



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

MARTHIANE SANTOS SILVA

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SÃO CRISTÓVÃO, SE

2016

MARTHIANE SANTOS SILVA

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Farmácia da Universidade Federal
de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: **Prof. Dr. Giuliano Di Pietro**

Co-orientador: **Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra
Júnior**

SÃO CRISTÓVÃO, SE

2016

MARTHIANE SANTOS SILVA

**USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Farmácia da Universidade
Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do
grau de **Bacharel em Farmácia**.

Aprovada em ___/___/___

Marthiane Santos Silva

Orientador: Prof. Dr. Giuliano di Pietro

Co-orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

BANCA EXAMINADORA

ARACAJU

2016

SUMÁRIO

Introdução.....	5
Referências Bibliográficas.....	8
ARTIGO ORIGINAL.....	10
Título.....	10
Resumo.....	11
Abstract.....	12
Introdução.....	13
Metodologia.....	14
Resultados.....	16
Discussão.....	19
Conclusão.....	22
Referências Bibliográficas.....	24
Tabelas.....	28
Figura 1- Fluxograma da seleção e número de estudos em cada estágio.....	18

1. INTRODUÇÃO

A população pediátrica apresenta características fisiológicas distintas de acordo com o período de desenvolvimento, ocasionando mudança na função de cada órgão, principalmente na primeira década de vida. Entretanto, a utilização de medicamentos com dose para adultos pode aumentar o risco de reações adversas (BORGES et al., 2012).

O uso de medicamentos é indispensável na assistência à saúde devido as suas finalidades profiláticas, curativa, paliativa ou de diagnóstico, embora ofereça risco de efeitos indesejáveis que podem prolongar a hospitalização, necessidade de intervenção terapêutica ou até mesmo óbito. Portanto, deve-se considerar os aspectos de qualidade, efetividade e segurança dos medicamentos (ALBUQUERQUE et al., 2014). A falta de ensaios clínicos resulta em uso de medicamentos *off-label* e não licenciados principalmente em crianças, mulheres grávidas e idosos (CARTON et al., 2015; MAGALHÃES et al., 2014). Um obstáculo para o desenvolvimento de ensaios clínicos pediátricos pelas indústrias está nos seus altos custos e na pequena proporção da população que se beneficiará (ROLDÁN et al., 2014).

Embora os benefícios de medicamentos sejam bem conhecidos, a frequência e gravidade das reações adversas a medicamentos (RAMs) são elevados, principalmente na pediatria. Além disso, existem poucos estudos que forneçam informações adequadas sobre os riscos relacionados ao uso de medicamentos *off-label* (IMPICCIATORE et al., 2002). Estima-se que em todo o mundo 25% a 89% de crianças hospitalizadas e 69% a 100% dos neonatos recebem pelo menos um medicamento *off-label*. Nos Estados Unidos é semelhante, 42 a 68% de incidência para crianças e cerca de 80% são para indicações não aprovadas (LUEDTKE et al., 2014). A incidência de reações adversas a medicamento em crianças hospitalizadas é maior que ambulatorial, 9,5% e 1,7% respectivamente. (HUANG et al., 2012). No Brasil também há alta prevalência, 50 % de medicamentos *off-label* e 23% não licenciados em crianças hospitalizadas (TRAMONTINA et al., 2013; LOUREIRO et al., 2013).

A prescrição de medicamentos para pacientes pediátricos segue os mesmos princípios de segurança que os adultos, com algumas peculiaridades na farmacocinética e farmacodinâmica, através de fatores como idade, estágio de desenvolvimento, atividade renal, hepática, enzimática, variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico que contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos. Dessa forma, os medicamentos prescritos na pediatria devem ser de uso racional e seguro (LOUREIRO et al., 2013).

Os pacientes pediátricos com a imaturidade biológica, predisposições individuais, hipersensibilidades, polifarmácia correm o risco de inefetividade terapêutica, reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e toxicidade. Estas características dos pacientes pediátricos associados com o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados potencializaria os efeitos indesejáveis (TRAMONTINA et al., 2013).

O conceito de medicamentos *off-label* e não licenciados para crianças envolve uma variedade de condições, gerando diferentes definições (CARVALHO et al., 2003). Segundo o estudo de Carvalho et al. (2003) define o termo “não licenciados”, os medicamentos não aprovados para uso em crianças como um todo (contra-indicados para uso em crianças, sem dosagem especificada para crianças e modificados no hospital). O termo “*off-label*” ou “fora do rótulo”, os medicamentos prescritos de forma diferente da licença concedida pelo órgão regulador, em relação à faixa etária, à frequência, à dose, às vias de administração, à apresentação e à indicação. Estas definições são as mesmas definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (CARVALHO et al., 2003, BUCHELER et al., 2002, HUANG et al., 2012, D’ALOJA et al., 2011).

Segundo a legislação italiana, define *off-label*, como os medicamentos inovadores ainda não comercializados na Itália, medicamentos ainda em fase de ensaios clínicos (SAULLO et al., 2013). Kairuz define *off-label* de forma diferente, inclui os fármacos reformulados nos hospitais (KAIRUZ et al., 2007).

Embora existam riscos, o uso de medicamentos não licenciados e *off-label* na pediatria é comum para dose, indicações, frequência e via de administração (TRAMONTINA et al., 2013). A causa principal para isto é a falta de medicamentos comercializados para crianças em diferentes faixas etárias principalmente para neonatos, que inclui a falta de formulações, falta de evidências científicas, falta de ensaios clínicos e falta de autorização de comercialização das agências reguladoras (SAULLO et al., 2013). O conhecimento sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados é restrito entre os pediatras e a falta de informações sobre os medicamentos acarretam em problemas legais e éticos (PÉREZA et al., 2014). Com a utilização de medicamentos em situações não indicadas ou que não garanta o uso racional é necessário a notificação com informações necessárias para os profissionais de saúde (OMS, 2005).

A utilização racional dos medicamentos implica a avaliação completa do risco benefício o que não ocorre na prática clínica, além do escasso número de ensaios clínicos realizados em crianças, faltam também estudos na literatura para avaliar os riscos e benefícios do uso destas

terapias medicamentosas na pediatria. O ideal é que a utilização de medicamentos *off-label* forneça uma base de dados para futura comparações e detectar as áreas que mais necessitam de investigação (IMPICCIATORE et al., 2002). No entanto, existem poucos estudos que mostrem o real impacto da utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados em crianças.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, P.M.S. Notificações de Farmacovigilância em um Hospital Oncológico Sentinela da Paraíba. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, vol.5, n.1, p.7-11. jan-mar; 2014.

BORGES, A.P.S. **Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva**. Ribeirão Preto, 2012.

BUCHELER. R. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. **Revista British Medical Journal**, vol.324, p. 1312-1313. Jun; 2002.

CARTON. L. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recente prescription trends. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 21, nº22, 2015.

CARVALHO, P.R.A; CARVALHO, C.G; ALIEVI, P.T; MARTINBIANCHO.J; TROTTA, E.A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol.79, nº5, p. 398, 2003.

D’ALOJA. E; PARIBELLO. F; DEMONTIS. R; MULLER. M. Off-label drugs prescription in neonatology; a physician’s duty or a medical hazardous attitude? **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, vol.24, nº1, p. 99-100, 2011.

HUANG. K. Off-label antibiotic use in the pediatric population: a population-based study in Taiwan. **Journal of Food and Drug Analysis**, vol. 20, nº 3, p. 597-602, 2012).

IMPICCIATORE. P, MOHN. A, CHIARELLI. F. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian Prospective Pilot Study. **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**, vol. 5, nº 1, p. 19-24, 2002.

KAIRUZ . T, GARGIULO. D, BUNT. C, GARG. S. Quality, safety and efficacy in the “off-label” use of medicines. **Currente Drug Safety**, vol.2, nº1, p.89-95, 2007.

LOUREIRO, C.V. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, vol.4, n.1, p. 17-21. jan-mar; 2013.

LUEDTKE, K.E. Evaluation of off-label prescribing at a children's rehabilitation. **The Journal of Pediatric Pharmacology**, vol.19, nº4, p. 296-301, 2014).

MAGALHÃES. J. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, vol.71, p. 1-13, 2015.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação**. Brasília: OMS; ed. 19, 2005.

PÉREZA, R.P; ANTORÁN, M.B.R; SOLÁ. A; RIECHMANN. R; GARCÍA. C; ORTEGA. C; PENA, M.J.M. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta. **Anales de Pediatría**, vol.81, nº1, p.16-21, 2014.

ROLDÁN. T; VILLAMAÑÁN. E; RUANO. M; LARRUBIA. Y; SALCEDO, P.G; HERRERO. A. Analysis of clinical trials and off-label drug use in hospitalized pediatric patients. **Archivos Argentinos de Pediatría**, vol.112, nº 3, p. 249-253, 2014.

SAULLO. F, SAULLO. E, CALOIERO. M, MENNITI. M, CARBONE. C, CHIMIRRI. S, PALETTA. L, GALLELLI. L. A questionnaire basedn study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. **Journal of Pharmacology e Pharmacotherapeutics**, vol.4, nº1, p. 51-54, 2013.

TRAMONTINA, M.Y; HEINECK. I; SANTOS. L. Use of non-formulary drugs in children at a Brazilian teaching hospital: a descriptive study. Pubmed 2011. **Pharmacy Practice**, vol.11, nº 1, p. 17-23, 2013.

USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Marthiane Santos Silva¹, Pollyanna Farias Castro Pereira de Lyra¹, Thaciana dos Santos Alcântara¹, Giuliano Di Pietro¹; Divaldo Pereira de Lyra Júnior¹.

1- Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão – SE, Brasil.

*Email: marthianesilva@yahoo.com.br

RESUMO

SILVA, M.S. **USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Sergipe, 2016.

Justificativa: a falta de medicamentos para crianças resulta em uso de medicamentos *off-label* e não licenciados.

Objetivos: avaliar as características e consequências do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria.

Metodologia: foram realizadas buscas dos artigos de 1999 até julho de 2016. A revisão sistemática foi realizada através das bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Lilacs* e *Web of Knowledge*, utilizando as palavras-chave: “off-label drug”, “off-label prescription”, “children” e “pediatrics” e posteriormente, o título, resumo e texto completo passaram por uma seleção criteriosa, após selecionados foram analisados por completo. Os critérios de inclusão da revisão analisados pelos revisores foram: pacientes pediátricos menores de 12 anos e uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria.

Resultados: foram identificados nas fontes pesquisadas 1.970 artigos. No final do processo de seleção, apenas 12 atendiam aos critérios de inclusão sem repetição nas revistas. Observou no estudo um elevado grau de medicamentos *off-label* e não licenciados em crianças. A maioria dos estudos foram realizados na Europa e apenas dois no Brasil. Dentre as justificativas para o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria, a maioria dos artigos mencionaram a falta de informações e a falta de medicamentos nessa faixa etária. Dos medicamentos mais prescritos em crianças, a dose foi o principal motivo *off-label* e modificação da forma farmacêutica para os medicamentos sem licença.

Conclusão: há uma necessidade de notificação e padronização dos medicamentos na pediatria através da atuação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) nos hospitais.

Palavras-chave: medicamentos *off-label*, medicamentos não licenciados, pediatria, uso racional.

ABSTRACT

SILVA, M.S. DRUG USE OFF-LABEL AND UNLICENSED IN PEDIATRICS: A SYSTEMATIC REVIEW. Completion of course work. Federal University of Sergipe, 2016.

Rationale: lack of medicines for children results in use of off-label drugs and unlicensed.

Objectives: to assess the characteristics and consequences of the use of off-label drugs and unlicensed in pediatrics.

Methodology: searches were conducted articles of 1999 by July 2016. The systematic review was performed using the databases PubMed, Scopus, Lilacs and Web of Knowledge, using the keywords: "off-label drug", "off-label prescription", "children" and "pediatrics" and later, the title abstract and full text went through a careful selection after selected were analysed completely.

Results: were identified in the sources surveyed 1.970 articles. At the end of the selection process, only 12 met the inclusion criterion without repetition in magazines. Observed in the study a high degree of off-label drugs and unlicensed in children. Most studies have been conducted in Europe and only two in Brazil. Among the justifications for the use of off-label drugs and unlicensed in pediatrics, most articles mentioned the lack of information and lack of drugs in this age group. The most prescribed drugs in children, the dose was the main reason for off-label and modification of the dosage form for drugs without a license.

Conclusion: there is a need for notification and standardization of medicines in pediatric through the action of the Pharmacy and Therapeutics Committee (CFT) in hospitals.

Keywords: off-label drugs, unlicensed medicines, pediatrics, rational use.

INTRODUÇÃO

As crianças hospitalizadas estão expostas a diversos tipos de medicamentos e muitas vezes estes são uso *off-label* ou não licenciados. Embora hajam grandes avanços na farmacologia clínica pediátrica, ainda faltam informações sobre farmacocinética e farmacodinâmica da terapêutica nessa faixa etária [1,8]. Estudos têm sido realizados no Reino Unido sobre o uso adequado de medicamentos *off-label* e não licenciados em crianças e relata que os riscos estão mais relacionados com a falta de informação, que resulta na incerteza da dose ideal levando a uma possível redução da efetividade do tratamento ou reações adversas inesperadas e interações medicamentosas [2,1]. Na prática, é preciso que estudos sejam baseados em evidência, fazendo com que a prescrição de medicamentos seja efetiva e segura para a maioria das crianças [2,1,6,8].

Apenas um terço dos medicamentos usados na população pediátrica é estudado adequadamente e os outros dois terços dos medicamentos faltam informações sobre efetividade e segurança. Muitos medicamentos usados atualmente para tratar crianças se baseiam em doses elevadas a partir da farmacoterapia empregada em adultos [3,9,10]. Há uma necessidade de estudos controlados de qualidade, efetividade e segurança em pacientes pediátricos [15]. Na Espanha, criou-se o Comitê dos Medicamentos para promover o uso adequado de medicamentos para crianças, contendo bancos de dados online de medicamentos pediátricos, incluindo os de utilização *off-label* [16]. Entretanto, é necessário realizar a farmacovigilância para identificar os riscos causados pelo uso *off-label* [12,13]. Também é importante que as indicações das opções terapêuticas e a análise de risco-benefício das prescrições sejam avaliadas [4].

O uso de medicamentos *off-label* ou sem licença é muito comum na prática pediátrica, variando de 11 a 80% e é um dos fatores predisponentes para reações adversas a medicamentos (RAMs) que varia de 23 a 60%. No Brasil também há alta prevalência, 50 % de medicamentos *off-label* e 23% não licenciados em crianças hospitalizadas. A incidência de RAM em crianças hospitalizadas é de 9,5% em comparação com menos de 2% para ambulatoriais [5,14]. Devido à maturação, crescimento e desenvolvimento fazem com que a população pediátrica seja mais susceptível ao desenvolvimento de RAMs do que a adulta [6]. Segundo, a Agência Europeia de Medicamentos, a autorização de um medicamento para uso específico deve assegurar qualidade, efetividade e segurança ao paciente [7]. Além disso, a tomada de decisão do prescritor deve conter as melhores evidências disponíveis, se possível documentadas. E o uso

off-label pode ser um instrumento importante para otimizar o tratamento de crianças, não implicando no uso impróprio e ilegal desses medicamentos [7,11]. Diante disso, os objetivos dessa revisão são descrever as características do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria e identificar as consequências associadas a essa prática nessa faixa etária.

METODOLOGIA

Fontes de dados e buscas

A revisão sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Lilacs* e *Web of Knowledge* com artigos publicados até julho de 2016. Para elaboração da revisão foi utilizado a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), que auxilia na metodologia e desenvolvimento de revisões sistemáticas. Este modelo consiste no gerenciamento de projetos que fornece informações como: terminologia, formulação da questão de pesquisa, identificação de estudos e de processamento de dados, resultados de viés de publicação e permite a qualidade do estudo [17].

Esta revisão sistemática é derivada de um estudo maior, cujo tema é “Uso de medicamentos *Off-label* em Pediatria”, deste foram extraídos três novos artigos relacionados a mesma temática: “Uso de medicamentos *off-label* e reações adversas a medicamentos em pediatria”, “Uso de medicamentos *off-label* e o papel do farmacêutico em pediatria” e “Uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em pediatria”, orientados pelo Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Junior. O último é o tema referente a esta revisão sistemática. A busca dos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “*off-label drug*”, “*off-label prescription*”, “*children*” e “*pediatrics*” em diferentes combinações. Estes termos também foram utilizados nos idiomas espanhol e português, seguindo os protocolos de busca para cada base de dados.

Seleção de Estudos

Para a seleção dos artigos da revisão sistemática foi feita a análise e a concordância entre os revisores. Os estudos foram julgados em aprovado ou reprovado por dois julgadores (M.S.S e P.F.C.P.L) de forma independente, que analisaram três etapas: títulos relevantes, resumos dos títulos aprovados e artigos completos. Casos discordantes foram analisados e julgados por um terceiro avaliador (T.S.A). Os artigos repetidos em mais de uma base dados foram considerados apenas uma vez.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão da revisão analisados pelos revisores (M.S.S, P.F.C.P.L. e T.S.A) foram: (1) pacientes pediátricos menores de 12 anos e (2) uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria. Nesta revisão sistemática foram excluídos artigos teóricos, cartas ao editor, revisões sistemáticas, como também aqueles que não apresentavam o resumo ou texto completo.

Extração de dados

Os artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão foram analisados as seguintes variáveis para extração dos dados: local de execução da pesquisa, tipo do estudo, duração do estudo, número de participantes incluídos, fontes utilizadas, extensão e o motivo do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados, principais classes de medicamentos, efeitos adversos, principais resultados e limitações descritas pelos autores.

RESULTADOS

Foram identificados nas fontes pesquisadas, 1.970 artigos entre os anos de 1999 e julho de 2016, utilizando as palavras-chave “off-label drug children”, “off-label drug pediatrics” “off-label prescription children” e “off-label prescription pediatrics”. Após a exclusão dos artigos repetidos, 492 títulos foram obtidos seguindo os critérios de inclusão, destes forneceram 86 resumos potencialmente relevantes. Posteriormente a seleção dos resumos, 43 foram selecionados para avaliação do texto completo, dos quais somente 12 artigos atenderam aos critérios de inclusão [18-19,21-30].

A pesquisa inicialmente foi realizada por meio de uma busca maior, referente ao tema “medicamentos *off-label* na pediatria”, compreendida de 1999 a abril de 2014. Desta busca foram extraídos 79 artigos que se referia aos “medicamentos não licenciados” e os que estavam repetidos em mais de uma base de dados ou não preencheram aos critérios de inclusão foram excluídos. Uma segunda busca foi feita utilizando os mesmos descritores e com os mesmos critérios de inclusão, entre maio de 2014 a julho de 2016. Após a realização das buscas e seleção dos textos, os artigos incluídos na revisão foram analisados para extração dos dados.

Após a leitura, foi observado que a maioria dos estudos foi realizado em ambiente hospitalar [21-30], sendo oito destes em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) [22-27,29,30] e apenas um estudo em unidade básica de saúde [19]. A maioria dos estudos incluídos na revisão foi prospectiva [21,23,25-30] e a duração variou de um mês a um ano.

Quanto à idade dos pacientes em estudo variou entre zero e 12 anos, seguindo os critérios de inclusão da revisão sistemática. Observou um elevado grau de medicamentos *off-label* e não licenciados em recém-nascidos [22-27,29,30]. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa [22,26-28,30] e apenas dois no Brasil [18,19]. O número de participantes variou muito, de 29 a 6.637 participantes e alguns artigos incluíram os recém-nascidos prematuros [22,23,27,30].

Dentre as justificativas para o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria, a maioria dos artigos mencionaram a falta de informações [18,21,23,24,27,29,30] e a falta de medicamentos [22,18-19, 24,26, 28] nessa faixa etária. Os medicamentos *off-label* variaram de 18% a 63% e não licenciados entre 0,9% a 31% e em três artigos não foram encontrados medicamentos sem licença [19,21,28]. Dos medicamentos mais prescritos em crianças, a dose foi o principal motivo *off-label* [18,19,21,23,24,26-30] e modificação da forma farmacêutica

para os medicamentos sem licença [22,23,25,27,29,30]. As classes terapêuticas mais comuns foram os antibióticos [21-23,26,29,30] e analgésicos [25,27,28]. Seis artigos não relataram RAM [19,22-24,27,29]. Todavia, três mencionaram o aumento de RAM associadas aos medicamentos *off-label* e não licenciados [24,27,29] e dois artigos relacionaram a polifarmácia e doses elevadas aos efeitos nocivos [18,21].

As principais limitações encontradas nos artigos incluídos na revisão sistemática se referiam ao tamanho da amostra pequena presente no estudo [19,23,26,27,30] e informações divergentes nos prontuários dos hospitais [18-23], três artigos não relataram limitações [24, 25,28]. Dentre as fontes utilizadas para armazenar informações sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados encontrados nos artigos foram: questionários, formulários, compêndios, bulas de medicamentos, informações com os fabricantes, mas apenas um citou sobre a criação de um banco de dados [27].

Vários estudos citaram a importância da criação de um banco de dados com informações sobre os medicamentos apropriados para crianças e sobre o estabelecimento da Comissão de Farmácia e Terapêutica para a elaboração de protocolos do uso de medicamentos para garantir o uso racional de medicamentos [18-19,22,27,30,], além da criação de Comitês de Segurança de Medicamentos [23,26,28]. Dos 12 artigos selecionados na revisão sistemática, nenhum teve o interesse de analisar as leis dos medicamentos referentes ao uso *off-label* e não licenciados na pediatria.

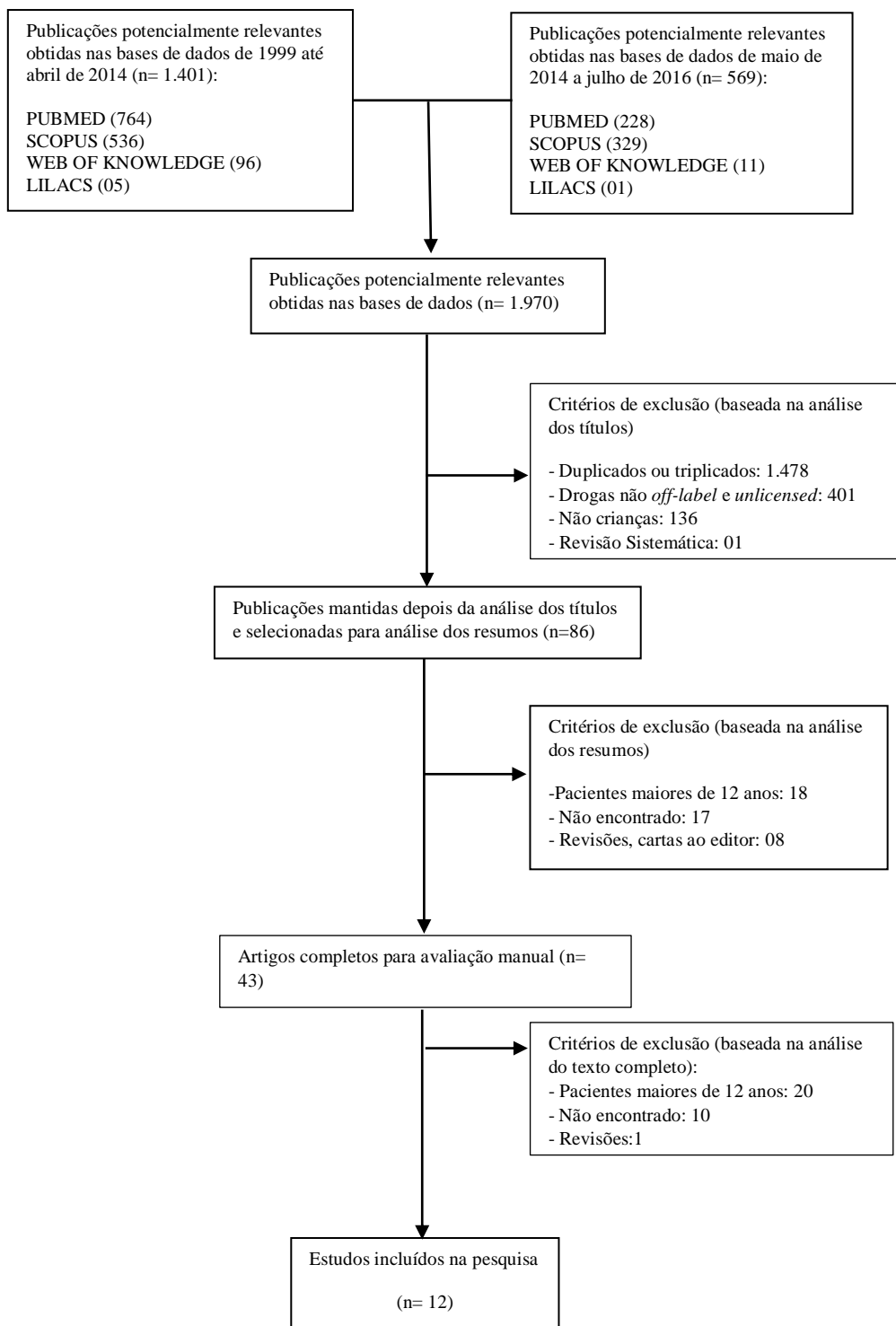


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de 1999 a julho de 2016 (baseado no PRISMA, 2009).

DISCUSSÃO

A pesquisa identificou que entre os medicamentos mais prescritos em crianças, a dose foi o principal motivo *off-label* e a modificação da forma farmacêutica para os medicamentos sem licença. Estudos mostram que a utilização de medicamentos em uma dose não aprovada, ou seja, a partir de doses administradas em adultos ou de uma idade diferente da que consta na bula pode levar a riscos. Além disso, qualquer manipulação de medicamentos, tais como a preparação da formulação extemporânea ou uso de uma via de administração não aprovada, pode aumentar sua toxicidade. De acordo com Neubert et al. (2008), o uso destes medicamentos poderia estar relacionado a falta de informações sobre as propriedades físico-químicas adquiridas do medicamento *off-label* e não licenciados na população pediátrica e poderiam afetar as características farmacológicas relevantes [31]. Isto levou a preocupação de que crianças não estejam recebendo medicamentos com efetividade e segurança [32].

Não houve divergência no estudo quanto a definição dos termos *off-label* e sem-licença. Foi entendido *off-label*, como fármacos fora dos termos indicados na licença do produto, com relação à (dose, via de administração, idade, frequência e indicação) e os não licenciados, como drogas na forma não autorizada para (formulações modificadas, preparações extemporâneas e medicamentos importados) pela agência reguladora do país [33]. A falta de aprovação para uso pediátrico não implica que um medicamento é contra-indicado ou reprovado, significa que os dados disponíveis são insuficientes para conceder o *status* de aprovação e os riscos e benefícios do uso não foram examinados para que estes sejam utilizados como estudos baseados em evidência. Tais atitudes criam um problema ético aos profissionais de saúde, privando as crianças para potenciais benefícios terapêuticos ou ocasionando riscos relacionados a erros de administração dos medicamentos [34].

Seis estudos analisados não especificaram as RAMs encontradas. Todavia, alguns mencionaram que o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados, principalmente relacionados a dose elevada, assim como, a polifarmácia, estão associadas a reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas [21,18]. Assim é necessário que a dose de um medicamento pediátrico deve ser prescrita com base no peso corporal da criança, evitando que uma dose mais elevada ou mais baixa do que as recomendadas, possam conduzir esses efeitos indesejáveis [21].

Dentre os artigos da revisão sistemática, oito foram prospectivos [21,23,25-30] e seis foram conduzidos em países desenvolvidos [22,23,26-28,30], sendo assim, a proximidade com as grandes indústrias farmacêuticas pode estar diretamente relacionada com a política de polifarmácia e automedicação. Estes fatores associados ao uso de medicamentos *off-label* e não licenciados ocasionariam efeitos indesejáveis [23].

Oito estudos foram realizados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e alguns artigos incluíram os recém-nascidos prematuros [22-27,29,30]. Cuzzolin, Atzei e Fanos ressaltam que o número de indivíduos que receberam pelo menos um *off-label* ou sem licença na população de pacientes pediátricos em cuidados na unidade de terapia intensiva neonatal, é geralmente muito maior em comparação com os pacientes em pediatria médica, cirúrgica geral e enfermaria, variando entre 80% e 93%. O uso de drogas *off-label* no ambiente da UTIN é muito maior do que em crianças mais velhas, devido a imaturidade biológica. Assim, quanto mais jovem as crianças e maior a gravidade da doença, maiores os riscos e o tempo de hospitalização [33].

O percentual *off-label* foi maior do que os não licenciados em todos os estudos e a classe terapêutica mais comum foram os antibióticos e analgésicos. Dentre as justificativas para o uso de *off-label* e não licenciados na pediatria, a maioria dos artigos mencionou a falta de informações e de medicamentos com estudos direcionados para esta faixa etária. A falta de estudos sobre a qualidade, efetividade e segurança dos medicamentos administrados às crianças está relacionada à falta de informação sobre recomendações para medicamentos usados na população pediátrica. Outra razão para uso *off-label* foi a dose e a faixa etária fora da autorização de comercialização, isso pode resultar um problema devido as diferenças no desenvolvimento fisiológico e metabólico da população pediátrica [35].

O número de participantes variou de 29 a 6.647 e uma das limitações predominantes relatadas nos estudos foi sobre o tamanho das amostras e as informações das fontes de referência pesquisadas foram divergentes. Esta limitação pode resultar na falta de estudos relevantes que leve a melhor compreensão sobre o tema. Como mostra no estudo de Conroy et al 1999, que a vitamina K administrada nos bebês ao nascer em um hospital no Reino Unido não foram quantificadas corretamente e estas informações não foram anexadas nos prontuários. Assim, a falta de informações nos prontuários resultou em uma amostra menor e em falta de estudos relevantes sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados [27].

De acordo com Gonçalves et al. (2016), as informações deveriam ser colhidas com o próprio paciente ou com os pais, armazenadas em um questionário personalizado e arquivadas em um banco de dados, para a elaboração de protocolos de uso dos medicamentos na pediatria, disponíveis a equipe multiprofissional, através da atuação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) [19].

Apenas o estudo de Conroy et al. (1999) citou a criação de um banco de dados [27]. Este foi projetado e usado pelo farmacêutico para reunir informações a partir das prescrições dos pacientes, utilizando como referência o Compêndio da ficha de dados de 1998-1999 produzido pela Associação dos farmacêuticos britânicos e o Formulário Nacional Britânico, bem como informações do fabricante. Por meio deste estudo baseado em evidências foi possível criar uma lista de medicamentos para crianças e identificar o uso *off-label* e não licenciados na pediatria [27].

No estudo de Gonçalves et al. (2016), traça sugestões relevantes, tais como: atualização constante da bula do medicamento publicada no bulário eletrônico, atualização da fonte de informação por parte dos fabricantes e a revisão da licença do produto junto à agência. Outra medida relevante seria o estabelecimento da Comissão de Farmácia e Terapêutica que elaborasse protocolos de uso dos medicamentos com estudos atualizados, possibilitando que a equipe multiprofissional racionalize o uso de medicamentos.

No estudo de Borges et al. (2013), sugere-se que a agência reguladora nacional assine acordos de cooperação com agências de outros países, sejam integrados em estudos clínicos multicêntricos internacionais e publique boletins que forneçam resultados de estudos para profissionais de saúde [18]. Uma vez que a qualidade da farmacoterapia não está necessariamente relacionada ao *status* de licenciamento do medicamento [19]. O estudo de Conroy e Peden, por sua vez, relata a criação de um Comitê de Segurança de Medicamentos para analisar e orientar sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria [28]. Por fim, em um estudo realizado no Reino Unido, um grupo de farmacêuticos listou medicamentos para crianças e as práticas de dispensação para identificar o uso de *off-label* e não licenciados nessa faixa etária [27].

CONCLUSÃO

A revisão mostra heterogeneidade nos estudos encontrados na literatura. Segundo os estudos, a seleção inadequada da farmacoterapia, a automedicação e a polimedicação levam ao uso de medicamentos *off-label* e não licenciados, sendo necessário monitorar o uso desses medicamentos para prevenir riscos à segurança dos pacientes pediátricos.

Os estudos analisados mostraram a necessidade de notificação de problemas relacionados a medicamentos ocasionados pelo uso *off-label* e não licenciados, informações sobre as propriedades físico-químicas, criação de bancos de dados, aplicação da legislação, aumento dos estudos e ensaios clínicos para medicamentos pediátricos e treinamento para os profissionais de saúde sobre os riscos ocasionados na prescrição de medicamentos não padronizados. Portanto, a criação de Comissão de Farmácia e Terapêutica pode ser importante na avaliação e seleção de medicamentos para a inclusão nos formulários do hospital, particularmente para o uso em crianças, e outras medidas estabelecidas a fim de garantir o uso racional de medicamentos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse declarados nesse trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Mirela Farias Figueirôa, Ruy Farias Ribeiro Junior e ao Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel que participaram da primeira parte deste projeto, especificamente da coleta de dados até 2014.

REFERÊNCIAS

- [1] Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2013; 35(6):1025-1029.
- [2] Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. **Journal of Drug Safety**, 2002; 25(1):1-5.
- [3] Palcevski G, Skocibusic N, Palcevski VV. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2012; 68(7):1073-1077.
- [4] Descout PJ. Off-label and unlicensed of medicines in a French paediatric hospital. **International Journal of Clinical Pharmacy**; 2015.
- [5] Descout PJ, Labarthe SP, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2015;37(6):1222-1227.
- [6] Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. **Italian Journal of Pediatrics**, 2014; 40:12.
- [7] Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. **Journal of Pharmacy Pharmacology**; 2016. doi:10.1111/jphp.12581
- [8] Berdkan S, Rabbaa L, Haii A, Eid B, Jabbour H, Osta NE, Karam L, Khabbaz LR. Comparative Assessment of off-label and unlicensed drug prescriptions in children: FDA versus ANSM guidelines. **Clinical Therapeutics**, 2016. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.009
- [9] Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, Mceinay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2011; 67(5):449-461. doi: 10.1007/s00228-010-0978-z
- [10] Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. **Archive of Plos One**, 2015; 10(3). Doi: 10.1371/journal.pone.0120630

- [11] Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. **Archive of BMC Medicine**, 2013;11:238. doi: 10.1186/1741-7015-11-238.
- [12] Rolland B. Safety reports on the off-label use of baclofen for alcohol-dependence: recommendations to improve causality assessment. **Expert Opinion on Drug Safety**, 2016; 11:41.
- [13] Barbosa BRD. Critical evaluation of the off-label indication and of the risks associated to the use of multi-dose vials on the treatment of age-related macular degeneration. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**; 2014.
- [14] Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 2014;77(3):545-53. doi: 10.1111/bcp.12222
- [15] Carvalho PRA. Identificação de medicamentos não apropriados para crianças em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrico. **Jornal de Pediatria**, 2003; 79(5):397-402.
- [16] Péreza RP. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). **Anales de Pediatría**, 2013; 81(1):16-21.
- [17] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Archive of PLoS Medicine**, 2009 Jul 21;6(7).
- [18] Borges APS, Campos MSA, Pereira LRL. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2013; 35:425-431. doi:10.1007/s11096-013-9755-2
- [19] Gonçalves MG, Heineck. Frequência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados para pediatría na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, 2016; 34(1):11-17.

- [20] Ellul I, Grech V, Montalto AS. Maltese prescribers use of off-label and unlicensed medicines in children: perceptions and attitudes. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2016; 38(4):788-792. doi:10.1007/s11096-016-0306-5
- [21] Bhadiyadara SN, Rana DA, Malhotra SD, Patel VJ. Off-label and unlicensed drug use in paediatric outpatient department – a prospective study at a tertiary care teaching hospital. **Journal of Young Pharmacists**, 2015;7(3)164-170.
- [22] Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, Ondriasova E, Balazova M, Slezakova V, Kuzelova M. Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. **Pediatrics International**, 2016; 58,126-131 doi:10.1111/ped.12771
- [23] Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey; the old-inn study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2012; 34:136-141. doi: 10.1007/s11096-011-9604-0
- [24] Conroy S, Mcintyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. **Seminars in Fetal e Neonatal Medicine**, 2005; 10:115-122.
- [25] O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. **Pediatrics**, 2002; 110(5):1-4.
- [26] Kieran EA, Callaghan NO, O'Donnell CPF. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. **Acta Paediatrica**, 2014; 103:139-142. doi: 10.1111/apa.12541
- [27] Conroy S, Mcintyre J, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal**, 1999; 80:F142-F145.
- [28] Conroy S, Peden V. Unlicensed and off-label analgesic use in paediatric pain management. **Paediatric Anaesthesia**, 2001; 11:431-436.
- [29] Barr J, Zada GB, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. **American Journal of Perinatology**, 2002; 19(2):67-72.

- [30] Aera MD, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Erba ASD. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharmacy World and Science**, 2007; 29:361-367. doi: 10.1007/s11096-006-9081-z
- [31] Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, Knibbe CAJ, Sturkenboom MCJM, Ghaleb MA, Ceci A. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. **Pharmacological Research**, 2008; 58:316-322. doi; 10.1016/j.phrs.2008.09.007
- [32] Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2012; 68:21-28. Doi: 10.1007/s00228-011-1097-1
- [33] Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. **Expert Opinion on Drug Safety**, 2006; 5(5):703-718. doi: 10.1517/14740338.5.5.703
- [34] Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundamental e Clinical Pharmacology**, 2003; 17(1):125-131.
- [35] Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalized paediatric patients: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2015;71(1):1-13. doi: 10.1007/s00228-014-1768-9

Tabela 1. Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Local	Tipo de estudo	Duração do estudo	Fontes utilizadas	Nº de participantes
Conroy, Mcintyre, Choonara et al., 1999. (Reino Unido) ⁽²⁷⁾	Hospitalar (UTIN)	Prospectivo	Fevereiro a maio de 1998. (4 meses)	Prescrições dos pacientes, Compêndio da ficha de dados, folhetos da embalagem a partir de certos produtos e Formulário Nacional Britânico e informações com o fabricante quando necessário.	70 (49 prematuros)
Conroy, Peden et al., 2001. (Reino Unido) ⁽²⁸⁾	Hospitalar (Hospital Infantil Derbyshire)	Prospectivo	Fevereiro a março de 2000. (2 meses)	ABPI Compêndio de folhas de dados, Resumos das características do Medicamento, Formulário Nacional britânico de 2000, bulas dos medicamentos e informações com os fabricantes quando necessário.	480
Barr, Zada, Heiman et al., 2002. (Israel) ⁽²⁹⁾	Hospitalar (UTIN-Assaf Harofeh)	Prospectivo	Abril a julho de 2000. (4 meses)	Informações com o médico, prontuário do paciente, Compêndio de drogas de referência de Israel e Micromedex.	105
O'Donnell et al., 2002. (Austrália) ⁽²⁵⁾	Hospitalar (UTIN – Hospital Melbourne)	Observacional, coorte e prospectivo	3 de dezembro de 2001 a 10 de fevereiro de 2002. (2 meses)	Prescrição e Guia de prescrição australiano 2002.	101

Tabela 1. (Continuação) Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Local	Tipo de estudo	Duração do estudo	Fontes utilizadas	Nº de participantes
Conroy, McIntyre et al., 2005. (EUA) ⁽²⁴⁾	Hospitalar	Não informado.	Não informado.	Não informado.	Não informado.
Aera, Gasbarro et al., 2007. (Itália) ⁽³⁰⁾	Hospitalar (Unidade de Neonatologia do Hospital Universitário de Bari)	Transversal e prospectivo	1 de julho a 31 de agosto de 2004. (2 meses)	Formulário de coletas de dados e prescrição.	34 recém-nascidos (19 prematuros).
Oguz, Kanmaz, Dilmen et al., 2012. (Turquia) ⁽²³⁾	Hospitalar (UTIN)	Observacional e prospectivo de coorte (multicêntrico).	Dezembro de 2010. (1 mês)	Prescrição, informações com o médico, formulários de dados, monografias e Manual de dosagem pediátrica.	464
Borges, Campos, Pereira et al., 2013. (Brasil) ⁽¹⁸⁾	Hospitalar (Ribeirão Preto)	Transversal, retrospectivo e observacional	Agosto de 2008 a julho de 2009. (1 ano)	Prescrição eletrônica e bulário eletrônico.	6.637
Kieran, Callaghan, O'Donnell et al., 2014. (Irlanda) ⁽²⁶⁾	Hospitalar (UTIN – Maternidade Nacional de Dublin)	Coorte prospectivo	1 de fevereiro de 2012 a 31 de março de 2012. (2 meses)	Formulário de registro de casos, prescrição e lista eletrônica de medicamentos.	110

Tabela 1. (Continuação) Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Local	Tipo de estudo	Duração do estudo	Fontes utilizadas	Nº de participantes
Bhadiyadara, Rana et al., 2015. (Índia) ⁽²¹⁾	Hospitalar- ambulatório (hospital-escola)	Transversal e Prospectivo	Julho de 2012 a agosto de 2012. (2 meses)	Prescrição, Formulário de registro de caso, Formulário Nacioanal para a Infância britânica (BNFC) e NFI.	170
Schweigertova et al., 2016. (Eslováquia) ⁽²²⁾	Hospitalar (Hospital Bratislava e Hospital de ensino Nitra)	Transversal.	1 de abril de 2012 a 30 de setembro de 2012. (6 meses)	Registros médico.	202 recém-nascidos (46% prematuros).
Gonçalves, Heineck et al., 2016. (Brasil) ⁽¹⁹⁾	Unidades básica de saúde (Itapuã e Lomba do Sabão, em Viamão)	Transversal e retrospectivo	Agosto a dezembro de 2012. (5 meses)	Prescrição, formulário específico, prontuário ou ficha de atendimento, bulário da ANVISA, bula fornecida pelo fabricante e ATC.	705

Tabela 2. Características dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão sistemática.

Estudo	% OL/UL	JUSTIFICATIVA	Motivo OL/UL
Conroy, Mcintyre, Choonara et al., 1999. (Reino Unido) ⁽²⁷⁾	90% uma droga OL/UL OL: 54,7%; UL: 9,9%; L: 35,4%	Falta de ensaios para fornecer informações precisas.	Modificação da forma farmacêutica, não tem licença do medicamento; OL: idade e dose.
Conroy, Peden et al., 2001. (Reino Unido) ⁽²⁸⁾	OL: 33%; L: 67% Não há medicamentos UL.	A falta de medicamentos licenciados para crianças causa problemas no dia-a-dia. A falta de formulações adequadas para administração a crianças deve ser corrigida.	OL: dose, idade e uma pequena proporção estavam OL em termos de peso.
Barr, Zada, Heiman et al., 2002. (Israel) ⁽²⁹⁾	OL: 63%; UL: 16%	Não existem dados sobre absorção, eficácia ou estabilidade das formulações em crianças.	Sem licença.
O'Donnell et al., 2002. (Austrália) ⁽²⁵⁾	OL: 47%; UL: 11%; L: 42%	Testes realizados quase que exclusivamente em adultos - falta de testes adequados de medicamentos em crianças.	Preparação extemporânea e indicação não aprovada.
Conroy, Mcintyre et al., 2005. (EUA) ⁽²⁴⁾	Não informado.	Falta de informações adequadas e formulações de medicamentos licenciados para recém-nascidos.	Dose

Legenda: OL: *Off-label*

UL: *Unlicensed* (não licenciado)

Tabela 2. (Continuação) Características dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão sistemática.

Estudo	% OL/UL	JUSTIFICATIVA	Motivo OL/UL
Aera, Gasbarro et al., 2007. (Itália) ⁽³⁰⁾	OL: 22,7%; UL:12%; L: 88%	Nenhuma informação para autorização de comercialização na pediatria.	OL: dose; UL: preparação galênica.
Oguz, Kanmaz, Dilmen et al., 2012. (Turquia) ⁽²³⁾	62,3% OL ou UL (dados nacionais) e 47,6% OL ou UL (Manual Internacional). UL: 28,8%.	Falta de informação para recém-nascido.	Dose, frequência de administração e modificação da forma farmacêutica.
Borges, Campos, Pereira et al., 2013. (Brasil) ⁽¹⁸⁾	OL: 40,5% FDA e 0,5% ANVISA UL: 99,1% extemporânea e 0,9% não registrado nas agências.	Escassez de dados sobre segurança e recursos terapêuticos.	Forma de dosagem farmacêutica.
Kieran, Callaghan, O'Donnell et al., 2014. (Irlanda) ⁽²⁶⁾	OL: 39%; UL: 19%	Não há preparação licenciada na pediatria.	Dose mais elevada, maior frequência e indicação não aprovada.
Bhadiyadara, Rana et al., 2015 (Índia) ⁽²¹⁾	OL: 41 (10,1%) - BNFC e 32 (7,9%) - NFI	Falta de dados farmacocinéticos e ensaios clínicos em crianças leva a maiores discrepâncias na estimativa de dose, levando pediatras usar doses com base em extrapolação a partir de parâmetros.	OL: dose inadequada. Apenas um caso foi anotado para o uso de drogas sem licença.

Legenda: OL: *Off-label*

UL: *Unlicensed* (não licenciado)

Tabela 2. (Continuação) Características dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão sistemática.

Estudo	% OL/UL	JUSTIFICATIVA	Motivo OL/UL
Schweigertova et al., 2016. (Eslováquia) ⁽²²⁾	OL: 43%; UL: 4,8%	Falta de medicamentos pediátricos adequados.	Um produto sem licença e os demais preparação extemporânea. 13,8% contra-indicado em recém-nascidos.
Gonçalves, Heineck et al., 2016. (Brasil) ⁽¹⁹⁾	OL: 31,7%. Não foram encontradas prescrições de medicamentos não licenciados.	Todos os medicamentos prescritos eram de uso adulto e pediátrico.	OL: dose, idade e frequência de administração. sobredose maior (93,3%) do que a subdose (6,7%).

Legenda: OL: *Off-label*

UL: *Unlicensed* (não licenciado)

Tabela 3. Características e consequências dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Medicamentos	Efeitos adversos	SOLUÇÕES	Limitações
Conroy,Mcintyre, Choonara et al., 1999. (Reino Unido) ⁽²⁷⁾	Nutrição parenteral, dexametasona, tolazolina, morfina, dopamina e dalivit. GENTAMICINA,BENZILPENICILINA (DOSE)	Mencionou o aumento de efeitos colaterais,mas não especificou.	Grupos de farmacêuticos estão a produzir uma declaração de medicamentos para crianças que irá listar a prescrição atual e práticas de dispensação no Reino Unido e irá identificar o uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciado em crianças.	Amostra e dificuldade de rastreamento de prescrições.
Conroy, Peden et al., 2001. (Reino Unido) ⁽²⁸⁾	Medicamento para dor. 40% (Paracetamol). Ibuprofeno, fosfato de codeína, diclofenaco,morfina. Diclofenaco-não licenciado para o alívio da dor em crianças.	Prescritores são susceptíveis de ser considerados responsáveis por reações adversas a medicamentos off label. Relatou que a prescrição, dispensa e administração de não licenciado e off-label não é ilegal.	Criação de um Comitê de Segurança de Medicamentos para analisar e aconselhar sobre não licenciado e <i>off-label</i> na pediatria.	Não informado.
Barr, Zada,Heiman et al., 2002. (Israel) ⁽²⁹⁾	doses altas (gentamicina) doses baixas(gentamicina e cisaprida) cisaprida e cimetidina, glicerina, vit. A e D, imunoglobulina intravenosa, adrenalina, teofilina, vit P-19,furosemida,espironolactona e tiroxina de sódio.	Mencionou o aumento de efeitos colaterais,mas não especificou.	Não informado.	Necessidade de estudos clínicos controlados na pediatria.

Tabela 3. (Continuação) Características e consequências dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão.

Estudo	Medicamentos	Efeitos adversos	SOLUÇÕES	Limitações
O'Donnell et al., 2002. (Austrália) ⁽²⁵⁾	Morfina, metilxantinas, inotrópico, os quais não são aprovados para uso em recém-nascidos.	OL(11%) e UL (47%)	Relata sugestão de outros estudos, como introduzir uma legislação do uso de medicamentos OL e UL.	Não informado.
Conroy, Mcintyre et al., 2005. EUA) ⁽²⁴⁾	Não informado.	Relatou sobre o aumento de reações adversas.	Relatadas em outros estudos.	Não informado.
Aera, Gasbarro et al., 2007. (Itália) ⁽³⁰⁾	OL (antibióticos sistêmicas). UL (nutrição parenteral).	OL (AMICACINA), dados de segurança não estão disponíveis para uso prolongado.	Mencionou sobre banco de dados.	Amostra.
Oguz, Kanmaz, Dilmen et al., 2012. (Turquia) ⁽²³⁾	Ampicilina, multi-vitaminas, amicacina, meropenem, vancomicina, netilmicina, nistatina, citrato de cafeína, teofilina e penicilina G.	Não informado.	Criação de Comitês através de empresas farmacêuticas e outros órgãos não-governamentais.	Metodologia do estudo, amostra. Divergência nas fontes de referência.
Borges, Campos, Pereira et al., 2013. (Brasil) ⁽¹⁸⁾	Antiepilépticos.	A politerapia está associada com interações medicamentosas e RAM. Justifica a dificuldade no controle das crises convulsivas. Combinações com PHT, CBZ E VPA estão relacionados a interações medicamentosas. Associação AED (como PB) e VPA pode causar sedação e arritmia.	Sugere que a ANVISA assine acordos de cooperação com agências de outros países, ser integrados em estudos clínicos multicêntricos internacionais. Publicar boletins que forneçam resultados de estudos para profissionais de saúde.	Falta de uniformidade de informações entre a ANVISA e FDA e falta de integração entre os estudos.

Tabela 3. (Continuação) Características e consequências dos estudos relacionados à uso de medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Medicamentos	Efeitos adversos	SOLUÇÕES	Limitações
Kieran, Callaghan, O'Donnell et al., 2014. (Irlanda) ⁽²⁶⁾	OL: Benzilpenicilina e gentamicina; UL: Cafeína.	Reação da pele com clorexidina em álcool isopropílico a 70%. Insuficiência Renal Aguda decorrente do ibuprofeno.	Investigação para submeter ao Comitê. ANVISA tornar obrigatório para os clínicos relatar reações adversas.	Amostra.
Bhadiyadara, Rana et al., 2015 (Índia) ⁽²¹⁾	OL: amoxicilina, Paracetamol. OL: Antibióticos, vitaminas e antieméticos. UL: paracetamol.	Amoxicilina- insuficiência da terapia ou aparecimento de resistência. Salbutamol, ambroxol e cetirizina foram utilizadas de maneira <i>off-label</i> para doses superiores às recomendadas. Esta prática de administração de doses mais elevadas de drogas pode resultar em efeitos adversos.	Necessidade de aumentar a conscientização sobre a prescrição <i>off-label</i> . Necessidade de ensaios clínicos pediátricos controlados para determinar a dose mais adequada para crianças de grupos de idade diferentes.	Prescrição (pode não refletir com precisão a prática em outros ambientes) e formulário (informações divergentes).
Schweigertova et al., 2016. (Eslováquia) ⁽²²⁾	Anti-infecciosos e medicamentos alimentares	Não informado.	Fornecer informação sobre o uso desses medicamentos.	Metodologia e definições dos termos diferem entre os estudos.
Gonçalves, Heineck et al., 2016. (Brasil) ⁽¹⁹⁾	OL: anti-histamínicos e antiasmáticos.	Não informado.	Atualização do bulário eletrônico da Anvisa e atualização constante dessa fonte de informação por parte dos fabricantes e a revisão da licença do produto junto à agência. Estabelecimento de Comissão de Farmácia e Terapêutica, com vistas à elaboração de protocolos de uso dos medicamentos.	Prescrição (falta de informações), amostra, estudo retrospectivo, registro incompleto dos pacientes e diferentes critérios de catalogação.

