

O USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS PELA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA THE OFF LABEL USE OF MEDICINES BY THE PEDIATRIC POPULATION

Guilherme Cezar Ambrósio¹

RESUMO: O cenário da saúde pediátrica encontra-se em difusa discussão, a qual a utilização de medicamento a essa população detém da questão norteadora: como recuperar a saúde pediátrica, utilizando medicamento, sendo que há poucos fármacos disponíveis a esse público? Dessa forma, na tentativa de dispor a recuperação por medida farmacológica, utiliza-se prescrição *Off Label*. Descrever a prática do uso de medicamento em forma *Off Label* na população pediátrica. Foram realizadas pesquisas em bancos de dados eletrônicos, sendo eles: SciELO, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO. Os prematuros, recém-nascidos e lactentes são os mais afetados. Quanto a utilização, os medicamentos antimicrobianos, analgésicos e os anti-histamínicos, foram os que mais se fizeram presente nos artigos consultados, na qual a dose está mais presente quanto o uso OL. Faz necessário a intervenção de vigilância para fornecer melhores condições na recuperação desse público, pela qual se salienta-se a necessidade da criação de política para facilitar estudo clínico da população pediátrica no desenvolvimento de medicamentos. Além disso, ressalta-se a importância da assistência conjunta do prescrito médico e do farmacêutico no acompanhamento da farmacoterapia paciente, de modo a garantir segurança do tratamento.

Palavras-chave: Medicamentos, *Off Label*, Pediatria.

ABSTRACT: The pediatric health scenario is in diffuse discussion, which the use of medication to this population holds the guiding question: how to recover the pediatric health, using medication, being that there are few drugs available to this public? Thus, in an attempt to make the recovery available by pharmacological measure, an *Off Label* prescription is used. Describe the practice of using medicine in *Off Label* form in the pediatric population. Researches were made in electronic databases: SciELO, LILACS, GOOGLE ACADEMIC. Prematures, newborns and infants are the most affected. As for use, antimicrobial drugs, analgesics and antihistamines, were the most present in the articles consulted, in which the dose is more present as for OL use. It makes necessary the intervention of surveillance to provide better conditions in the recovery of this public, by which the need to create policy to facilitate clinical study of the pediatric population in the development of medicines is highlighted. In addition, the importance of joint assistance of the prescribed doctor and the pharmacist in monitoring the patient pharmacotherapy is stressed, in order to ensure treatment safety.

Keywords: Drugs, *Off Label*, Pediatrics.

Introdução

Os medicamentos são produtos formulados com finalidade profilática, curativa,

¹ Bacharel em Farmácia pela Unesp Araraquara.
E-mail: guilhermeambrosiounesp@hotmail.com

paliativa e até para fins de diagnóstico. Para ser chamado de medicamento, é necessário que haja o processo de desenvolvimento até a chegada ao consumidor. O candidato ao medicamento passa por etapas importantes no processo de desenvolvimento: Etapa de investigação e desenvolvimento, etapa de registro e etapa de comercialização. Desde a fase de investigação e desenvolvimento até o registro passam, em média, entre 12 a 15 anos, sendo apenas 1 a cada 3000 moléculas investigadas é registrada (ANTONIO, 2017).

Esse tempo para registro é justificado pelas fases a serem cumpridas pela empresa que está desenvolvendo o medicamento, na qual é delimitado em fase pré clínica que avalia a substância *em in vivo*, *ex vivo*, *in silico*, *in vitro* e animal, seguida da fase clínica, na qual ocorre estudos em humanos, sendo estratificada em fase I, II, III e IV. No geral, a fase I, II, III são importantes para determinar a eficácia e segurança do candidato ao medicamento para que posteriormente seja analisado e registrado pelo órgão regulatório, já a fase IV é realizado no processo de comercialização, através dos estudos de farmacovigilância (GUIDO et. al., 2010).

Para a o registro do medicamento, a empresa entrega todo os dados das pesquisas obtidas nas fases pré clínicas e clínicas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão que de forma exclusiva faz avaliação e aprovação de medicamentos no Brasil. Após a avaliação da ANVISA, o candidato a medicamento, se aprovado, recebe a Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) e o documento delimitando os dados técnicos, farmacológicos e farmacoterapêutico (GUIDO et. al., 2010).

O processo de ensaio clínico geralmente padroniza os aspectos qualitativo dos pacientes, fazendo com que esse processo de ensaio detêm de notório problema: a não inclusão da população pediátrica, fazendo com que na prática, não haja harmonia com as indicações aprovada pela ANVISA, uma vez que, esse grupo são pouco ou nunca ensaiado na fase clínica, corroborando para a prática de utilização de medicamento sem indicação (LOURENÇO et. al., 2013).

A saber, essa população em específico, Afonso (2013) classifica-os em 0 a 17 anos e delimita em prematuro (< 36 semanas), recém-nascido (0 – 27 dias), lactente (28 dias — 23 meses), criança (2 – 11 anos) e adolescente (12 – 17 anos).além disso, o estado demográfico dessa população é traçado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) que estima a população geral demográfica no Brasil é aproximadamente 211 (milhões) de habitantes, sendo que desse número, cerca de 57 milhões são compostos por essa população (IBGE, 2019).

Nesse cenário, a população pediátrica se enquadra na utilizando o medicamento sem indicação, comumente conhecido com Off Label (OL), na qual Carneiro; Costa, (2013) define que o termo Off Label (OL) deriva-se da tradução literal “ Sem rótulo” tendo como tradução popular "Sem indicação”, no qual ocorre quando a prescrição para uma doença e/ou doente está fora das indicações aprovadas, ou, ainda, utilizando vias de administração, formas farmacêuticas, dosagem e posologia não aprovadas pelo órgão regulatório no momento da aprovação e registro do medicamento.

A falta de aprovação para o uso pediátrico não se torna depreciativo, já que não implica a contraindicação, sendo apenas de pouco evidência para informar o risco/benefício a essa faixa etária. Dessa forma, muitos medicamentos são utilizados na população pediátrica de forma OL, por ser frequente a carência de medidas farmacológicas indicadas a essa população (CARVALHO et. al., 2012; COSTA, 2017).baseado nisso, a American Academy of Pediatrics (AAP), diz que 80% dos medicamentos prescritos para a pediatria não é recomendada a esse público, e estimam que 80% a 90% dos pacientes pediátricos estão recebendo prescrições que não são ensaiadas adequadamente em pediatria ou nunca testadas nessa população (HOLLOWELL; MEADOWS, 2008).

Prova disso, alguns medicamentos podem ser delimitados nessa prática, como o Salbutamol (nebulizador) que é utilizado como OL em dose, já que, na prática, utiliza-se 60 mg/dia de acordo com o protocolo clínico nacional para manejo de asma mas, sendo que a determinação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a população pediátrica no ato do registro é de apenas 40 mg/dia. Outrossim, encontra o atenolol / metoprolol que é contraindicado a essa população por não terem ensaios clínicos a esse público, mesmo assim é utilizado como anti-hipertensivo (ANTÔNIO, 2017).

A aplicação do medicamento OL em pacientes pediátricos detêm de notórias vantagens, como a inovação na prática clínica permitindo obter novas indicações, fornece acesso aos pacientes e aos prescritores aos medicamentos com potencial de tratamento e ganho de tempo na prática clínica. Apesar disso, a prática do uso OL pode trazer desvantagens, como suscetibilidade ao paciente frente a toxicidade, reações adversas e idiossincrásicas do medicamento. (PEREIRA; RAU, 2013).

O uso OL segundo Nobre (2013) não é ilegal a prática da prescrição sem indicação, quando o objetivo é a recuperação da saúde, dada o acometimento de doenças/doente que não tem tratamento ou não tem tratamento satisfatório. Da mesma maneira, a Resolução nº 596/2014 do Conselho Federal de Farmácia, que dispõe do Código de ética do farmacêutico,

afirma que quanto os aspectos éticos do profissional farmacêutico ficam proibido em:

Fornecer, dispensar ou permitir que sejam dispensados, sob qualquer forma, substância, medicamento ou fármaco para uso diverso da indicação para a qual foi licenciado, salvo quando baseado em evidência ou mediante entendimento formal com o prescritor (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2014, p. 6).

Portanto, o que resta é a comunicação entre profissionais (Prescritor – Farmacêutico) para melhor escolha da terapia prescrita quando necessário. Outrossim, na atuação exclusiva do farmacêutico na dispensação, cabe a execução da farmacovigilância em identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados / dispensados de forma OL, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados a essa prática seja maior que os riscos (ANGONESI; RENNÓ, 2011)

Dado o assunto exposto, a utilização de medicamento por infantojuvenil aparece como incógnita a ser estudada, sendo que os poucos estudos encontrados no Brasil e no mundo, demonstram a escassez dos medicamentos e preparações farmacêuticas disponíveis a esse público. Além disso, outro ponto que vale ressaltar, é que a população pediátrica também sofre com o processo de doença e com frequência utiliza terapia medicamentosa para a recuperação. Entretanto, com a escassez de medicamentos disponível, utiliza-se a terapia de forma OL. O que de fato ainda a torna uma incógnita quanto ao uso dessa forma para a recuperação. Dito isso, faz necessário conhecer o perfil dos pacientes e a utilização de medicamentos OL, visando que os achados desta pesquisa possa contribuir para a prática clínica, sobretudo, criando delimitações no uso seguro dos medicamentos

Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos e o uso *Off Label* na pediatria, na qual foi realizado o levantamento na base de dados eletrônicos: GOOGLE ACADÊMICO, SciELO, LILARS de artigos publicados entre 2010 a 2020 utilizando os seguintes termos: medicamentos, *off label*, pediatria, intervenção farmacêutica, atenção farmacêutica. Essa pesquisa de levantamento de dados foi realizada entre agosto a novembro de 2020.

Critérios de inclusão: Foram artigos publicados nesses 10 anos que abordaram o conteúdo, no idioma português e inglês e que estavam disponibilizados de forma livre.

Critérios de exclusão: Foram desconsiderados, artigos publicados antes desses 10 anos que não abordaram o conteúdo e que não estavam disponíveis para visualização de forma

livre.

Na base de dados foram selecionados 35 artigos redigidos em português e inglês, onde 10 artigos foram selecionados para os resultados e 25 excluídos por não corresponder ao tema delimitado.

Resultados e discussão

Nesse trabalho foram selecionados 35 artigos, destes, 15 foram excluídos por não corresponderem ao objetivo desse trabalho. De acordo com o critério de inclusão foram selecionados 20 artigos:

Quadro 1: Esquematização sinóptica dos artigos de acordo com título, autor/ano, metodologia

Título	Autor/ano	Metodologia
Uso de medicamentos <i>Off Label</i> ou não licenciados para pediatria em um hospital público brasileiro.	LOUREIRO et. al., 2013.	• Estudo descritivo e retrospectivo na unidade de pediatria de um hospital de Fortaleza -CE; • Análise de prontuário janeiro a março de 2012.
Frequência de prescrições de medicamentos <i>Off Label</i> e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil.	GONÇALVES; HEINECK, 2015.	• Estudo transversal com coleta de dados retrospectiva em duas unidades básicas de saúde, Estratégia de Saúde da Família - Itapuã e Unidade de Referência - Lomba do Sabão, em Viamão; • Análise de prescrição a pacientes no período de agosto a dezembro de 2012.
Uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade.	CARVALHO et. al., 2012.	• Estudo de coorte prospectivo, incluindo todos os recém-nascidos admitidos na UTIN da instituição; • Análise de prescrição no período de 6 semanas entre Julho e Agosto de 2011.
A alta prevalência de prescrições de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira	FERREIRA et. al., 2012.	• Estudo transversal, realizado na UTI pediátrica de um hospital em Belo Horizonte; • Análise de prescrição no período de maio de 2008 a janeiro de 2009.
O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.	JUCÁ, 2016.	• Estudo transversal realizado na unidade de terapia intensiva pediátrica do município de Rio branco – AC. • Análise de prescrição antimicrobiana no período de agosto de 2014 a julho de 2015.
Perfil de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos em cuidados intensivos	BECKER et. al., 2016.	• Estudo com delineamento transversal e descritivo realizado na UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). • Análise de prontuário eletrônico no período de janeiro a dezembro de 2014.
Pesquisa de <i>Off Label</i> na UTI pediátrica de um hospital Universitário	LIMA et al., 2017.	• Estudo observacional, transversal retrospectivo descritivo, desenvolvido no Hospital Universitário Lauro Wanderley, hospital escola da Universidade Federal da Paraíba; • Análise de prescrição médica de agosto e setembro de 2017.

Uso <i>Off Label</i> de medicamentos em crianças e adolescentes	PAULA et. al., 2011.	• Estudo de pesquisa documental, exploratória, com coleta retrospectiva de dados realizado no Centro de Medicamentos do Paraná no ano de 2008; • Análise de solicitações de medicamentos realizadas por ações judiciais cidadãos contra a Secretaria de Saúde do Estado do Paraná.
perfil das prescrições de antimicrobianos em regime <i>off-label</i> para crianças em hospital universitário	PERREIRA; BEZERRA, 2011.	• Estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo da unidade de internação pediátrica de um Hospital Universitário em Pernambuco; • Análise de prescrição médica de antimicrobiano do período de janeiro a dezembro de 2008.
Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital	GONÇALVES et.al, 2017.	• Estudo prospectivo da Unidade de Cuidado Neonatal de um Hospital Universitário do Brasil; • Análise de prescrição do período de janeiro a junho de 2012.

Fonte: própria do autor.

Perfil de pacientes pediátricos em utilização de medicamentos off label

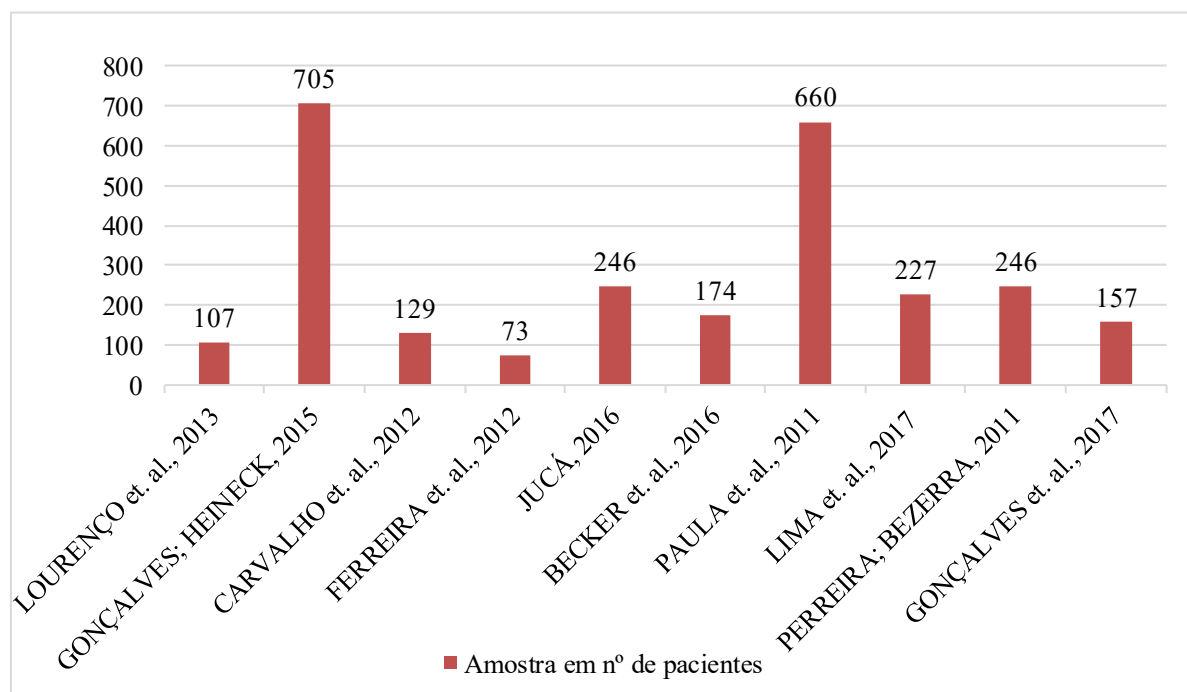
De acordo com o estudo Lourenço et. al., (2013) que analisou 107 pacientes de 1 mês a 16 anos, o sexo feminino foi mais frequente entre os pacientes com 56% e quando se estratificou a exposição da população pediátrica em uso por OL por faixa etária, os lactentes (> 1 mês a 12 meses) aparecem como as mais expostas com cerca de 40,8% em uso de medicamento de forma OL.

Além de Lourenço et. al., (2012), Ferreira et. al., (2012) em seu estudo com 73 pacientes de 0 a 16 anos, pode constatar correlativamente a prevalência de 52% para sexo feminino, pela qual os pacientes que receberam prescrições de pelo menos um medicamento OL foi de 83,3% em menores de dois anos, análogo ao estudo do Lourenço et. al., (2012).

Não apenas no estudo de Lourenço et. al., (2012) e Ferreira et. al., (2012) os < de 2 anos em uso de medicamento OL estavam prevalentes. Para BECKER et. al., (2016) em seu estudo com 1939 itens prescritos para 174 indivíduos com 28 dias a 18 anos, 531 (27,38%) itens eram OL aos < de 24 meses. Para Pereira e Bezerra (2011) em seu estudo com 288 antimicrobianos prescritos a população de 0 a 12 anos, 40 (13,88%) antimicrobianos estavam de forma OL também para recém os lactentes.

Diferente do resultado de Lourenço et. al., (2012) e Ferreira et. al., (2012) em um estudo realizado no hospital público pediátrico de Rio Branco – Acre, com 246 pacientes entre 0 a 11 anos, pode ser concluir que no geral a prevalência foi de 86,20%, sendo o sexo masculino de 56,1% (138 pacientes) (JUCÁ, 2016). Entretanto, LIMA et. al., (2017) e FERREIRA et. al., (2012) Ressaltam a não estratificação por gênero, na qual se afirmam que o gênero não é uma variável importante, já que nenhum autor que delimitou o gênero, gerou hipótese para a prevalência.

Gráfico 1: Amostra de estudos segundo os Autores / Ano:



Fonte: própria do autor.

Já para os nascidos prematuros e aos que nasceram na idade gestacional comum (média de 36 semanas a 40 semanas), Carvalho et. al., (2012) no seu estudo com 129 recém-nascidos de <32 semanas a > 37 semanas, declarou que a prevalência de medicamentos usados de forma OL na neonatologia é frequente, sendo que o uso OL foram 100% (7 pacientes) nos < 32 semanas, seguida de 57,9% (11 pacientes) nos de 32 – 35 semanas.

Ainda sobre prematuros e nascidos em idade gestacional comum, Gonçalves et. al., (2017) analisou as prescrições para 154 neonatos de 24 semanas a > 37 semanas e pode constatar que a frequência de fármacos de forma OL foi de 100% para prematuros de 24 a 33 semanas, na qual foi proporcionalmente igual no estudo de Carvalho et. al., (2012) onde a prematuridade também apresentou a frequência de 100%. Gonçalves et. al., (2017) ainda ressalta que nas demais faixas etárias gestacionais, a proporção de uso OL variou de 93,8% a 96,4% na faixa de 34 a > 37 semanas.

Quadro 2: OL por faixa etária específica, segundo a idade da amostra e autor/ano:

Autor e Ano	Idade da amostra	Faixa etária prevalente	%
GOLÇALVES; KEINECK, 2015	Geral	Geral	71,20%
CARVALHO et. al., 2012	Prematuro - RN	Prematuro	100,0%
LOURENÇO et. al., 2013	Geral	Lactentes	40,80%
FERREIRA et. al., 2012	Geral	Lactentes	83,30%
JUCÁ, 2016	RN - Criança	RN - Criança	86,20%
BECKER et. al., 2016	Geral	Lactentes	27,38%
PAULA et. al., 2011	Geral	Geral	12,00%
LIMA et. al., 2017	Lactente - adolescente	Lactente - adolescente	16,50%
PERREIRA; BEZERRA, 2011	RN - Criança	Lactentes	13,88%
GONÇALVES et. al., 2017	Prematuro – RN	Prematuro	100,0%

Geral: 0 a 17 anos / **Prematuro – RN:** <36 semanas a 27 dias/ **RN – Criança:** 28 dias a 12 anos
Lactente – adolescente: 28 dias a 17 anos / **Prematuro:** <36 semanas.

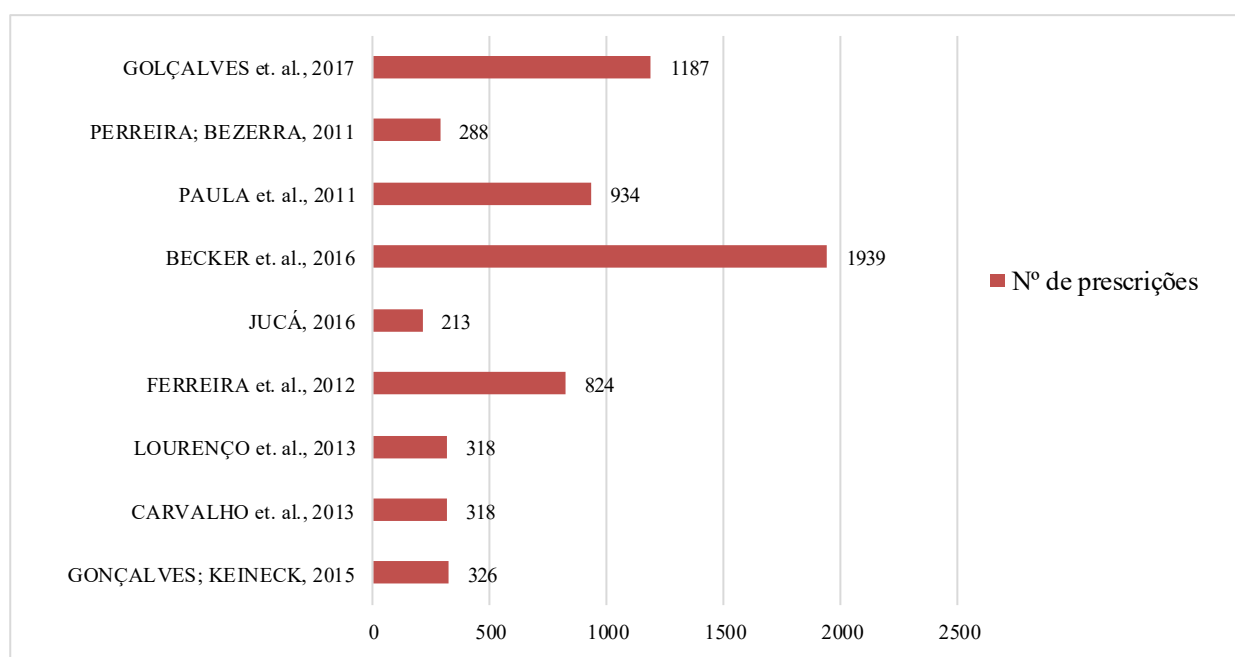
Fonte: própria do autor.

A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

No estudo de Gonçalves; Heineck (2015) que afirma que dentre 326 prescrições, 232 (31,5%) foi de forma OL, sendo constatado que a prescrição OL mais frequente foi a dose com 90 prescrições (38,8%) sendo a sobredose mais prevalente, seguida da idade com 73 prescrições (31,5%) e administração com 68 prescrições (29,3%). Ainda nesse estudo, ao delinear os medicamentos prescritos em OL, destacam-se os anti-histamínico de uso sistêmico (Loratadina).

No estudo realizado por Pereira e Bezerra (2011) em uma Unidade de internação pediátrica de um hospital universitário com 288 antimicrobianos prescritos a recém-nascidos (0 – 28 dias) a pré – puberal (10 – 12 anos), estabeleceu a ocorrência de regime OL em 12 subclasses de 35%, destacando-se as cefalosporinas (39,2), seguida de da penicilina (17,65%), sendo que, em ambas a prevalência foi do tipo em dose.

Gráfico 2: N° de prescrições analisadas, Segundo Autores / Ano:



Fonte: Própria do autor

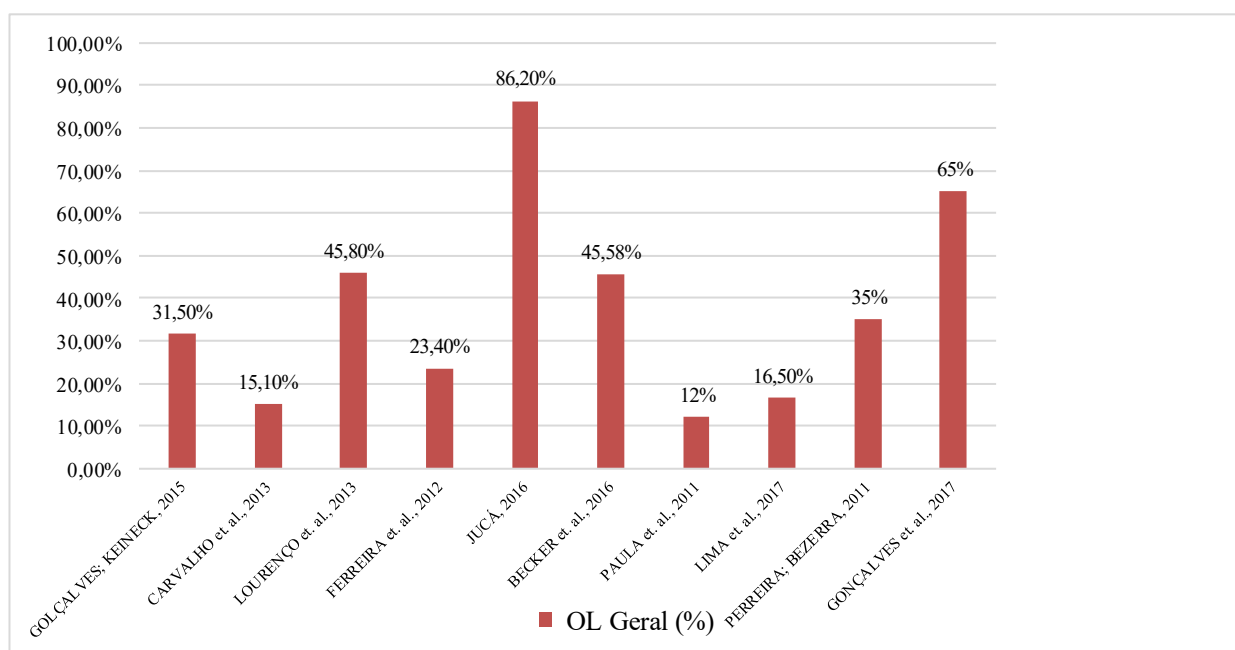
Quadro 3: Prevalência do tipo OL e Classe terapêutica, segundo o Autor / Ano:

Autor e Ano	Tipo OL	Classe Terapêutica
GOLÇALVES; KEINECK, 2015	Dose	Anti-histamínico
CARVALHO et. al., 2012	Dose	Antimicrobiano
LOURENÇO et. al., 2013	Forma Farmacêutica	Não relatado
FERREIRA et. al., 2012	Dose	Analgésico
JUCÁ, 2016	Dose	Antimicrobiano
BECKER et. al., 2016	Dose/ FF / VA	Analgésico
PAULA et. al., 2011	Indicação	Não relatado
LIMA et. al., 2017	Indicação	Não relatado
PERREIRA; BEZERRA, 2011	Dose	Antimicrobiano
GONÇALVES et. al., 2017	Indicação	Não relatado

Fonte: própria do autor.

FF: Forma Farmacêutica / **VA:** Via de Administração

Gráfico 3: N° (%) de prescrições OL no geral, segundo Autor / Ano:



Fonte: própria do autor.

Ainda no tocante dos antimicrobianos, JUCÁ (2016) que analisou as prescrições antimicrobianas no período de agosto de 2014 a julho de 2015 em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, relatou que de 86,20 % do uso OL, os medicamentos que foi mais utilizados foram a ceftriaxona e a ampicilina, sendo ambas usadas de forma OL na dose.

Além desses estudos, Ferreira et. al., (2012) relatou a frequência de OL de 23,4% em 1.054 prescrições, determinou que o OL mais presente foi a dose, igualmente ao estudo de Gonçalves; Heineck (2015), Pereira e Bezerra (2011) e JUCÁ (2016), na qual, os medicamentos que ultrapassaram a dose recomendada (sobredose) foram os analgésicos (33%) e antibacterianos de uso sistêmico (25%), análogo à frequência de medicamentos declarado por JUCÁ (2016).

Sobre a dose, um fato interessante relatado no estudo de Carvalho et. al., (2012) é que o antimicrobiano (ampicilina) utilizado em OL dose e indicação, é empregado de forma padronizada na administração de 300 mg/ dia de ampicilina para cobertura de *Streptococcus*

agalactiae para infecções no sistema nervoso central, mesmo quando não se evidencia a presença de meningite. Logo, a utilização dessa padronização, classifica-se com OL indicação, por utilizar sem indicação a doença não confirmada e a dose que encontra de forma empírica sem a distribuição pela massa corporal.

Outro estudo que demonstrou a prevalência de OL dose, foi o do BECKER et. al, (2016) que concluiu a frequência de dose OL em 45,58% de 1939 itens prescritos a pacientes entre 28 dias a >16 anos, na qual a dipirona, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, hidrato de cloral, midazolam, fentanil, Salbutamol, fenobarbital e ibuprofeno encontraram-se prescrito de forma OL em sobredose.

Sobre as formulações extemporâneas (preparação de forma sólida para líquida), Becker et. al., (2016), Ferreira et. al., (2012) e Lourenço et. al., (2013) igualmente afirma que as formas farmacêuticas sólidas apresentam-se em constante em prescrições para a população pediátrica, fazendo necessário o uso incorreto através de preparação. Isto ocorre devido à falta de formulações adequadas ao público pediátrico no mercado, representando assim grande risco, uma vez que para a produção das formulações extemporâneas são necessários cálculos exatos para preparação, além de ocorrer outros riscos, como nas perdas de medicamento na preparação, ausência de informações sobre a biodisponibilidade, já que está sofrendo adaptação de forma farmacêutica e estabilidade química, física, microbiológica que pode diminuir a efetividade terapêutica da preparação final que irá ser administrada.

O uso OL na administração do medicamento também se encontra relatado na literatura, pela qual Becker et. al., (2016) afirma que os pacientes menores de 3 meses e com menos de 5 kg a dipirona deve ser administrada pela Intramuscular (IM), no entanto, em seu estudo com crianças de 28 dias a 18 anos, constatou que naqueles pacientes recém-nascidos com menos de 5 kg e quando prescrito dipirona foi administrado 100% por via Intravenosa (IV), caracterizando assim administração de fármaco de forma OL.

Considerações finais

No presente trabalho, verificou-se que, a população pediátrica em especial os prematuros, recém-nascidos e lactentes são os mais afetados com a prática de medicamento OL. Sendo que o tipo mais prevalente é a dose, seguida das vias de administração e formas farmacêuticas. Quanto a utilização, os medicamentos antimicrobianos, analgésicos e anti-histamínicos, foram os que mais se fizeram presente nos artigos consultados. As causas do uso variam no desinteresse do desenvolvimento de fármaco para essa população, a aprovação

rígida da ANVISA e a prática não fundamentada na prescrição. Dessa forma, conclui-se que a prática OL se mostrou prevalente na população pediátrica, sobretudo nos citados acima, a qual faz necessário a intervenção de vigilância para fornecer melhores condições na recuperação desse público, principalmente na política de aprovação dos medicamentos. Salienta a importância da assistência conjunta do prescrito médico e do farmacêutico no acompanhamento da farmacoterapia do paciente, de modo a garantir segurança do tratamento.

REFERÊNCIAS

AFONSO, A. M. M. **Farmácia clínica em pediatria**. 2013. 102f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de ciências e tecnologia- Departamento de química e farmácia, Universidade do Algarve. 2013.

ANGONESI, D; RENNO, M. V. P. Dispensação Farmacêutica: proposta de um modelo para a prática. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 16, n. 9, p. 3883-3891, 2011.

ANTONIO, N. C. L. **O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS: AS FRONTEIRAS ENTRE OS BENEFÍCIOS E RISCOS DESSA PRÁTICA CLÍNICA**. 2017. 49f. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

BECKER, G. C; MACHADO, F. R; BUENO, D. PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM CUIDADOS INTENSIVOS. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. v. 7, n. 2, p. 2-47, 2016.

CARVALHO, C. G. et. al. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **Jornal de Pediatria**. v. 88, n. 6, p. 465 – 470, 2012.

CARNEIRO, A. V; COSTA, J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. **Rev Port Cardiol**. v. 32, n. 9, p. 681-686, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 596 de 21 de fevereiro de 2014. **Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica, o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares**. Disponível em:<<http://www.cff.org.br/>>. Acesso em: 01. Março. 2020.

COSTA, H. T. M. L. **Utilização de medicamentos Off Label e não licenciados em terapia intensiva neonatal**. 2017. 134f. Dissertação (Mestrado) – Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciência de Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

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

GUIDO, R. C; ANDRICOPULO, A. C; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**. v. 24, n. 70, p. 81 – 98, 2010.

GONÇALVES, A. C. S. et. al. Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. **Braz. J. Pharm. Sci.** v. 53, n. 3, 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. **Rev Paul Pediatr.** v. 34, n. 1, p. 11-17, 2015.

HOLLOWELL, B. D.; MEADOWS, W. A. ‘Off-label’ drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. **International journal of impotence research**, v. 20, n. 2, p. 135-144, 2008.

IBGE. **Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em: 14. novembro. 2019.

JUCÁ, F. L. O. **Uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica**. 2016. 113f. Tese (Doutorado), Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

LIMA, R. L. et. al. **Pesquisa de Off Label na UTI pediátrica de um hospital universitário**. Disponível em: <<https://gpicursos.com/interagin/gestor/uploads/trabalhosfeirahospitalarpiuai/eb35608c0fcf32ccd28fff2604fce267.pdf>>. Acesso em: 27. Nov. 2019.

LOURENÇO, C. V. et. al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. v. 4, n. 1, p. 17-21, 2013.

NOBRE, P. F. S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3, p. 847-854, 2013.

PAULA, C. S. et. al. Uso Off Label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Rev Ciênc. Farm. Básica Apl.** v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011.

PEREIRA, M. S; RAU, C. **A prática Off Label e os riscos associados à terapia medicamentosa sem orientação médica**. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20PR%C3%81TICA%20OFF%20LABEL%20E%20OS%20RISCOS%20ASSOCIADOS%20%C3%80%20TERAPIA%20MEDICAMENTOSA%20SEM%20ORIENTA%C3%87%C3%83O%20M%C3%89DICA.pdf>>. Acesso em: 28. julho. 2020.

PEREIRA, M. C; BEZERRA, S. S. PERFIL DAS PRESCRIÇÕES DE ANTIMICROBIANOS EM REGIME OFF- LABEL PARA CRIANÇAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO. **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. v.2, n.3, p. 27-30, 2011.