMS & KILLICK, 2017; GUPTA & NAYAK, 2014).

O uso de terapias medicamentosas de maneira “*off-label*” é uma prática muito comum no âmbito pediátrico, além disso, outra alternativa frequentemente utilizada são os medicamentos não licenciados, que resultam normalmente da manipulação de um produto a partir de um medicamento licenciado utilizando-se, por exemplo, técnicas de trituração de um comprimido para a preparação de uma

derivação líquida para pacientes com dificuldades de deglutição, ou que façam uso de sonda de alimentação enteral (DOOMS & KILLICK, 2017).

Pelo fato de as crianças apresentarem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que diferem dos adultos, variando conforme a idade, peso corporal e estágio de desenvolvimento, sua resposta terapêutica a tratamentos medicamentosos também difere da população adulta (BOUQUET *et al.*, 2018; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). Na tentativa de adequar as doses destes medicamentos aos pacientes pediátricos, métodos de extrapolação são realizados através de dados pré-existentes, obtidos de populações de diferentes faixas etárias. Porém, esta prática pode acarretar em diferenças na resposta terapêutica, ou até mesmo em efeitos adversos. Os recém-nascidos compõem a parcela da população pediátrica mais propensa a apresentarem reações adversas pelo uso de medicamentos, devido ao fato de seus órgãos estarem ainda muito imaturos e o rápido processo de crescimento que ocorre após o nascimento. Além disso, após o nascimento ocorre uma diminuição da ligação às proteínas plasmáticas, podendo aumentar a sensibilidade desses pacientes a determinados medicamentos. Todos esses fatores dificultam a estipulação de uma dosagem ótima, tendo em vista a grande quantidade de fatores a serem considerados (BOUQUET *et al.*, 2018).

2. Objetivos

Através do presente trabalho, objetiva-se abordar as principais barreiras para a condução de estudos clínicos envolvendo a população pediátrica, os principais motivos para a utilização de medicamentos de maneira *off-label* e não licenciada, principalmente no âmbito hospitalar, em diferentes regiões do mundo, além de descrever os medicamentos mais utilizados nessas condições, bem como a faixa etária mais afetada. Também objetiva-se apresentar dados acerca da familiaridade que profissionais da saúde das áreas da Medicina, Farmácia e Enfermagem apresentam com a prescrição, dispensação e utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados, além de práticas que podem ser realizadas na pesquisa clínica para promover melhorias nos ensaios clínicos pediátricos, e iniciativas que estão sendo realizadas para tornar os tratamentos medicamentosos mais seguros e eficazes para esses pacientes.

3. Metodologia

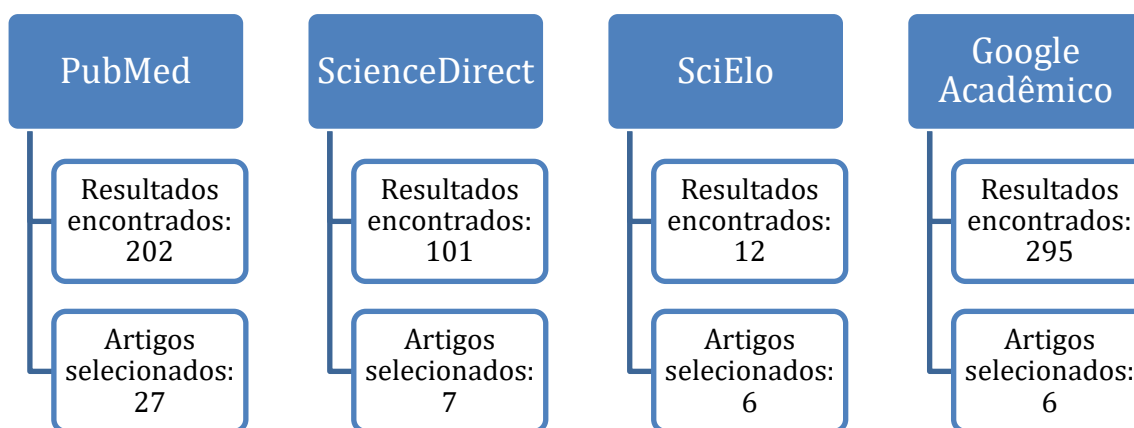
Para a composição desta revisão bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados PubMed, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico. Em pesquisa utilizando o Google Acadêmico, foram utilizados os termos “pediatria AND *off-label* AND não licenciado”, excluindo-se artigos publicados anteriormente ao ano de 2011. Os termos “*pediatric* AND *off-label* AND *unlicensed*” e “pediatria AND *off-label*” foram utilizados para pesquisa no ScienceDirect, sendo selecionados artigos de pesquisa publicados a partir de 2011. Para buscas na base de dados PubMed, utilizou-se os termos “*pediatric* AND *off-label use*”, “*children* AND *off-label drug use*” e “ensaios clínicos AND pediatria”, foram filtrados artigos publicados entre 2011 e 2021, excluindo-se capítulos de livros. Na base SciELO, os termos “*pediatric* AND *off-label*” foram utilizados na busca.

Na busca por artigos, não limitou-se o idioma, selecionando-se artigos publicados nos idiomas espanhol, inglês e português. Tendo em vista os termos citados anteriormente para cada uma das bases de dados, utilizou-se como critério de inclusão artigos que apresentassem em seu título os termos “medicamentos *off-label* e não licenciados”, “medicamentos *off-label*” ou “medicamentos não licenciados”, nos três idiomas citados, sendo selecionados artigos que se tratassem do uso geral desses medicamentos no meio pediátrico, podendo ser no âmbito hospitalar ou fora dele.

Como critérios de exclusão, artigos de revisão ou que tratavam de medicamentos e/ou classes de medicamentos específicos, além de terapias utilizadas em oncologia e no tratamento paliativo de pacientes não foram selecionados.

4. Revisão da literatura

O esquema a seguir demonstra o número de artigos encontrados utilizando os termos anteriormente citados para cada uma das bases de dados, bem como o número de artigos selecionados utilizando-se os critérios de exclusão e inclusão definidos na metodologia.



Diante do baixo número de medicamentos que apresentem informações comprovadas cientificamente para seu uso em pediatria, a opção mais viável é, na maioria dos casos, a utilização de terapias medicamentosas *off-label* e não licenciadas. Medicamentos são classificados como não licenciados quando não possuem autorização para sua comercialização nas agências regulatórias do país, ou quando não estão disponíveis no mercado, sendo necessária a manipulação magistral da fórmula (FERREIRA *et al.*, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). A formulação magistral é preparada pelo farmacêutico a partir das matérias primas, devendo ser diferenciada de uma derivação magistral farmacêutica, caracterizada pela produção de um medicamento a partir de um produto licenciado quando, por exemplo, é realizada uma trituração de um comprimido no preparo de uma formulação líquida (DOOMS & KILLICK, 2017). Também foram considerados produtos que não possuem indicação para uso na população pediátrica, e que não apresentem segurança e eficácia comprovada para esta mesma população (FERREIRA *et al.*, 2012).

Por sua vez, os medicamentos são definidos como *off-label* quando a sua prescrição é feita de maneira diferente das especificações licenciadas (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018), podendo ser classificados como *off-label* por:

a) Indicação: quando o medicamento é utilizado para tratar condições de saúde para as quais não possui aprovação (FERREIRA *et al.*, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). A indicação diferente da aprovada é o principal motivo para o uso *off-label* segundo estudos realizados na Espanha, Brasil e Estados Unidos (DOS SANTOS & HEINECK, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; HOON *et al.*, 2019);

b) Dose ou frequência: quando a dose/frequência prescrita é diferente da aprovada para o mesmo medicamento, podendo ser maior ou menor (FERREIRA *et al.*, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). A dose figura como o motivo predominante para o uso de medicamentos *off-label* em países como Israel, Nigéria, China, Brasil e Espanha. Um estudo realizado em um município da região sul do Brasil relatou a maior prevalência do uso de doses maiores do que as aprovadas (BLANCO-REINA *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2012; GONÇALVES & HEINECK, 2016; MEI *et al.*, 2019; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018; OSHIKOYA *et al.*, 2017);

c) Via de administração: quando a via de administração utilizada difere da autorizada (FERREIRA *et al.*, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018), citada por Santiago *et al.* (2017) como fator predominante para o uso *off-label*, representando 64% dos casos (SANTIAGO *et al.*, 2017);

d) Idade/peso: quando o uso do medicamento não foi aprovado para a idade e/ou peso do paciente. Geralmente aplicada a pacientes que apresentam idade e peso inferiores ao autorizado para seu uso (FERREIRA *et al.*, 2012; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). Esse critério foi o principal motivo para a prática em muitos países, como a Jordânia, Irlanda, Indonésia, Espanha, Coreia do Sul e Brasil (ABDULAH *et al.*, 2015; AROCAS CASAÑ *et al.*, 2017; BLANCO-REINA *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2012; DOS SANTOS & HEINECK, 2012; LEE *et al.*, 2018; MUKATTASH *et al.*, 2011, 2018; SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019).

4.1 Por que medicamentos off-label e não licenciados são tão utilizados?

A baixa disponibilidade de medicamentos adequados para a população pediátrica apresenta-se como um problema em diversos países ao redor do mundo. Isso porque, para que um novo medicamento seja desenvolvido, estudos pré clínicos e clínicos são necessários para que sua segurança e eficácia seja comprovada (BNDES, 2018; NIH, 2020; INCA, 2021). No entanto, a realização destes ensaios encontram diversos entraves que dificultam sua realização. Greenberg *et al.* (2018) relatam, em pesquisa, os principais obstáculos encontrados por profissionais médicos, principalmente por especialistas em medicina da família e da pediatria geral, para a realização de pesquisas envolvendo o público pediátrico. Barreiras relacionadas à implementação do estudo como a obtenção de recursos financeiros para o financiamento da pesquisa, treinamento da equipe e obtenção do número requerido de participantes no estudo, além de questões éticas e regulatórias, como a preparação dos documentos necessários foram pontuadas como importantes. Porém, os principais desafios encontrados por esses profissionais estão relacionados a fatores que envolvem a preocupação dos pais, principalmente no que diz respeito aos possíveis efeitos adversos, realização de procedimentos invasivos e administração de um medicamento que não foi previamente testado. A dificuldade logística envolvendo as crianças e seus pais/cuidadores também foi identificada como um dos obstáculos principais, visto que devem ser levados em consideração os seus compromissos diários e dificuldades de tempo e custo do transporte até o local de estudo (GREENBERG *et al.*, 2018).

Lagler *et al.* (2020) também observam a grande influência das barreiras éticas como um fator impeditivo para a condução de estudos clínicos pediátricos, visto que crianças não podem consentir por si próprias, apenas com o consentimento conjunto de ambos os pais. Para que a criança possa consentir, a mesma deve ter pleno entendimento sobre do que se trata o estudo, além disso, existem diferentes níveis de categorias de riscos e benefícios envolvidos que são, muitas vezes, questões complexas a serem resolvidas na prática. Outros desafios encontrados estão relacionados com as dificuldades encontradas no recrutamento de pacientes, além do fato de as crianças, em geral, apresentarem-se doentes com menor frequência em relação aos adultos, tornando reduzida o número de pacientes pediátricos aptos a participarem dos estudos (LAGLER *et al.*, 2020)

Essas barreiras desestimulam a realização de pesquisas clínicas em pacientes pediátricos, resultando no alto índice de ausência de medicamentos adequados para o tratamento dessa população, gerando poucas informações a respeito da dosagem adequada. Portanto, para que os pacientes pediátricos possam ter um tratamento seguro e eficaz, é fundamental que pesquisas envolvendo esse público sejam realizadas (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017). Avaliação dos potenciais riscos e benefícios, importância clínica do estudo, distância até o local de realização dos ensaios clínicos e tempo para a discussão dos ensaios com os pais dos pacientes foram considerados fatores de grande importância na condução de um estudo clínico (GREENBERG *et al.*, 2018).

A insuficiência de dados atualizados para novas indicações e a ambiguidade ou imprecisão das informações possuem grande impacto na ausência de terapias medicamentosas específicas para tratar afecções que afetam a população pediátrica, principalmente bebês e recém-nascidos, fazendo-se necessário recorrer a tratamentos utilizando medicamentos de maneira *off-label* ou não licenciada, nos quais são realizados ajustes para que seja possível tratar o paciente com um medicamento que originalmente não apresenta aprovação para uso nessas condições (DOOMS & KILLICK, 2017; MEI *et al.*, 2019).

4.2 Setores hospitalares e pacientes mais afetados pelo uso off-label e não licenciado

Um estudo realizado nos Estados Unidos identificou que os setores hospitalares mais afetados pela utilização de medicamentos *off-label* são os ambientes de internação, ambulatorial e leitos de observação, com taxas que se aproximam de 50% (YACKEY *et al.*, 2019). Na China, foi observado uma maior utilização de medicamentos de maneira *off-label* no setor da enfermaria em relação ao serviço clínico, e esse uso se demonstrou mais pronunciado para medicamentos essenciais (ZHANG *et al.*, 2013), ou seja, medicamentos que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) “satisfazem necessidades prioritárias de cuidado de saúde da população” (FIGUEIREDO *et al.*, 2014). Semelhantemente ao observado na China (ZHANG *et al.*, 2013), na Coreia do Sul também foi verificou-se que o maior número de prescrições *off-label* se deu em pacientes atendidos no setor da enfermaria geral, representando aproximadamente 70% dos casos estudados,

seguido das unidades de terapia intensiva e dos serviços de emergência (LEE *et al.*, 2018). No Brasil, um estudo avaliou o uso de preparações magistrais extemporâneas no tratamento da população pediátrica e concluiu que, dentre os setores avaliados, a UTI neonatal apresentou o maior número de prescrições (BRITTO *et al.*, 2017).

Os recém-nascidos, principalmente os prematuros, apresentam maior imaturidade de seus órgãos e baixo peso corporal, o que os torna mais suscetíveis a determinadas doenças que são, muitas vezes, características da prematuridade, sendo necessária a prescrição de diferentes medicamentos que, na maioria das vezes, não apresentam dados científicos na literatura que abordem esses pacientes (AROCAS CASANÃ *et al.*, 2017; BOUQUET *et al.*, 2018). Estudos mostram que o número de prescrições de medicamentos não licenciados e *off-label* diminui conforme o aumento da idade, ou seja, quanto mais jovem o paciente, maiores são as chances de que ao menos um produto *off-label* seja prescrito (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018; YACKEY *et al.*, 2019). Essas estatísticas podem ser observadas tanto no âmbito hospitalar, quanto no âmbito domiciliar, onde dados de dois estudos realizados no Brasil revelam que crianças com idade inferior a 2 anos são as mais afetadas por este tipo de prática (DIEL *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2012). A prática é ainda mais prevalente em casos de neonatos (SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019; YACKEY *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2013) e bebês de até um ano, onde quase 50% das prescrições realizadas são de medicamentos considerados *off-label* (YACKEY *et al.*, 2019). A relação entre faixa etária e número de prescrições também pode ser observada por Lee *et al.* (2018) e Mukattash *et al.* (2011), os quais identificaram que o grupo de bebês de 1 mês a 2 anos foi o que recebeu o maior número de medicamentos *off-label* (LEE *et al.*, 2018; MUKATTASH *et al.*, 2011) e não licenciados (MUKATTASH *et al.*, 2011), seguido das crianças de 2 a 11 anos, e adolescentes de 12 a 18 anos (LEE *et al.*, 2018; MUKATTASH *et al.*, 2011). O grupo de recém nascidos de até 1 mês foi o que menos recebeu esses medicamentos (LEE *et al.*, 2018). Dados similares foram encontrados em um estudo realizado no Ceará, que concluiu que bebês de 1 mês a 1 ano de idade foram os pacientes que receberam o maior número de prescrições *off-label*, por outro lado, crianças na faixa etária dos 6 aos 12 anos demonstraram ser o público mais propenso a receber medicamentos não licenciados (LOUREIRO *et al.*, 2013). Além da faixa etária, observou-se a relação de outros fatores com a maior taxa de

prescrições *off-label*, como o maior tempo de internação, superior a uma semana, e pacientes que são submetidos à cirurgia (SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019).

4.3 Prevalência do uso de medicamentos *off-label* e não licenciado

Um estudo espanhol realizado em uma unidade de cuidados intensivos demonstrou que, do total de prescrições avaliadas, 8,6% estavam sendo prescritas em condições não licenciadas, e aproximadamente 54% estavam sendo utilizadas de forma *off-label* (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017). Na África do Sul, identificou-se que 7% dos receituários médicos ocorrem de maneira *off-label* nos ambientes ambulatoriais geral e altamente especializados (KRUGER *et al.*, 2019), semelhante à porcentagem encontrada em pesquisa realizada na Nigéria, em que situações como essas acontecem em 7,7% dos casos (OSHIKOYA *et al.*, 2017). Em pesquisa realizada em hospitais terciários da Coreia do Sul, foi apontado um percentual bastante elevado dessas prescrições, em que mais de 80% dos pacientes receberam um ou mais medicamentos *off-label* (LEE *et al.*, 2018).

Nir-Neuman *et al.* (2018) e Koszma *et al.* (2021) identificaram em estudos realizados em Israel e no Brasil, respectivamente, que praticamente todos os neonatos receberam ao menos um produto *off-label* (KOSZMA *et al.*, 2021; NIR-NEUMAN *et al.*, 2018), resultados semelhantes aos encontrados por Casañ *et al.* (2017) em um estudo realizado em uma UTI neonatal da Espanha, onde aproximadamente 90% dos pacientes receberam ao menos um tratamento considerado *off-label* (AROCAS CASAÑ *et al.*, 2017). Os medicamentos não licenciados, por sua vez, são menos prescritos, visto que 23,9% desses pacientes receberam ao menos um medicamento não licenciado (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018).

Uma pesquisa realizada no Brasil apontou que, dentre os pacientes internados em uma UTI pediátrica de um hospital localizado no estado de Minas Gerais, 86% recebeu ao menos um medicamento prescrito de maneira *off-label*, e 67% recebeu ao menos um não licenciado. Do total de prescrições avaliadas, aproximadamente 23% foram classificadas como *off-label*, aproximadamente 13% como não licenciados, e 1,4% classificados como *off-label* e não licenciados (FERREIRA *et al.*, 2012). Esses resultados são bastante parecidos aos encontrados em outro estudo brasileiro, no qual foi constatado que 35% do total de prescrições correspondem a medicamentos *off-label*, e aproximadamente 15% correspondem a

produtos sem licença. Nesse mesmo trabalho, observou-se que foram realizadas prescrições não licenciadas ou *off-label* a praticamente todos os pacientes (SANTOS & HEINECK, 2011). Em uma unidade de terapia intensiva neonatal brasileira, foi observada uma grande prevalência de prescrições de acordo com dados coletados em um estudo nos anos de 2016 e 2017, tanto de medicamentos *off-label* quanto de medicamentos não licenciados, com porcentagens de 79% e 55,5%, respectivamente (VIEIRA *et al.*, 2021).

4.4 Medicamentos e classes terapêuticas mais utilizadas de forma *off-label*

Alguns estudos estabeleceram uma relação entre os principais grupos de medicamentos, e as justificativas para seu uso *off-label*. Para a classificação dos medicamentos, utilizou-se o sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), que possui a finalidade de auxiliar nos estudos sobre o uso de medicamentos, facilitando a comparação estatística do consumo dos mesmos. Essa ferramenta possui cinco níveis, o primeiro deles indicando o principal grupo anatômico, o segundo indica o subgrupo terapêutico, o terceiro sinaliza o subgrupo farmacológico, o quarto refere-se ao subgrupo químico e o quinto representa a substância química. Para fins de classificação, verificou-se o índice ATC da Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo utilizado o primeiro dos cinco níveis da classificação, relativo ao órgão ou sistema no qual o fármaco atua, dividido em 14 grupos principais (Quadro 1) (WHO, 2018):

Quadro 1 - Classificação ATC de medicamentos

A	Trato alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema geniturinário e órgãos sexuais
H	Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas
J	Anti-infecciosos de uso sistêmico
L	Antineoplásicos e agentes

	imunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Variados

4.4.1 Indicação

Zhang *et al.*(2013) verificaram que, quando a indicação diferente da aprovada foi utilizada como motivo para a prática, observou-se que a população mais afetada foi a de recém nascidos, e as classes de medicamentos mais administradas foram V, P e D (ZHANG *et al.*, 2013). Em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) brasileira, os medicamentos mais utilizados em condições *off-label* foram a hidrocortisona (grupo H), a vancomicina (grupo J), metoclopramida (grupo A) e cefepime (grupo J) (CARVALHO *et al.*, 2012).

Também em outra UTIN no Brasil, verificou-se a grande presença de medicamentos pertencentes ao grupo J, como a azitromicina e a cefalexina, além da atropina (grupo A) (SANTIAGO *et al.*, 2017). Foi identificado que, em um hospital universitário localizado na região sul do Brasil, os medicamentos mais utilizados pelo critério da indicação foram a metoclopramida, omeprazol (grupo A), fenoterol (grupo R) e metronidazol (grupo J) (DOS SANTOS & HEINECK, 2012). Na Espanha, observou-se um número considerável de prescrições de tocoferol (vitamina E), pertencente ao grupo A, e de ranitidina, que também pertence ao grupo A, e pode ser classificada como *off-label* tanto segundo a indicação, quanto pela idade diferente da aprovada (SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019).

Tabela 1 – Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a indicação diferente da aprovada.

Autores	A	J	H	R
CARVALHO <i>et al.</i> , 2012	<u>Metoclopramida</u>	<u>Vancomicina e Cefepime</u>	Hidrocortisona	-
SANTIAGO <i>et al.</i> , 2017	Atropina	<u>Azitromicina e Cefalexina</u>	-	-
DOS SANTOS & HEINECK, 2012	<u>Metoclopramida e Omeprazol</u>	<u>Metronidazol</u>	-	<u>Fenoterol</u>
SUCASAS ALONSO <i>et al.</i> , 2019	<u>Tocoferol e Ranitidina</u>	-	-	-

4.4.2 Idade

A idade diferente da aprovada é também um dos motivos mais observados para o tratamento de neonatos utilizando medicamentos *off-label*. Nesses casos, os medicamentos dos grupos B, N e M foram os mais utilizados (ZHANG *et al.*, 2013). No Brasil, um estudo apontou que, para o uso *off-label* segundo a idade, os produtos mais utilizados foram o paracetamol, a glicerina, a dopamina e a zidovudina, pertencentes aos grupos N, A, C e J, respectivamente (CARVALHO *et al.*, 2012). O uso de paracetamol também foi observado por Blanco-Reina *et al.* (2015) no âmbito ambulatorial, em adolescentes e crianças com menos de 14 anos. Foi relatado ainda o uso de outros medicamentos como a budesonida e o dextrometorfano, ambos pertencendo ao grupo R, em crianças menores de 2 anos (BLANCO-REINA *et al.*, 2015). Outro estudo brasileiro identificou que os medicamentos salbutamol e loratadina (grupo R) foram utilizados para uma idade inferior à recomendada (GONÇALVES & HEINECK, 2016).

Destacaram-se também a morfina (pertencente ao grupo N), alizaprida (grupo A), e omeprazol (grupo A), como principais medicamentos utilizados por idade que difere da aprovada (SANTIAGO *et al.*, 2017). Dos Santos e Heineck (2012) também citam o omeprazol e salbutamol como alguns dos medicamentos mais utilizados seguindo esse critério, além também do ibuprofeno (grupo M) e do ácido valpróico (grupo N) (DOS SANTOS & HEINECK, 2012). O uso do salbutamol e da ranitidina foi observado em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, sendo a ranitidina

utilizada sem aprovação para pacientes com menos de 12 anos, e o salbutamol em bebês abaixo de 18 meses (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018).

A utilização do paracetamol e do salbutamol de maneira *off-label* também foi apontada por Kruger *et al.* (2019), além da amoxicilina (grupo J), sendo o peso do paciente a principal razão para o uso desses medicamentos no ambulatório clínico pediátrico geral (KRUGER *et al.*, 2019). De acordo com um estudo populacional realizado por Diel *et al.* (2020), a amoxicilina foi o medicamento mais utilizado segundo a idade em pacientes de até 2 anos. Em crianças de 2 a 5 anos, observou-se o maior uso da budesonida (grupo R) e da nimesulida (grupo M). Na faixa etária dos 5 aos 12 anos, foi representativa a utilização de paracetamol e ibuprofeno (DIEL *et al.*, 2020).

Em uma UTIN, Sucasas Alonso *et al.* (2019) identificaram o significativo uso do fentanil (grupo N), além também da cefazolina (grupo J) e da ranitidina (grupo A) (SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019). Destacou-se, em outra UTI neonatal espanhola, o uso da ampicilina (grupo J) por não apresentar aprovação de uso em pacientes com menos de 1 ano de idade (AROCAS CASAN˜ *et al.*, 2017). Também na Espanha, em uma UTI pediátrica, foi observado o uso frequente de medicamentos como atropina e ranitidina (grupo A), furosemida e dopamina (grupo C) e etomidato (grupo N) (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017).

Abdulah *et al.* (2015) constataram em estudo realizado em ambiente comunitário da Indonésia, que a doxiciclina (grupo J) foi o medicamento mais prescrito de maneira *off-label*, sendo utilizada dessa forma devido à idade, por não haver dados acerca de seu uso para crianças com menos de 8 anos (ABDULAH *et al.*, 2015). Observou-se em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, localizada no estado de Minas Gerais, que os medicamentos mais utilizados de maneira *off-label* foram o fentanil e a dipirona sódica, ambas pertencentes ao grupo N (FERREIRA *et al.*, 2012).

Tabela 2 – Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a idade ou peso diferentes do aprovado.

Autores	N	A	R	J	M	C
CARVALHO <i>et al.</i> , 2012	Paracetamol	Glicerina	-	Zidovudina	-	Dopamina
BLANCO-REINA <i>et al.</i> , 2016	Paracetamol	-	<u>Budesonida</u> e <u>Dextrometorfano</u>	-	-	-
GONÇALVES & HEINECK, 2016	-	-	<u>Salbutamol</u> e <u>Loratadina</u>	-	-	-
SANTIAGO <i>et al.</i> , 2017	Morfina	<u>Alizaprida</u> e <u>Omeprazol</u>	-	-	-	-
DOS SANTOS & HEINECK, 2012	<u>Ácido valpróico</u>	<u>Omeprazol</u>	<u>Salbutamol</u>	-	<u>Ibuprofeno</u>	-
NIR-NEUMAN <i>et al.</i> , 2018	-	<u>Ranitidina</u>	<u>Salbutamol</u>	-	-	-
KRUGER <i>et al.</i> , 2019	-	-	-	Amoxicilina	-	-

Tabela 3 – Continuação dos medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a indicação diferente da aprovada.

Autores	N	A	R	J	M	C
DIEL <i>et al.</i> , 2020	Paracetamol	-	<u>Budesonida</u>	Amoxicilina	<u>Nimesulida</u> e <u>Ibuprofeno</u>	-
SUCASAS ALONSO <i>et al.</i> , 2019	<u>Fentanil</u>	<u>Ranitidina</u>	-	<u>Cefazolina</u>	-	-
AROCAS CASAÑ <i>et al.</i> , 2017	-	-	-	Ampicilina	-	-
GARCÍA-LÓPEZ <i>et al.</i> , 2017	-	<u>Atropina</u> e <u>Ranitidina</u>	-	-	-	Dopamina e Furosemida
ABDULAH <i>et al.</i> , 2015	-	-	-	<u>Doxiciclina</u>	-	-
FERREIRA <i>et al.</i> , 2012	<u>Fentanil</u> e <u>Dipirona sódica</u>	-	-	-	-	-

4.4.3 Via de administração

Observou-se em estudo realizado em um hospital da China que a via de administração diferente da aprovada foi o motivo mais recorrentemente observado no tratamento de bebês de 1 mês a 2 anos, sendo principalmente utilizados

medicamentos pertencentes aos grupos B e A (ZHANG *et al.*, 2013). Em estudo conduzido em uma unidade de terapia intensiva neonatal, constatou-se que os medicamentos utilizados de forma *off-label* pela via de administração são representados, principalmente, por medicamentos aprovados para o uso oral, mas que são utilizados por sonda ou pela via sublingual (SANTIAGO *et al.*, 2017). Em uma UTI pediátrica de Israel, foi apontado o uso intravenoso da azitromicina (grupo J), via não aprovada para uso em crianças. Esse mesmo trabalho identificou o uso da fitomenadiona (grupo B) em uma UTIN, tendo seu uso *off-label* tanto pela via de administração quanto pela dose diferente da aprovada (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018).

4.4.4 Carência de informações na bula para o uso pediátrico

A falta de informações para o uso pediátrico na bula foi o principal motivo para o tratamento *off-label* em adolescentes e crianças maiores de 2 anos. Dentre os grupos de medicamentos utilizados, prevalecem os pertencentes ao grupo V, seguidos do uso de preparações hormonais de uso sistêmico, principalmente os glicocorticóides, pertencentes ao grupo H, e por fim medicamentos dermatológicos (grupo D), principalmente cremes de uso tópico (ZHANG *et al.*, 2013).

4.4.5 Frequência e dosagem

Observou-se que, quando o motivo do uso foi a frequência diferente da aprovada, os anti-infecciosos de uso sistêmico, do grupo J, e medicamentos para o sistema respiratório, pertencentes ao grupo R, foram os mais utilizados por pacientes pediátricos em um hospital universitário da China (ZHANG *et al.*, 2013).

Em um estudo brasileiro, identificou-se que o medicamento mais prescrito, quando utilizado em condições *off-label* devido à dose, foi a ampicilina, medicamento pertencente ao grupo J. Quando seu uso se deu em decorrência da frequência, os mais utilizados foram a ampicilina, cefotaxima e dexametasona, sendo as duas primeiras pertencentes ao grupo J, e a dexametasona podendo pertencer aos grupos D, S ou H, a depender de sua forma farmacêutica (CARVALHO *et al.*, 2012).

Na atenção primária, com relação à frequência de administração, foi observado principalmente o uso de medicamentos como a loratadina e o fenoterol, pertencentes ao grupo R, além da dimeticona, pertencente ao grupo A. O salbutamol (grupo R) e a amoxicilina (grupo J) foram utilizados em sobredosagem, tanto para

crianças em idade pré-escolar, quanto para crianças em idade escolar e adolescentes (GONÇALVES & HEINECK, 2016).

No setor da UTI neonatal e pediátrica, verificou-se que há um grande número de prescrições de medicamentos pertencentes ao grupo dos anti-infecciosos de uso sistêmico (J), citando-se a gentamicina, amoxicilina, cefotaxima e vancomicina (BLANCO-REINA *et al.*, 2016). Outro estudo realizado em uma UTIN apontou o uso da gentamicina em frequência diferente da aprovada, uma vez que sua administração deve ser realizada a cada 8 horas, porém seu uso se dá em intervalos maiores para neonatos a termo e prematuros (AROCAS CASAÑ *et al.*, 2017). O uso de medicamentos pertencentes ao grupo J, com destaque para a ampicilina e a gentamicina, e da fitomenadiona (grupo B), também foram observados por Nir-Neuman *et al.* (2018) em uma UTIN (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018).

Oshikoya *et al.* (2017) avaliaram o uso de medicamentos *off-label* no tratamento de asma, epilepsia e anemia falciforme na Nigéria e concluiu que, entre os medicamentos mais utilizados, encontram-se a carbamazepina e o ácido valproico (grupo N), cefotaxima (grupo J) e ranitidina (grupo A), classificados desta forma devido à dose diferente da aprovada (OSHIKOYA *et al.*, 2017). Medicamentos do grupo N como a dipirona (BLANCO-REINA *et al.*, 2016; GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017) e a fenitoína também foram prescritos de maneira *off-label* segundo a dose, além também da desmopressina (grupo H), da dexametasona e da alimemazina (grupo R) (BLANCO-REINA *et al.*, 2016).

Yackey *et al.* (2019) identificaram que os produtos mais utilizados de forma *off-label* foram para tratamento de afecções que acometem o sistema nervoso central (SNC) e sistema respiratório e/ou olhos, nariz e garganta. Curiosamente, medicamentos como dexmedetomidina, hidromorfona, cetamina e morfina, todos pertencentes ao grupo N, não são em geral muito utilizados, porém, quando em condições *off-label*, o uso destes ocorrem em níveis bastante elevados, com taxas que ultrapassam 90%. Outros medicamentos muito prescritos nessas condições foram o salbutamol, lorazepam (grupo N) e o pantoprazol (grupo A) (YACKEY *et al.*, 2019).

Em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) localizada no estado de Sergipe, observou-se que a classe de medicamentos anti-infecciosos (J) foi a mais representativa quando se trata do uso *off-label*, seguida da classe de medicamentos

do sistema nervoso (N) e medicamentos para o trato alimentar e metabolismo (A). Segundo critérios da ANVISA, a ampicilina foi o medicamento mais amplamente utilizado, em mais de 90% dos casos, seguida do fentanil, metronidazol e do cefepime. De acordo com a classificação do FDA, os mais utilizados foram a amicacina e a oxacilina (ambas do grupo N), além do fentanil e da vancomicina (KOSZMA *et al.*, 2021). No Ceará, Loureiro *et al.* (2013) observaram que, segundo os critérios da ANVISA, o medicamento mais utilizado *off-label* foi o ácido acetilsalicílico (grupo N), por sua vez, de acordo com o FDA, o mais utilizado nessas condições foi a metoclopramida (LOUREIRO *et al.*, 2013). Também em uma UTIN, um estudo realizado na Bahia constatou que os principais medicamentos utilizados de maneira *off-label* foram os pertencentes ao grupo dos anti infecciosos de uso sistêmico (J), com destaque para os antibacterianos de uso sistêmico, sendo a gentamicina o mais utilizado, seguida da ampicilina e da amicacina (VIEIRA *et al.*, 2021).

Lee *et al.* (2018) concluíram que as classes de produtos com maior prevalência de uso *off-label* foram os antifúngicos, em mais de 40% dos casos, seguido dos utilizados no tratamento de afecções do trato gastrointestinal, cardiovascular, analgésicos e antieméticos. Destacam-se a dopamina, o propacetamol (grupo N) e o ramosetron (grupo A) como os medicamentos com maior número de prescrições (LEE *et al.*, 2018).

Tabela 4 – Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a frequência ou dosagem diferente da aprovada.

Autores	R	J	N	A	H	B
CARVALHO <i>et al.</i> 2012	-	Ampicilina e Cefotaxima	-	-	Dexametasona*	-
GONÇALVES & HEINECK 2016	Loratadina, Fenoterol e Salbutamol	Amoxicilina	-	-	-	-
AROCAS CASAN <i>et al.</i> , 2017	-	Gentamicina	-	-	-	-
NIR-NEUMAN <i>et al.</i> , 2018	-	Ampicilina e Gentamicina	-	-	-	Fitomenadiona
OSHIKOYA <i>et al.</i> , 2017	-	Cefotaxima	Carbamazepina e Ácido valpróico	Ranitidina	-	-
BLANCO-REINA <i>et al.</i> , 2015	Alimemazina	Gentamicina, Amoxicilina, Cefotaxima e Vancomicina	Dipirona e Fenitoína	-	Desmopressina e Dexametasona*	-
GARCÍA-LÓPEZ <i>et al.</i> , 2017	-	-	Metamizol	-	-	-

4.5 Utilização de medicamentos não licenciados em pediatria

Formulações magistrais são frequentemente utilizadas como alternativa de tratamento para crianças, quando não existem outras opções medicamentosas aprovadas para sua idade. Seu uso se dá principalmente devido à possibilidade da realização do ajuste de doses, podendo ser manipulado de acordo com as necessidades do paciente. As unidades de terapia intensiva neonatais figuram como o setor hospitalar que possui a maior demanda desses medicamentos, representando quase 70% das requisições para formulações magistrais. Um estudo realizado no Rio de Janeiro avaliou as formulações magistrais líquidas de uso oral utilizadas como alternativa para o tratamento de pacientes internados nas UTIs neonatal e pediátrica, e destacou como os mais utilizados a espironolactona, o captopril e a furosemida, a sulfadiazina e o ácido fólico (PEREIRA *et al.*, 2016).

Em uma UTI neonatal da Espanha, relatou-se o Citrato de Cafeína como sendo o medicamento não licenciado com maior recorrência de prescrições,

preparado magistralmente e utilizado no tratamento da síndrome de apneia, condição de saúde aos quais recém-nascidos prematuros estão suscetíveis (AROCAS CASAN˜ *et al.*, 2017). Em uma UTI pediátrica espanhola, observou-se que, dentre os produtos não licenciados, os mais utilizados foram a espironolactona, o sildenafil, a acetazolamida e a hidroclorotiazida, todos devido ao fato de serem formulados magistralmente (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2017).

Outra alternativa muito utilizada para o tratamento da população pediátrica nos setores hospitalares são as derivações, que consistem na transformação de medicamentos que originalmente estão em sua forma farmacêutica sólida em formulações líquidas não estéreis. A realização dessa prática foi observada em 3,8% das prescrições pela farmácia hospitalar, sendo baclofeno o medicamento mais requisitado, seguido da furosemida e ácido ursodesoxicólico (SANTOS & HEINECK, 2011). A necessidade de preparações extemporâneas também pode ser observada em outro estudo, representando 4% das prescrições realizadas, das quais paracetamol, metoclopramida, dipirona e ibuprofeno foram os medicamentos mais requisitados, em ordem decrescente (DOS SANTOS & HEINECK, 2012). Britto *et al.* (2017) também avaliaram a utilização de preparações magistrais extemporâneas em diferentes setores da pediatria, apontando o sildenafil, a cafeína e a hidroclorotiazida como os produtos que apresentaram o maior número de prescrições. No setor da pediatria, prevaleceu o uso da hidroclorotiazida e do fluconazol, por sua vez, na UTI semi neonatal, a cafeína foi a preparação mais utilizada, enquanto que na UTI o sildenafil apresentou-se como o mais requerido (BRITTO *et al.*, 2017).

Foi identificado em Israel o uso da vitamina A, por ser um medicamento importado e não licenciado no país, utilizado na prevenção da broncodisplasia pulmonar, além da furosemida, formulada magistralmente pela modificação de um medicamento licenciado e utilizada no tratamento de edema pulmonar, ambos no setor da UTIN. Já no setor da UTIP, também foi observado o uso da furosemida, na qual realizou-se modificação da formulação para produção de xarope, e do cloreto de potássio, o qual foi preparado a partir da matéria prima, de forma magistral, para ser utilizado no tratamento da hipocalcemia (NIR-NEUMAN *et al.*, 2018). Em uma UTI pediátrica, identificou-se os analgésicos e antiácidos como os mais utilizados, além de outros medicamentos para tratamento de úlcera péptica e flatulência (FERREIRA *et al.*, 2012).

Dois estudos brasileiros avaliaram o uso não licenciado em UTIs neonatais. Foi observado uma maior utilização de medicamentos que atuam no sistema nervoso, com destaque para a cafeína, por ser a mais utilizada, seguida do fenobarbital e do sulfato ferroso (VIEIRA *et al.*, 2021). Outros trabalhos também destacam a ampla utilização da cafeína nesse setor hospitalar (CARVALHO *et al.*, 2012; SUCASAS ALONSO *et al.*, 2019), além também da dipirona e do hidrato de cloral (CARVALHO *et al.*, 2012). Loureiro *et al.* (2013) identificaram que o captopril foi o medicamento mais prescrito (LOUREIRO *et al.*, 2013). Dos Santos e Heineck (2012) observaram a maior frequência de prescrição não licenciada de medicamentos como a dipirona, o biperideno, a tizanidina e o ácido ursodesoxicólico (DOS SANTOS & HEINECK, 2012).

O uso não licenciado da cafeína também foi observado por Blanco-Reina *et al.* (2016) em estudo realizado em unidade de terapia intensiva neonatal e pediátrica, sendo classificado dessa forma por apresentar modificação em seu preparo, assim como outros medicamentos como o tocoferol (vitamina E), ácido fólico, nifedipino e a vancomicina na forma de gotas para uso oftálmico. Esse mesmo estudo também categorizou medicamentos sem licença por não possuírem indicação para o uso pediátrico, como a drotrecogina, a amiodarona e a enoxaparina (BLANCO-REINA *et al.*, 2016).

4.6 Familiaridade de profissionais da saúde com a prática de prescrição e dispensação *off-label* e não licenciada

Apesar de a maioria dos profissionais de saúde considerarem importante alertar os responsáveis pela criança em relação a prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados, poucos são os que os informam quando esses medicamentos são utilizados (MUKATTASH *et al.*, 2018). Além disso, poucos relatam obter consentimento por escrito, enquanto a maior parte refere obter consentimento verbal (MUKATTASH *et al.*, 2011). Dados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na China, o qual evidenciou que quase 50% dos pediatras já prescreveram medicamentos de maneira *off-label*, no entanto, a minoria relatou obter consentimento para a realização da prescrição (MEI *et al.*, 2019). Zunino *et al.* (2019) observam que, dentre os pediatras e pós-graduandos em pediatria que referiram conhecer o termo “*off-label*”, 44% informam os pais quanto ao

uso desses medicamentos, e 60% registram o uso no histórico clínico do paciente. Nesse mesmo estudo, a maioria dos respondentes consideram o uso de medicamentos *off-label* um problema na prática clínica, no entanto apenas 12% disseram nunca terem utilizado medicamentos dessa maneira (ZUNINO *et al.*, 2019).

Em um estudo realizado em hospitais pediátricos de Xangai, na China, observou-se que os farmacêuticos em sua grande maioria, quase 90%, relataram já terem dispensado medicamentos *off-label*, sendo que aproximadamente metade destes solicitaram ao prescritor a justificativa para a realização da dispensação, ou então dados da literatura que justifiquem esse uso. Apesar disso, pouco mais de 40% dos hospitais possuem um guia interno para o uso de medicamentos *off-label* (MEI *et al.*, 2019). Observou-se que, dentre os participantes que demonstraram ciência da prática de prescrição, dispensação e utilização de medicamentos *off-label*, incluindo pediatras, médicos clínicos gerais, farmacêuticos e enfermeiros, a maioria adquiriu conhecimento através de sua experiência diária com a prática, e uma menor parcela relatou ter aprendido através da experiência acadêmica (MUKATTASH *et al.*, 2011, 2018). No entanto, através de uma análise realizada com um grupo de farmacêuticos, foi relatado que a maioria adquiriu conhecimento sobre a prática através da graduação. Verificou-se também a maior familiaridade desses profissionais com o termo “não licenciado”, enquanto que os pediatras se demonstraram mais familiarizados com o termo “*off-label*” (MUKATTASH *et al.*, 2011).

Um estudo que teve como objetivo avaliar o conhecimento do termo “*off-label*” entre pediatras e pós-graduandos na área de pediatria observou que, do total de entrevistados, 40% relataram ter conhecimento sobre o termo. Dentre os que referiram conhecer o termo, 56% eram pediatras e 44% pós-graduandos. No entanto, apenas 24% dos profissionais obtiveram o conceito correto. A maioria dos respondentes do estudo consideram a prática do uso de medicamentos *off-label* um problema na prática clínica, no entanto apenas 12% disseram nunca ter prescrito esses produtos (ZUNINO *et al.*, 2019). Erros de dosagem devido à não realização de cálculos para a adequação da dose para a população pediátrica já foram observados pela grande maioria dos profissionais que trabalham em hospitais (MUKATTASH *et al.*, 2011, 2018).

4.7 Problemas relacionados ao uso *off-label* e não licenciado

Nota-se uma grande preocupação em relação a possíveis efeitos adversos que possam estar associados à prática da utilização de medicamentos em condições *off-label* e não licenciados, principalmente em recém-nascidos e bebês, os quais apresentam características farmacocinéticas que propiciam a sua ocorrência, como maior volume de distribuição e menor ligação às proteínas plasmáticas no nascimento, tornando-os mais sensíveis a determinados tratamentos (BOUQUET *et al.*, 2018). No entanto, poucos são os profissionais que alertam os pais dos pacientes sobre a não recomendação do uso de tais medicamentos (MUKATTASH *et al.*, 2018).

A relação entre a idade dos pacientes e a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso *off-label* foi constatada por Saiyed *et al.* (2015), que apontam a maior ocorrência desses eventos em pacientes com até 2 anos de idade. Os efeitos adversos mais comumente encontrados foram erupção cutânea maculopapular, calafrios, ataxia e piroxia (SAIYED *et al.*, 2015). Em estudo realizado com pacientes hospitalares, Lee *et al.* (2018) observaram que quase 20% dos pacientes desenvolveram reações adversas, estando diretamente ligado ao número de prescrições *off-label*, uma vez que receberam maior número de prescrições (LEE *et al.*, 2018). Na Índia, foi constatado um aumento de 30% no risco de desenvolvimento de efeitos adversos quando utilizados medicamentos de forma *off-label* no tratamento, também apresentando relação com a quantidade de produtos utilizados (SAIYED *et al.*, 2015).

Mukattash *et al.* (2011) apontam que, dentre os profissionais de saúde que responderam ao estudo, quase 24% já presenciaram falhas nos tratamentos e 11% já observaram a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao uso de produtos não licenciados e *off-label*. Notou-se também uma correlação entre pacientes que receberam doses mais baixas do que as recomendadas e que não obtiveram sucesso no tratamento. Além disso, relatou-se também a associação entre pacientes que receberam doses maiores do que as recomendadas e apresentaram reações adversas relacionadas ao medicamento (MUKATTASH *et al.*, 2011). Foi apontado um aumento da taxa de morte de pacientes que receberam mais prescrições de medicamentos *off-label* em relação àqueles que receberam um menor número das mesmas (YACKEY *et al.*, 2019). Lima *et al.* (2019) também observam que, em 30%

dos casos de morte de crianças devido a reações adversas a medicamentos, o uso de medicamentos de maneira *off-label* estava envolvido (LIMA *et al.*, 2019).

Observou-se que a vancomicina é um medicamento frequentemente associado a reações adversas no público pediátrico, além de outros medicamentos também presentes nesta revisão, como a oxacilina e a dipirona. A vancomicina é novamente citada como medicamento com maior associação a essas ocorrências, juntamente com a fenitoína e a ceftriaxona (LIMA *et al.*, 2019; SAIYED *et al.*, 2015).

Além dos eventos adversos relatados, outro problema relacionado ao uso de medicamentos não apropriados para crianças é a presença de excipientes que demonstram não serem adequados para essa parcela da população, uma vez que existem relatos de impactos na saúde relacionados ao uso dos mesmos. Destaca-se o uso dos parabenos que, mesmo já havendo casos relatados de hipersensibilidade devido ao seu uso, permanece muito presente em prescrições realizadas para neonatos. Foi constatado que os principais medicamentos contendo parabenos em sua composição correspondiam a medicamentos pertencentes ao grupo J, como a gentamicina. Além dos parabenos, o uso de outros excipientes potenciais causadores de reações de hipersensibilidade foram relatados, como os benzoatos, o etanol, propilenoglicol, sorbitol, polissorbato 80, sacarina sódica e cloreto de benzalcônio (NELLS *et al.*, 2015; ROUAZ *et al.*, 2021).

4.8 Iniciativas para a melhor condução de estudos clínicos pediátricos

Para que seja possível reduzir o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados, é considerada de extrema importância pelos profissionais da saúde a necessidade da produção de formulações que sejam adequadas para o uso em populações pediátricas, bem como a maior realização de ensaios clínicos envolvendo novos fármacos e também os já existentes (MUKATTASH *et al.*, 2011). No momento do desenvolvimento de um novo produto, deve-se considerar as necessidades desse público alvo visto que, na maioria dos casos, crianças não conseguem deglutir comprimidos ou cápsulas, sendo necessário o desenvolvimento de uma formulação líquida, que leve em consideração também a palatabilidade (SHAKHNOVICH *et al.*, 2019).

Além disso, deve-se observar que a população pediátrica é bastante diversa e, desta maneira, responderá de maneira diferente aos tratamentos conforme a

idade, devido às mudanças fisiológicas, principalmente do trato gastrointestinal, que ocorrem durante o desenvolvimento, em especial nos recém-nascidos, os quais ainda não possuem total maturidade de seus órgãos. Portanto, o conhecimento sobre ferramentas de farmacocinética e farmacodinâmica é de extrema importância, para que assim possam ser preditos parâmetros como absorção, volume de distribuição e *clearance* do medicamento (SHAKHNOVICH *et al.*, 2019).

Porém, para que ensaios clínicos na pediatria sejam realizados, algumas barreiras necessitam ser ultrapassadas, e uma delas é o consentimento dos pais para a realização dos estudos, visto que crianças não podem consentir por si próprias (LAVENTHAL *et al.*, 2012). O envolvimento dos pais e das crianças no desenvolvimento do estudo demonstra-se uma peça chave para que mais ensaios clínicos possam ser realizados, para isso, é necessário pensar em estratégias para que os pais ou responsáveis sintam-se confiantes para fornecer o consentimento, porém essa decisão pode levar tempo. Uma alternativa é que seja realizada uma aproximação entre os pais da criança e o pesquisador antes mesmo do nascimento do bebê, promovendo uma relação de confiança entre os mesmos, sendo possível a pesquisa de tratamentos para condições de saúde que atingem recém-nascidos. Outra maneira de aproximar o pesquisador dos pais é a apresentação dos mesmos na rotina clínica padrão como, por exemplo, em consultas de rotina (AURICH *et al.*, 2020; VERMEULEN *et al.*, 2020).

Além disso, outros aspectos como a clareza e boa estruturação das informações, utilizando uma linguagem que possa ser facilmente compreendida, tanto pelos pais quanto pela criança, podendo-se até mesmo utilizar recursos como desenhos/ilustrações para melhor entendimento. Ainda, responder às dúvidas dos pais, explicar os benefícios que o estudo pode trazer para a criança ou para outras crianças que apresentem a mesma condição de saúde, deixar claro os potenciais riscos envolvidos e explicar como esses riscos serão minimizados são algumas das estratégias propostas para a melhor adesão aos ensaios clínicos em pediatria. Apesar de o consentimento por escrito ser importante no contexto legal, a maioria dos pais consideram importante que seja realizada uma conversa e que as informações sejam relatadas verbalmente (AURICH *et al.*, 2020; SHAKHNOVICH *et al.*, 2019).

Deve-se levar em conta também os compromissos que as crianças e os pais apresentam no seu dia-a-dia, o que faz com que não tenham tempo para ir até o local de estudo. Considera-se importante que esses estudos sejam realizados em períodos em que haja maior disponibilidade da criança e seu responsável como, por exemplo, as férias escolares. Quanto ao ambiente no qual o estudo é conduzido, também se considera importante que o mesmo seja acolhedor e que transmita segurança, tanto para a criança quanto para os responsáveis, para que os mesmos possam se sentir mais à vontade (SHAKHNOVICH *et al.*, 2019).

Outros aspectos considerados importantes para que ensaios clínicos pediátricos possam ser executados incluem a preparação de protocolos adequados, investimento e apoio para a realização das pesquisas, e a aplicação de ferramentas como modelagem e simulação ou extrapolação (RUGGIERI *et al.*, 2021). Para a construção de protocolos que melhor se adequem às preferências da criança e dos pais/responsáveis, sugere-se a participação dos mesmos através da aplicação de questionários bem elaborados, podendo até mesmo serem aplicados através de plataformas virtuais de discussão, evitando assim a necessidade de deslocamento da família (VERMEULEN *et al.*, 2020).

4.9 Organizações envolvidas no desenvolvimento de medicamentos adequados ao público pediátrico

a) European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)

A EuPFI é uma iniciativa europeia criada com o objetivo de facilitar a resolução de questões ligadas ao desenvolvimento de formulações de uso pediátrico, realizando parcerias entre empresas do ramo farmacêutico, associações e instituições acadêmicas para gerar financiamentos para a realização de pesquisas clínicas acadêmicas ou industriais. No site, é possível acessar a base de dados STEP (*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*), a qual fornece informações importantes sobre toxicidade e segurança de excipientes farmacêuticos utilizados na fabricação de medicamentos (EuPFI, 2007).

b) BPCA (*Best Pharmaceuticals for Children Act*)

O BPCA tornou-se lei em 2002, e tem como objetivo incentivar a indústria farmacêutica na condução de ensaios clínicos pediátricos, para que seja possível o

desenvolvimento de formulações mais adequadas a esse público. Isso é realizado através da identificação inicial de medicamentos utilizados pela população pediátrica e que carecem de estudos, patrocínio de pesquisas clínicas com medicamentos, identificando pesquisadores e monitorando estudos de rotulagem de produtos para crianças, além também de enviar ao FDA dados para possível mudança de rótulo e disponibilizar estudos para pesquisadores e público em geral (BPCA, 2002).

c) *Pediatric Clinical Research Infrastructure Network (PedCRIN)*

A PedCRIN é um projeto que visa desenvolver a capacidade de gestão de ensaios clínicos pediátricos multinacionais e não comerciais, unindo pediatras e parceiros por toda a Europa para unir o conhecimento, experiências e recursos para o planejamento de ensaios clínicos mais robustos, minimizando-se os riscos e permitindo maior segurança para as crianças participantes. Tendo em vista as barreiras envolvendo a realização de estudos clínicos pediátricos, a PedCRIN desenvolveu ferramentas para facilitar o gerenciamento e a execução dessas pesquisas, através do treinamento e apoio a pesquisadores e médicos (PedCRIN, 2021)

d) *KidsCAN Trials*

O KidsCAN Trials é uma iniciativa canadense que possui como objetivo aprimorar as evidências científicas sobre medicamentos utilizados pelo público pediátrico, através da parceria com redes e institutos de pesquisa do Canadá, permitindo a criação de uma infraestrutura para que ensaios clínicos possam ser conduzidos em crianças. Entre suas atividades, estão inclusas a assistência na concepção de estudos pediátricos, tradução de dados científicos, auxílio em questões contratuais e regulatórias, além de funcionar como um centro de coordenação de dados (KidsCAN, 2017).

e) *Collaborative Network for European Clinical Trials for Children (Conect4children)*

A Conect4children é uma rede colaborativa europeia que objetiva facilitar o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias voltados para a população pediátrica, realizando parcerias com os setores acadêmico e privado, criando uma infraestrutura para a pesquisa clínica pediátrica em todas as suas fases através da

implementação eficiente de ensaios, auxílio no gerenciamento dos estudos e avaliação de sua viabilidade, promoção de projetos inovadores e treinamento para o desenvolvimento de produtos utilizados por crianças (Conect4Children, 2018).

5. Conclusões

É possível observar que prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados ainda demonstram-se muito prevalentes no âmbito pediátrico, principalmente nos setores das unidades de terapia intensiva neonatais e pediátricas, que concentram a parcela mais jovem dessa população, e também a mais suscetível ao desenvolvimento de reações adversas relacionados ao uso desses medicamentos. Pesquisas envolvendo esses pacientes são de fundamental importância para que possam ser aplicados tratamentos seguros e eficazes, no entanto, ainda são encontradas muitas barreiras metodológicas, financeiras e logísticas que dificultam o andamento desses estudos. Atualmente pode ser observado um maior incentivo para a realização desses estudos através de organizações que realizam parcerias com o setor acadêmico e indústrias farmacêuticas, no entanto, ainda estão muito concentradas em locais desenvolvidos, como países da Europa e da América do Norte. Muitos dos estudos observados são realizados em regiões em desenvolvimento ou subdesenvolvidas, onde existem poucos incentivos para a condução de pesquisas pediátricas, tornando este um problema que muito provavelmente levará um longo tempo para ser solucionado.

6. Referências

ABDULAH, R.; KHAIRINISA M.A.; PRATIWI A.A.; BARLIANA, M.I.; PRADIPTA I.S.; HALIMAH, E.; DIANTINI A.; LESTARI K. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 40, n. 4, p. 409–412, ago. 2015.

AROCAS CASAÑ, V.; CABEZUELO ESCRIBANO, B.; GARRIDO-CORRO, B.; DE LA CRUZ MURIE, P.; BLÁZQUEZ ÁLVAREZ, M.J.; DE LA RUBIA NIETO, M.A. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria*, v. 41, n. 3, p. 371–381, 1 maio 2017.

AURICH, B.; VERMEULEN, E.; ELIE, V.; DRIESSENS, M.H.E.; KUBIAK, C.; BONIFAZI, D.; JACQZ-AIGRAIN, E. Informed consent for neonatal trials: practical points to consider and a check list. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Dec 29;4(1):e000847. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000847. PMID: 33437878; PMCID: PMC7778778.

BLANCO-REINA, E.; VEGA-JIMÉNEZ, M.A.; OCAÑA-RIOLA, R.; MÁRQUEZ-ROMERO, E.; BELLIDO, 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*, v. 47, n. 6, p. 344–350, 1 jun. 2015.

BLANCO-REINA, E.; MEDINA-CLAROS, A.F.; VEGA-JIMÉNEZ, M.A.; OCAÑA-RIOLA, R.; MÁRQUEZ-ROMERO, E.I.; RUIZ-EXTREMERA, A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva*, v. 40, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2016.

BNDES (O banco nacional do desenvolvimento). Como surge um novo medicamento?, 2018. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/conhecimento/noticias/noticia/novos-medicamentos-cgee>. Acesso em: 21 out. 2021.

BOUQUET, É.; STAR, K.; JONVILLE-BÉRA, A.P.; DURRIEU, G. Pharmacovigilance

in pediatrics. *Therapie*, v. 73, n. 2, p. 171–180, abr. 2018.

BRITTO, J.F.; MESSIAS, G.C.; DE SOUZA, E.P.; PRADO, N.M.B.L. utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. *Revista Saúde.com*, v. 13, n. 1, p. 797–805, 9 maio 2017.

CARVALHO, C.G.; RIBEIRO, M.R.; BONILHA, M.M.; FERNANDES JR, M.; PROCIANOY, R.S.; SILVEIRA R.C. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *Jornal de Pediatria*, v. 88, p. 465–470, dez. 2012.

Collaborative Network for European Clinical Trials for Children (Conect4children), 2018. Disponível em: <https://conect4children.org/>. Acesso em: 20 out. 2021.

DIEL, J. DO A.C.; HEINECK, I.; DOS SANTOS, D.B.; DAL PIZZOL, T. DA S. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, 11 maio 2020.

DOOMS, M.; KILLICK, J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, v. 29, n. 1–2, p. 17–23, 1 jan. 2017.

DOS SANTOS, L.; HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria*, v. 36, n. 4, p. 180–186, ago. 2012.

European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). Pediatric Clinical Research Infrastructure Network (PedCRIN), 2021. Disponível em: <https://ecrin.org/projects/pedcrin>. Acesso em: 20 out. 2021.

European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI), 2007. Disponível em: <http://www.eupfi.org/>. Acesso em: 20 out. 2021

FERREIRA, L. DE A.; IBIAPINA, C. DA C.; MACHADO, M.G.P.; FAGUNDES, E.D.T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 58, p. 82–87, fev. 2012.

FIGUEIREDO, T.A.; SCHRAMM, J.M. DE A.; PEPE, V.L.E. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. 2344–2356, nov. 2014.

GARCÍA-LÓPEZ, I.; FUENTES-RÍOS, J.E.; MANRIQUE-RODRÍGUEZ, S.; FERNÁNDEZ-LLAMAZARES, C.M. 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, 1 jan. 2017.

GONÇALVES, M.G.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 34, n. 1, p. 11–17, 1 mar. 2016.

GREENBERG, R.G.; CORNELI, A.; BRADLEY, J.; FARLEY, J.; JAFRI, H.S.; LIN, L.; NAMBIAR, S.; NOEL, G.J.; WHEELER, C.; TIERNAN, R.; SMITH, P.B.; ROBERTS, J.; BENJAMIN, D.K JR. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 9, p. 7–12, 1 mar. 2018.

GUPTA, S.K.; NAYAK, R.P. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, v. 5, n. 2, p. 88–92, abr. 2014.

HOON, D.; TAYLOR, M.; KAPADIA, P.; GERHARD, T.; STROM, B.L.; HORTON, D.B. Trends in Off-Label Drug Use in Ambulatory Settings: 2006-2015. *Pediatrics*, v. 144, n. 4, p. e20190896, out. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Fases de desenvolvimento de um novo

medicamento, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>. Acesso em: 13 set. 2021.

KidsCANTrials. KidsCAN Clinical Trials For Children, 2017. Disponível em: <https://www.kidscantrials.ca/>. Acesso em: 20 out. 2021.

KOSZMA, E.I.A.; BISPO, A.J.B.; SANTANA, I.A. DE O.; DOS SANTOS, C.N.O.D.B. Uso de medicamentos *off-label* em unidade de terapia intensiva neonatal. Revista Paulista de Pediatria, v. 39, 11 jan. 2021.

KRUGER, M.; MAKIWANE, M.M.; RAMOROKA, S.; VAN ELSLAND, S.L.; LAWRENCE, K.; ROSENKRANZ, B. Off-label Use in Ambulatory Paediatric Clinics in a Central South African Hospital. Journal of Tropical Pediatrics, v. 65, n. 4, p. 380–388, 1 ago. 2019.

LAGLER, F.B.; HIRSCHFELD, S.; KINDBLOM, J.M. Challenges in clinical trials for children and young people. Arch Dis Child. 2021 Apr;106(4):321-325. doi: 10.1136/archdischild-2019-318676. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33077422.

LAVENTHAL, N.; TARINI, B.A.; LANTOS, J. Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. Pediatric Clinics of North America, v. 59, n. 5, p. 1205–1220, out. 2012.

LEE, J.; BYON, H.; CHOI, S.; JANG, Y.; KIM, E., KIM, J.; KIM, H. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. Journal of Korean Medical Science, v. 33, n. 37, p. e227, 19 jul. 2018.

LIMA, E.D.C.; MATOS, G.C.; VIEIRA, J.M.L.; GONÇALVES, I.C.D.C.R.; CABRAL, L.M.; TURNER, M.A. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. Jornal de Pediatria (Versão em Português), v. 95, n. 6, p. 682–688, 1 nov. 2019.

LOUREIRO, C.V.; NÉRI, E.D.R.; DIAS, H.I.; MASCARENHAS, M.B.J.; FONTELES, M.M DE F. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de

Saúde, v. 4, n. 1, 2013.

MEI, M.; XU, H.; WANG, L.; HUANG, G.; GUI, Y.; ZHANG, X. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China - a questionnaire-based study. *BMC Pediatrics*, v. 19, n. 1, p. 281, dez. 2019.

MUKATTASH, T.; HAWWA, A.F.; TREW, K.; MCELNAY, J.C. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 67, n. 5, p. 449–461, maio 2011.

MUKATTASH, T.L.; ALZOUBI, K.H.; ABUIRJIE, A.M.; JARAB, A.S.; ABU FARHA, R.K.; NUSAIR, M.B.; MCELNAY, J.C. Perceptions and attitudes towards off-label dispensing for pediatric patients, a study of hospital based pharmacists in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 26, n. 1, p. 20–24, 1 jan. 2018.

NELLIS, G.; METSVAHT, T.; VARENDI, H.; TOOMPERE, K.; LASS, J.; MESEK, I.; NUNN, A.J.; TURNER, M.A.; LUTSAR, I.; ESNEE CONSORTIUM. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Archives of Disease in Childhood*, v. 100, n. 7, p. 694–699, jul. 2015.

NIH U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/>. Acesso em: 21 out. 2021.

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. *Advances in Therapy*, v. 35, n. 7, p. 1122–1132, jul. 2018.

OSHIKOYA, K.A.; OREAGBA, I.A.; GODMAN, B.; FADARE, J.; ORUBU, S.; MASSELE, A.; SENBANJO, I.O. Off-label prescribing for children with chronic diseases in Nigeria; findings and implications. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 16, n. 9, p. 981–988, set. 2017.

PEREIRA, A. C. DE S.; MIRANDA, E.S.; DE CASTILHO, S.R.; FUTURO, D.O.; TEIXEIRA, L.A.; DE PAULA, G.R. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 34, p. 403–407, dez. 2016.

PICA, N.; BOURGEOIS, F. Discontinuation and Nonpublication of Randomized Clinical Trials Conducted in Children. *Pediatrics*, v. 138, n. 3, 1 set. 2016.

ROUAZ, K.; CHICLANA-RODRÍGUEZ, B.; NARDI-RICART, A.; SUÑÉ-POU, M.; MERCADÉ-FRUTOS, D.; SUÑÉ-NEGRE, J.M.; PÉREZ-LOZANO, P.; GARCÍA-MONTOYA, E. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 3, p. 387, 13 mar. 2021.

RUGGIERI, L.; CECI, A.; BARTOLONI, F.; ELIE, V.; FELISI, M.; JACQZ-AIGRAIN, E.; LUPO, M.; MALIK, S.; MANFREDI, C.; REGGIARDO, G.; DEMOTES, J.; BONIFAZI, D. Paediatric clinical research in Europe: an insight on experts' needs and perspectives. *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 21, p. 100735, 1 mar. 2021.

SAIYED, M. M.; LALWANI, T.; RANA, D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, v. 27, n. 1, p. 45–53, 2015.

SANTIAGO, R.M.; NEKEL, J.N.; DA SILVA, D.M.; SATO, M. DEL O. Medicamentos off label em uma Unidade de terapia pediátrica. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 8, n. 2, 2017.

SANTOS, L.; HEINECK, I. Extemporaneous Oral Preparations. An Alternative for Hospitalized Children. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 30, p. 996–1000, 1 jun. 2011.

SHAKHNOVICH, V.; HORNIK, C.P.; KEARNS, G.L.; WEIGEL, J.; ABDEL-RAHMAN, S.M. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. *Clinical and Translational Science*, v. 12, n. 3, p. 218–230, maio 2019.

SUCASAS ALONSO, A.; AVILA-ALVAREZ, A.; EIRIZ, M.C.; ROCA, C.M.; GÓMEZ, P.Y.; LÓPEZ, A.C.; TRISAC, J.L.F.; DÍAZ, S.P. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *Anales de Pediatría (English Edition)*, v. 91, n. 4, p. 237–243, 1 out. 2019.

TOMASI, P.A.; EGGER, G.F.; PALLIDIS, C.; SAINT-RAYMOND A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatric Drugs*, v. 19, n. 6, p. 505–513, dez. 2017.

U.S. Department of Health and Human Service. NIH Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA), 2002. Disponível em: <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/about>. Acesso em: 20 out. 2021.

U.S. Department of Health & Human Services. NIH National Institute of Aging. What Are Clinical Trials and Studies?, 2020 Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>. Acesso em: 21 out. 2021.

VERMEULEN, E.; KARSENBERG, K.; VAN DER LEE, J.H.; DE WILDT, S.N. Involve Children and Parents in Clinical Studies. *Clinical and Translational Science*, v. 13, n. 1, p. 11–13, jan. 2020.

VIEIRA, V.C.; COSTA, R.S.; LIMA, R.C.G.; QUEIROZ, D.B.; DE MEDEIROS, D.S. Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, p. 266–275, 5 jul. 2021.

World Health Organization. WHO ATC Classification System (Anatomical Therapeutic Chemical Classification), 2018. Disponível em: <https://ec.europa.eu/cefdigital/wiki/pages/viewpage.action?pageId=52609352>. Acesso em: 19 out. 2021.

YACKEY, K.; STUKUS, K.; COHEN, D.; KLINE, D.; ZHAO, S.; STANLEY, R. Off-

label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update. *Hospital Pediatrics*, v. 9, n. 3, p. 186–193, mar. 2019.

ZHANG, L.; LI, Y.; LIU, Y.; ZENG, L.; HU, D.; HUANG, L.; CHEN, M.; LV, J.; YANG, C. Pediatric off-label drug use in China: risk factors and management strategies. *Journal of Evidence-Based Medicine*, v. 6, n. 1, p. 4–18, fev. 2013.

ZUNINO, C.; ASSANDRI, R.; CARTATEGUI, A.; MARTORELL, P.; MINETTI, M.; RODRÍGUEZ, J.; GIACHETTO, G. Conocimiento de la prescripción de medicamentos off label en pediatría. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, v. 90, n. 4, p. 195–202, 2019.