

MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS NO ÂMBITO PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DESCRITIVA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS

OFF-LABEL AND UNLICENSED DRUGS IN THE PEDIATRIC FIELD: A DESCRIPTIVE REVIEW OF THE LAST TEN YEARS

Maria Eduarda Balsan¹ , Caren Gobetti² , Cássia Virginia Garcia^{1,2} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):378-388

1 Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Cássia Virginia Garcia
cassia.garcia@ufrgs.br
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 2752, sala 406
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

A falta de medicamentos contendo bulas prevendo o tratamento de pacientes pediátricos representa um problema frequentemente observado em hospitais, principalmente nos setores de unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica e neonatais. Sabe-se que, para que um tratamento seja considerado seguro e eficaz, uma série de estudos clínicos são necessários, no entanto, relata-se um baixo número dessas pesquisas envolvendo crianças, principalmente devido a questões éticas que dificultam a condução das mesmas. Assim, poucos são os medicamentos que provam ser adequados para o tratamento desses pacientes, tornando 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, por sua vez, produtos não licenciados são classificados desta forma por não possuírem aprovação para sua comercialização no país ou não possuírem comprovação de segurança e eficácia. O 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 a condução das pesquisas em momentos de disponibilidade da família demonstram-se estratégias importantes para facilitar a realização dos ensaios clínicos.

Palavras-chave: *Off-label; não licenciado; pediatria; estudos clínicos pediátricos*

ABSTRACT

The lack of medicines containing drug information leaflets considering the treatment of pediatric patients is a problem frequently observed in hospitals, especially in the pediatric and neonatal intensive care unit (ICU) sectors. It is known that, for a treatment to be considered safe and effective, a series of clinical studies are necessary; however, a low number of these studies involving children are reported, mainly due to ethical issues that make conducting them difficult. Thus, few drugs prove to be suitable for treating these patients, making it necessary to resort to using *off-label* and unlicensed drugs. Drugs are classified as *off-label* when their use differs from their approved specifications, in turn, unlicensed products are classified in this way due to not having approval for marketing in the country or do not have proof of safety and efficacy. Preparation of organized study protocols, reporting information to parents and the child in a clear and objective way, bringing researchers and parents closer to establish a relationship of trust and conducting research at moments when the family is available are important strategies to facilitate conducting clinical trials.

Keywords: *Off-label; unlicensed; pediatrics; pediatric clinical studies*

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de medicamentos é geralmente bastante demorado, pois, para que sua eficácia e segurança sejam comprovadas,

o mesmo deve ser submetido a uma fase de pesquisa pré-clínica e, após, a pesquisa clínica, a qual é dividida em quatro etapas. 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, que iniciam pequenas e aumentam conforme a progressão dos estudos, com o objetivo de definir a dosagem segura do medicamento, sua eficácia e efetividade frente a outros produtos já existentes, recebendo, por fim, a permissão para o registro pelo órgão sanitário competente. No Brasil, esse processo é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Após a aprovação, é realizada a farmacovigilância, para que seja possível acompanhar a ocorrência de possíveis efeitos adversos em diferentes populações¹⁻³.

Para que um medicamento possa ser prescrito, dispensado e utilizado, 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 *Summary of Product Characteristics* (SmPC), que contém informações acerca das indicações, dosagens, vias de administração e grupos de pacientes para os quais o medicamento é indicado. Essas informações 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*^{4,5}.

Quando se trata de estudos clínicos envolvendo a população pediátrica, encontram-se diversas barreiras para sua realização, como questões éticas e regulatórias, falta de recursos financeiros, baixo interesse das indústrias farmacêuticas, questões logísticas envolvendo o deslocamento dos pacientes, necessidade de longo tempo de acompanhamento e dificuldades no recrutamento^{6,7}. A descontinuação e não publicação de pesquisas envolvendo a população pediátrica foi observada em estudo realizado por Pica e Bourgeois, apontando que pesquisas envolvendo recém-nascidos e crianças de até dois anos de idade são as que apresentam a maior taxa de descontinuação e não publicação, seguidas das que envolvem crianças em idade pré-escolar⁸. 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, tornando frequente o uso de terapias medicamentosas de maneira *off-label*^{4,9}. Outra alternativa 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 enteral⁴.

Em 2003, um estudo brasileiro realizado com o objetivo de avaliar a extensão do uso de medicamentos não apropriados para crianças em uma UTI pediátrica detectou que, do total dos itens medicamentosos prescritos, 10,5% eram de medicamentos não aprovados como um todo para o uso pediátrico, dentre eles a dipirona, a associação da ampicilina com sulbactam, e o omeprazol, enquanto que quase 50% se tratavam de produtos não padronizados (*off-label*). Nesse estudo, foi possível observar que, quando o uso do medicamento se deu contrariando as indicações aprovadas da bula, ou seja, de maneira *off-label*, o principal motivo para essa classificação foi pelo fato de o mesmo ter sido utilizado em uma dose diferente da aprovada, seguido de uma frequência de administração distinta, destacando-se a furosemida como principal fármaco mais utilizado nas duas situações¹⁰.

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^{6,11}. 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 considerados¹¹.

PRINCIPAIS FATORES DESENCADEADORES DO USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS

Para que um tratamento farmacológico seja eficaz e seguro, parâmetros como dose e frequência de administração adequada devem ser respeitados, mas, para que essas informações sejam obtidas, são necessários estudos clínicos envolvendo a população que fará uso do medicamento. No entanto, uma lacuna é observada quando se trata de pesquisas com o público pediátrico, causada por diversos

empecilhos que desestimulam a condução das mesmas. Em estudo, Greenberg et al. relatam os principais obstáculos encontrados por profissionais médicos para a realização de pesquisas envolvendo crianças, apontando questões importantes como a obtenção de recursos financeiros para o financiamento da pesquisa, treinamento da equipe, além de questões éticas e regulatórias, como a preparação dos documentos necessários. Encontram-se também desafios relacionados à 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 estudo¹².

Lagler, Hirschfeld e Kindblom 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. Encontram-se dificuldades também no recrutamento de pacientes, uma vez que as crianças, em geral, se apresentam doentes com menor frequência em relação aos adultos, tornando reduzido o número de pacientes pediátricos aptos a participarem dos estudos¹³.

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 adequada⁹.

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^{6,9,14}. 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 líquida⁴.

Por sua vez, os medicamentos são definidos como *off-label* quando a sua prescrição é feita de maneira diferente das especificações licenciadas, como, por exemplo, quando a indicação difere da aprovada, quando a dose e/ou frequência prescrita é maior ou menor do que a especificada na bula, quando utiliza-se o medicamento por outra via de administração, ou ainda quando o produto é utilizado para pacientes com idade e/ou peso inferiores ao autorizado para seu uso^{6,9,14}. Em diversos estudos realizados em hospitais, principalmente nos setores das UTIs neonatal e pediátrica, observou-se que a utilização de medicamentos *off-label* se deu devido ao fato de a idade/peso do paciente e dose/frequência administrada diferirem do aprovado^{6,14-27}.

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%²⁸. Na China, foi observado uma maior utilização desses medicamentos no setor da enfermaria em relação ao serviço clínico, e esse uso se demonstrou mais pronunciado para medicamentos essenciais, ou seja, que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), “satisfazem necessidades prioritárias de cuidado de saúde da população”^{29,30}. Semelhantemente ao observado na China, na Coreia do Sul também 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 emergência²⁴. 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 prescrições³¹.

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 características da prematuridade, sendo necessária a prescrição de diferentes medicamentos que muitas vezes não apresentam dados científicos na literatura que abordem esses pacientes^{11,20}. 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^{6,9,28}. 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^{14,32}. A prática é ainda mais prevalente em casos de neonatos e bebês de até um ano, onde quase 50% das prescrições realizadas são de medicamentos considerados *off-label*²⁷⁻²⁹. A relação entre faixa etária e número de prescrições também pode ser observada por Lee et al. e Mukattash et al., 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* e não licenciados, seguido das crianças de 2 a 11 anos, e adolescentes de 12 a 18 anos^{24,25}. O grupo de recém-nascidos de até 1 mês foi o que menos recebeu esses medicamentos²⁴. 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 licenciados³³. 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 cirurgia²⁷.

PREVALÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS

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*⁹. Na África do Sul, identificou-se que 7% dos receituários médicos ocorrem de maneira *off-label* nos ambientes ambulatoriais geral e altamente especializados, semelhante à porcentagem encontrada em pesquisa realizada na Nigéria, em que situações como essas acontecem em 7,7% dos casos^{18,34}. 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*²⁴.

Nir-Neuman et al. e Koszma et al. identificaram em estudos realizados em Israel e no Brasil, respectivamente, que praticamente todos os neonatos receberam ao menos um produto *off-label*, resultados semelhantes aos encontrados por Arocas Casañ et al. em um estudo realizado em uma UTI neonatal da Espanha, onde aproximadamente 90% dos pacientes receberam ao menos um tratamento considerado *off-label*^{6,20,35}. Os medicamentos não licenciados, por sua vez, são menos prescritos, visto que 23,9% desses pacientes receberam ao menos um medicamento não licenciado⁶.

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* e aproximadamente 13% como não licenciados¹⁴. 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 pacientes³⁶. 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 não licenciados, com porcentagens de 79% e 55,5%, respectivamente³⁷.

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)³⁸.

Quadro 1: Classificação ATC de medicamentos segundo a OMS.

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

Continua...

Quadro 1: Continuação.

M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Variados

Indicação

Quando o medicamento é utilizado de maneira *off-label* devido à indicação, isso significa que o mesmo está sendo utilizado para tratar afecções para as quais o produto em questão não possui indicação de uso na bula. Dentre os estudos observados, cinco deles relatam os medicamentos mais empregados dessa forma (Quadro 2), sendo a metoclopramida, a atropina e a ranitidina as mais citadas^{9,22,23,27,39}.

Quadro 2: Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a indicação diferente da aprovada.

Autores	Setor	Classe terapêutica				
		A	J	N	H	R
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	Metoclopramida	Vancomicina e cefepime	-	Hidrocortisona	-
Santiago et al. ³⁹ , 2017	UTI pediátrica	Atropina	Azitromicina e cefalexina	-	-	-
Dos Santos e Heineck ²³ , 2012	Unidade de internação pediátrica	Metoclopramida e omeprazol	Metronidazol	-	-	Fenoterol
Sucasas Alonso et al. ²⁷ , 2019	UTI neonatal	Tocoferol e ranitidina	-	-	-	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	Atropina e ranitidina	-	Etomidato	-	-

Em pesquisa realizada em uma unidade de internação pediátrica de um hospital universitário no Rio Grande do Sul, constatou-se que a metoclopramida estava sendo utilizada no tratamento de refluxo gastroesofágico, e também para a profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório²³. Em um hospital público infantil no Paraná, observou-se o uso *off-label* da atropina para o tratamento da sialorréia, pela via sublingual, o que também a caracteriza como *off-label* pela via de administração, visto que trata-se de um medicamento indicado para uso injetável³⁹.

Idade

Quando a idade ou o peso são utilizados como critério para classificar um medicamento como de

uso *off-label*, significa que este está sendo utilizado para o tratamento de pacientes que apresentam idade e/ou peso inferior ao aprovado. Muitos estudos observaram o uso de produtos devido a esse fator, com destaque para o paracetamol, fentanil e salbutamol (Quadro 3). O uso do salbutamol caracterizou-se como *off-label* por Nir-Neuman et al. e Dos Santos e Heineck por ter sido administrado em crianças com idade inferior a dezoito meses e quatro anos, respectivamente. Em ambos os estudos, esse medicamento também estava sendo utilizado em uma frequência maior do que a aprovada^{6,9,14,16,19-23,27,32,34,39}.

Quadro 3: Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a idade ou peso diferentes do aprovado.

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		N	A	R	J	M	C
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	Paracetamol	Glicerina	-	Zidovudina	-	Dopamina
Blanco-Reina et al. ²¹ , 2015	Atenção primária	Paracetamol	-	Budesonida e dextrometorfano	-	-	-
Gonçalves e Heineck ¹⁶ , 2016	Atenção primária	-	-	Salbutamol e loratadina	-	-	-
Santiago et al. ³⁹ , 2017	UTI neonatal	Morfina	Alizaprida e omeprazol	-	-	-	-
Dos Santos e Heineck ²³ , 2012	Unidade de internação pediátrica	Ácido valproico	Omeprazol	Salbutamol	-	Ibuprofeno	-
Nir-Neuman et al. ⁶ , 2018	UTI neonatal e pediátrica	-	Ranitidina	Salbutamol	-	-	-
Kruger et al. ³⁴ , 2019	Clínicas pediátricas	-	-	-	Amoxicilina	-	-

Continua...

Quadro 3: Continuação.

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		N	A	R	J	M	C
Diel et al. ³² , 2020	Domicílio	Paracetamol	-	Budesonida	Amoxicilina	Nimesulida e ibuprofeno	-
Sucasas Alonso et al. ²⁷ , 2019	UTI neonatal	Fentanil	Ranitidina	-	Cefazolina	-	-
Arocas Casañ et al. ²⁰ , 2017	UTI neonatal	-	-	-	Ampicilina	-	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	Fentanil	-	-	-	-	Milrinona
Abdulah et al. ¹⁹ , 2015	Farmácias comunitárias	-	-	-	Doxiciclina	-	-
Ferreira et al. ¹⁴ , 2012	UTI pediátrica	Fentanil e dipirona sódica	-	-	-	-	-

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 A²⁹. 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 sublingual³⁹. 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 UTI neonatal, tendo seu uso *off-label* tanto pela via de administração quanto pela dose diferente da aprovada⁶.

Frequência e dosagem

Um medicamento classifica-se como *off-label* pela frequência ou dosagem quando esses parâmetros estão em discordância com o que está especificado na bula, sendo utilizados em dose e/ou frequência maiores ou menores do que o aprovado. Dentre os estudos que relatam os produtos utilizados dessa forma (Quadro 4), destacam-se a cefotaxima e a gentamicina, pertencentes à classe terapêutica dos anti-infecciosos de uso sistêmico^{6,9,15,16,18,20,22}. Em estudo realizado por Arocas Casañ et al., em uma UTI neonatal na Espanha, foi observado que a gentamicina estava sendo utilizada em intervalos de tempo que variam de 24 h para recém nascidos a termo, até 48 h para neonatos com idade inferior a 32 semanas, enquanto o intervalo entre doses descrito na bula de 8 h²⁰.

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

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		R	J	N	A	H	B
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	-	Ampicilina e cefotaxima	-	-	Dexametasona	-
Gonçalves & Heineck ¹⁶ , 2016	Atenção primária	Loratadina, fenoterol e salbutamol	Amoxicilina	-	-	-	-
Arocas Casañ et al. ²⁰ , 2017	UTI neonatal	-	Gentamicina	-	-	-	-
Nir-Neuman et al. ⁶ , 2018	UTI neonatal e pediátrica	-	Ampicilina e gentamicina	-	-	-	Fitomenadiona
Oshikoya et al. ¹⁸ , 2017	Clínica pediátrica	-	Cefotaxima	Carbamazepina e ácido valpróico	Ranitidina	-	-
Blanco-Reina et al. ¹⁵ , 2016	UTI neonatal e pediátrica	Alimemazina	Gentamicina, amoxicilina, cefotaxima e vancomicina	Dipirona e fenitoína	-	Desmopressina e dexametasona	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	-	-	Dipirona	-	-	-

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 nas UTIs neonatal e pediátrica, e destacou como os mais requisitados o ácido fólico, a sulfadiazina e o captopril⁴⁰.

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 suscetíveis²⁰. Em uma UTI pediátrica, observou-se que os produtos mais utilizados foram a espironolactona, o sildenafil e a acetazolamida, todos devido ao fato de serem formulados magistralmente⁹. 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 UTI neonatal. Já no setor da UTI pediátrica, o uso da furosemida se deu através da modificação da formulação para produção de xarope, e do cloreto de potássio, preparado a partir da matéria prima para ser utilizado no tratamento da hipocalcemia⁶.

Também utilizadas como alternativa para o tratamento da população pediátrica, as derivações 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 ursodesoxicólico³⁶. A necessidade de preparações extemporâneas também pode ser observada em outro estudo, representando 4% das prescrições realizadas, das quais paracetamol, metoclopramida e dipirona foram os medicamentos mais requisitados²³. Britto et al. também avaliaram a utilização dessas preparações em diferentes setores da pediatria, apontando o sildenafil, a cafeína e a hidroclorotiazida como os produtos que apresentaram o maior número de prescrições³¹.

Dois estudos brasileiros avaliaram o uso não licenciado em UTIs neonatais. Foi observada 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 ferroso³⁷. Outros trabalhos também destacam a ampla utilização da cafeína nesse setor hospitalar, além também da dipirona e do hidrato de cloral^{22,27}. Loureiro et al. identificaram que o captopril foi o medicamento mais prescrito, enquanto Dos Santos e Heineck observaram a maior frequência de prescrição não licenciada de medicamentos como a dipirona, o biperideno, a tizanidina e o ácido ursodesoxicólico^{23,33}.

O uso não licenciado da cafeína também foi observado por Blanco-Reina et al. 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 oftálmico¹⁵.

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 à prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados, poucos são os que os informam quando esses medicamentos são utilizados²⁶. Além disso, poucos relatam obter consentimento por escrito, enquanto a maior parte refere obter consentimento verbal²⁵. 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 prescrição¹⁷. Zunino et al. 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 maneira⁴¹.

Em um estudo realizado em hospitais pediátricos de Xangai, na China, observou-se que os farmacêuticos, em sua grande maioria, 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*¹⁷. 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^{25,26}. 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*”²⁵.

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 produtos⁴¹.

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 ocorrência¹⁰.

A relação entre a idade dos pacientes e a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso *off-label* foi constatada por Saiyed, Lalwani e Rana, que apontam a maior ocorrência desses eventos em pacientes com até 2 anos de idade⁴². Em estudo realizado com pacientes hospitalares, Lee et al. observaram que quase 20% dos pacientes desenvolveram reações adversas, estando diretamente ligado ao maior número de prescrições *off-label*²⁴. 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 utilizados⁴².

Mukattash et al. 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 eventos 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, foi relatada a associação entre pacientes que receberam doses maiores do que as indicadas e apresentaram reações adversas relacionadas ao medicamento²⁵. Verificou-se 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 mesmas²⁸. Lima et al. 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 envolvido⁴³. Observou-se que a vancomicina é um medicamento frequentemente associado a reações adversas no público pediátrico, além de outros, como a oxacilina, dipirona, fenitoína e a ceftriaxona^{42,43}.

Além dos eventos adversos relatados, outro problema 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 parabens 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 parabens em sua composição correspondiam a medicamentos pertencentes ao grupo J, como a gentamicina. Outros excipientes se demonstraram potenciais causadores de reações de hipersensibilidade, como os benzoatos, o etanol, propilenoglicol, sorbitol, polissorbato 80, sacarina sódica e cloreto de benzalcônio^{44,45}.

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 existentes²⁵. No momento do desenvolvimento de um novo produto, devem-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 palatabilidade⁴⁶.

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 medicamento⁴⁶.

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, uma vez que crianças não podem consentir por si próprias⁴⁷. 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^{48,49}.

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, 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 considera importante que seja realizada uma conversa e que as informações sejam relatadas verbalmente^{46,48}.

Devem ser levados em conta também os compromissos que as crianças e os pais apresentam no seu dia-a-dia, e, portanto, é 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, o mesmo deve ser acolhedor e transmitir segurança, tanto para a criança quanto para os responsáveis, para que os mesmos possam se sentir mais à vontade⁴⁶.

Alguns aspectos fundamentais para a execução de ensaios clínicos pediátricos incluem a preparação de protocolos adequados, investimento e apoio para a realização das pesquisas, e a aplicação de ferramentas como modelagem e simulação ou extrapolação⁵⁰. Para a construção de protocolos

que melhor se adequem às preferências da criança e dos pais/responsáveis sugere-se a participação dos mesmos através do emprego de questionários bem elaborados, podendo até mesmo ser aplicados através de plataformas virtuais de discussão, evitando assim a necessidade de deslocamento da família⁴⁹.

Atualmente já existem organizações, localizadas principalmente na Europa e América do Norte, que objetivam facilitar a condução de estudos clínicos pediátricos. A *European Paediatric Formulation Initiative* (EuPFI) é uma iniciativa europeia que visa facilitar o processo de desenvolvimento de formulações para crianças, através da promoção de parcerias entre empresas farmacêuticas, associações e instituições acadêmicas, a fim de gerar financiamentos para a realização de pesquisas. No site, é possível acessar a base de dados STEP (*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*), a qual fornece informações sobre toxicidade e segurança de excipientes utilizados na fabricação de medicamentos⁵¹. Localizada também na Europa e com objetivos semelhantes, a *Collaborative Network for European Clinical Trials for Children* (Conect4children) caracteriza-se como uma rede colaborativa que atua realizando parcerias entre os setores acadêmico e privado, criando uma infraestrutura para todas as fases da pesquisa clínica, através da implementação eficiente de ensaios, auxiliando no gerenciamento de estudos e avaliação da sua viabilidade, promoção de projetos inovadores e treinamento para o desenvolvimento de produtos utilizados por crianças⁵². A *Pediatric Clinical Research Infrastructure Network* (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, compartilhando conhecimento, experiências e recursos para o planejamento de ensaios clínicos mais robustos, minimizando-se os riscos e permitindo maior segurança para as crianças participantes⁵³. Situada no Canadá, o KidsCAN Trials é uma iniciativa que possui como objetivo aprimorar as evidências científicas sobre medicamentos utilizados pelo público pediátrico, através da parceria com redes e institutos de pesquisa, permitindo a criação de uma infraestrutura para condução de ensaios clínicos. 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 dados⁵⁴.

CONCLUSÃO

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 sua condução. 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.

REFERÊNCIAS

1. BNDES. *Como surge um novo medicamento?* [Internet]. Rio de Janeiro: BNDES; 2018 [citado em 21 out 2021]. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/conhecimento/noticias/noticia/novos-medicamentos-cgee>
2. NIH National Institute of Aging. *What are clinical trials and studies?* [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 [citado em 21 out 2021]. Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>
3. Instituto Nacional de Câncer. *Fases de desenvolvimento de um novo medicamento* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado em 13 set 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>
4. Dooms M, Killick J. Off-label use of medicines: the need for good practice guidelines. *Int J Risk Saf Med.* 2017;29(1-2):17-23.
5. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):88-92.
6. 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. *Adv Ther.* 2018;35(7):1122-32.
7. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatr Drugs.* 2017;19(6):505-13.
8. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20160223.
9. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr.* 2017;86(1):28-36.
10. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(5):397-402.
11. Bouquet E, Star K, Jonville-Béra AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie.* 2018;73(2):171-80.
12. Greenberg RG, Corneli A, Bradley J, Farley J, Jafri HS, Lin L, et al. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;9:7-12.
13. Lagler FB, Hirschfeld S, Kindblom JM. Challenges in clinical trials for children and young people. *Arch Dis Child.* 2021;106(4):321-5.
14. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2012;58(1):82-7.
15. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva.* 2016;40(1):1-8.
16. Gonçalves MG, 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. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(1):11-7.
17. 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 Pediatr.* 2019;19(1):281.
18. Oshikoya KA, Oreagba IA, Godman B, Fadare J, Orubu S, Massele A, et al. Off-label prescribing for children with chronic diseases in Nigeria; findings and implications. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(9):981-8.
19. Abdulah R, Khairinisa MA, Pratiwi AA, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, et al. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):409-12.
20. Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish neonatal intensive care unit. *Farm Hosp.* 2017;41(3):371-81.
21. 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. *Aten Primaria.* 2015;47(6):344-50.
22. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Prociandy RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(6):465-70.

23. 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. *Farm Hosp*. 2012;36(4):180-6.
24. 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. *J Korean Med Sci*. 2018;33(37):e227.
25. Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, McElnay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):449-61.
26. Mukattash TL, Alzoubi KH, Abuirjie AM, Jarab AS, Abu Farha RK, Nusair MB, et al. Perceptions and attitudes towards off-label dispensing for pediatric patients, a study of hospital based pharmacists in Jordan. *Saudi Pharm J*. 2018;26(1):20-4.
27. Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codias López A, et al. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(4):237-43.
28. Yackey K, Stukus K, Cohen D, Kline D, Zhao S, Stanley R. Off-label medication prescribing patterns in pediatrics: an update. *Hosp Pediatr*. 2019;9(3):186-93.
29. Zhang L, Li Y, Liu Y, Zeng L, Hu D, Huang L, et al. Pediatric off-label drug use in China: risk factors and management strategies. *J Evid Based Med*. 2013;6(1):4-18.
30. Figueiredo TA, Schramm JMA, Pepe VLE. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(11):2344-56.
31. Britto JF, Messias GC, Souza EP, Prado NM. Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. *Revista Saude.com*. 2017;13(1):797-805.
32. Diel JAC, Heineck I, Santos DB, Dal Pizzol TS. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:E200030.
33. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, Mascarenhas MJB, Fonteles MMF. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2013;4(1):17-21.
34. Kruger M, Makiwane MM, Ramoroka S, van Elsland SL, Lawrence K, Rosenkranz B. Off-label use in ambulatory paediatric clinics in a central South African hospital. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):380-8.
35. Koszma EIA, Bispo AJB, Santana IAO, Santos CNODB. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39:e2020063.
36. Dos Santos L, Heineck I. Extemporaneous oral preparations. an alternative for hospitalized children. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2011;30(5):996-1000.
37. Vieira VC, Costa RS, Lima RCG, Queiroz DB, Medeiros DS. Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(2):266-75.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2023*. Geneva: WHO; 2018 [citado em 19 out 2021]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
39. Santiago RM, Neker JN, Silva DM, Sato MDO. Medicamentos off label em uma unidade de terapia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2017;8(2):14-7.
40. Pereira ACS, Miranda ES, Castilho SR, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):403-7.
41. Zunino C, Assandri R, Cartategui A, Martorell P, Minetti M, Rodríguez J, et al. Conocimiento de la prescripción de medicamentos off label en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2019;90(4):195-202.
42. Saiyed MM, 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. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(1):45-53.
43. Lima EC, Matos GC, Vieira JML, Gonçalves ICCR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(6):682-8.
44. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):694-9.
45. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the paediatric population: a review. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):387.
46. Shakhnovich V, Hornik CP, Kearns GL, Weigel J, Abdel-Rahman SM. How to conduct clinical trials in children: a tutorial. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):218-30.
47. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1205-20.
48. Aurich B, Vermeulen E, Elie V, Driessens MHE, Kubiak C, Bonifazi D, et al. Informed consent for neonatal trials: practical points to consider and a check list. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000847.
49. Vermeulen E, Karsenberg K, van der Lee JH, de Wildt SN. Involve children and parents in clinical studies. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):11-3.
50. Ruggieri L, Ceci A, Bartoloni F, Elie V, Felisi M, Jacqz-Aigrain E, et al. Paediatric clinical research in Europe: an insight on experts' needs and perspectives. *Contemp Clin Trials Commun*. 2021;21:100735.
51. EuPFI [Internet]. London: European Paediatric Formulation Initiative; c2007 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <http://www.eupfi.org/>.
52. Conect4children [Internet]. London: Collaborative Network for European Clinical Trials for Children; c2018 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <https://conect4children.org/>.
53. PedCRIN: Paediatric Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Paris: European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN); c2022 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <https://ecrin.org/projects/pedcrin>
54. KidsCAN Clinical Trials for Children [Internet]. Vancouver: KidsCAN; c2017 [citado em 20 out 2017]. Disponível em: <https://www.kidscantrials.ca/>.

Recebido: 3 Jun, 2022

Aceito: 21 Jul, 2022