













## Uso *off-label* de medicamentos em pediatria: uma reflexão a respeito dos aspectos para o uso racional

Bruna Alves dos Santos Barbosa<sup>1</sup>, Marayane Kálita Will Silva<sup>1</sup>, Lorryne Pereira Dias<sup>1</sup>, Beatriz de Oliveira Guimarães<sup>1</sup>, Ellen Lorrany Ximenes Teixeira<sup>1</sup>, Patrícia Dias da Silva<sup>1</sup>, Isabela Sousa De Lima<sup>1</sup>, Esaú Miarfe de Jesus Silva<sup>1</sup>, Lucas Assis Alves Costa<sup>1</sup>, Felipe Rodrigues de Sousa<sup>1</sup>, Amanda Lopes Batista<sup>1</sup>, Dayani Galato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

### Introdução

A farmacoterapia em pediatria é um desafio que deve ser enfrentado com cautela. Os pacientes pediátricos possuem algumas particularidades, como diferenças anatômicas e fisiológicas, que podem influenciar na farmacocinética, na farmacodinâmica, bem como na segurança e eficácia dos medicamentos. Posto isso, torna-se difícil extrapolar achados de pesquisas clínicas em outras faixas etárias para pacientes pediátricos<sup>1</sup>. Porém, a realização de estudos clínicos envolvendo medicamentos para pacientes pediátricos também não é simples, principalmente pela complexidade ética envolvida, além de geralmente contar com um baixo número de participantes e gastos elevados<sup>2</sup>.

Uma das alternativas para superar essas dificuldades é fazer o uso *off-label* de medicamentos ou não licenciados. Uso *off-label* de medicamento é definido como aquele

que possui uso diferente do previsto em bula em relação à faixa etária, à dose, à indicação ou à via de administração, não sendo, portanto, orientado pela agência regulatória do país<sup>3</sup>. Por outro lado, medicamentos não licenciados são aqueles contraindicados para crianças ou que ainda não possuem segurança e eficácia em público pediátrico comprovadas<sup>4</sup>. As formulações extemporâneas (preparadas ou manipuladas em serviços de saúde) que proporcionam o uso em uma diferente forma farmacêutica ou via de administração, ainda que seu uso seja aprovado em pediatria, também podem ser classificados como medicamentos não licenciados<sup>4</sup>. Todavia, há diferenças entre esses conceitos em vários países e isso pode estar relacionado aos seus respectivos órgãos regulatórios<sup>5</sup>. Na prática, muitas vezes os seus conceitos se confundem, sendo importante destacar que os cuidados para o uso *off-label* também devem ser adotados para o uso não licenciado de medicamentos.

Entre os medicamentos mais comumente prescritos como *off-label* para a população pediátrica estão aqueles de ação no sistema respiratório e os antimicrobianos<sup>6,7,8</sup>. Além disso, deve-se considerar que esse uso também ocorre com medicamentos isentos de prescrição, o que inclui fitoterápicos<sup>9</sup>.

No Brasil, Gonçalves e Heineck (2016) identificaram, em um estudo com prescrições na atenção primária, que quase um terço das crianças foi exposta ao uso *off-label* de medicamentos<sup>11</sup>. Já Diel et al (2020), em um estudo de base populacional, identificaram 18,7% de exposição, cabendo destacar que estes autores avaliaram apenas o quesito idade, o que possivelmente subestima esse uso em pediatria<sup>10</sup>. Em relação a frequência de exposição, as crianças mais propensas para o uso inseguro desses medicamentos são aquelas menores de dois anos<sup>7,10</sup>.

Devido à complexidade de muitas situações de saúde, o uso *off-label* é muitas vezes inevitável e comum em pediatria e em outras populações como são os casos de pacientes oncológicos e com doenças raras. Neste sentido, o uso *off-label* de medicamentos apresenta vantagens e desvantagens. A principal vantagem é facilitar o acesso aos medicamentos, especialmente, àqueles que apresentam inovações tecnológicas que possibilitam a utilização em pacientes com determinadas condições de saúde, para as quais

ainda não existem fármacos efetivos e seguros registrados. Todavia, as desvantagens incluem os riscos de falha na efetividade e segurança dos tratamentos pela ausência de comprovação destes quesitos junto aos órgãos sanitários antes da exposição dos pacientes aos medicamentos<sup>12</sup>. Neste cenário, este texto tem como objetivo descrever aspectos para garantir o uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria.

## Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa baseada em artigos publicados na base de dados *Pubmed/Medline* e em documentos divulgados por organizações científicas e governamentais.

Para realizar este estudo, foi elaborada a pergunta de pesquisa: "Que aspectos devem ser respeitados para que o uso *off-label* de medicamentos em pediatria seja racional?"

A busca dos artigos foi feita na base de dados, adotando-se o seguinte algoritmo [(*Pediatrics OR Pediatric OR Child OR Adolescent OR Children OR Infant OR newborn*) AND ("*Off-Label Use*" OR "*Off-label medication use*" OR "*Off-Label Prescribing*" OR "*Unlabeled Indications*" OR "*Reduced-Dose Drug Use*" OR "*Dose-Sparing Drug Use*" OR "*Off-label drug*") AND (*Recommendation and guideline OR guidance OR "good Practice"*)]. A busca foi feita sem

delimitação temporal e nem de língua, sendo realizada no dia 5 de agosto de 2022. Foram consideradas como pediatria pessoas com idade até 18 anos, sem necessariamente subdividi-las em outras subfaixas.

Foram excluídos trabalhos que abordavam: o não uso em pediatria; apenas frequências de uso; o uso *off-label* de classes ou medicamentos específicos; o uso *off-label* em uma única condição de saúde; ensaios clínicos em crianças; e, estudos publicados exclusivamente em alemão, chinês e hebraico.

Para auxiliar na revisão dos artigos identificados na busca, foi adotado o programa Rayyan®. Inicialmente, foi realizada a avaliação de títulos e resumos, esta etapa foi realizada por pelo menos dois revisores independentes; neste caso, alguns trabalhos puderam ser avaliados por no mínimo dois e no máximo onze pessoas (reunião de consenso). As divergências desta primeira análise foram resolvidas em uma reunião de consenso entre todos os autores. Posteriormente, os artigos selecionados foram avaliados na íntegra. Por fim, foram inseridos apenas os trabalhos que apresentassem aspectos que garantem o uso racional *off-label* de medicamentos.

Para a busca de outros documentos, foi adotado o buscador do Google®, neste foi usado o mesmo algoritmo adotado no *Pubmed/Medline*, sendo acrescido o booleano *AND* e a expressão (*society or association or council or board or fda or ema or anvisa or*

*surveillance or consensus or "ministry of health"*). Neste sentido, esta busca teve como intenção a identificação de documentos produzidos por sociedades científicas e instituições governamentais. A busca deu-se nas dez primeiras páginas de trabalhos identificados, sendo usados os mesmos critérios anteriores para a seleção dos trabalhos.

Por fim, alguns trabalhos sobre o tema foram inseridos manualmente na pesquisa.

Foram extraídos dos trabalhos os aspectos para o uso racional de medicamentos em pediatria. Estes foram organizados em duas categorias, uma individual, que orienta o uso racional *off-label* de medicamentos em um paciente específico, e uma coletiva, que propõe ações voltadas à definição de diretrizes e políticas para o uso racional *off-label* de medicamentos. Além disso, foram apresentadas algumas questões para nortear o uso racional de medicamentos em pediatria e as atribuições do farmacêutico nesse contexto.

Este trabalho, por ser uma revisão da literatura, não foi submetido à análise de um Comitê de Ética em Pesquisa, contudo, foram tomados cuidados para garantir a fidelidade das informações dos trabalhos incluídos.

## Resultados e Discussão

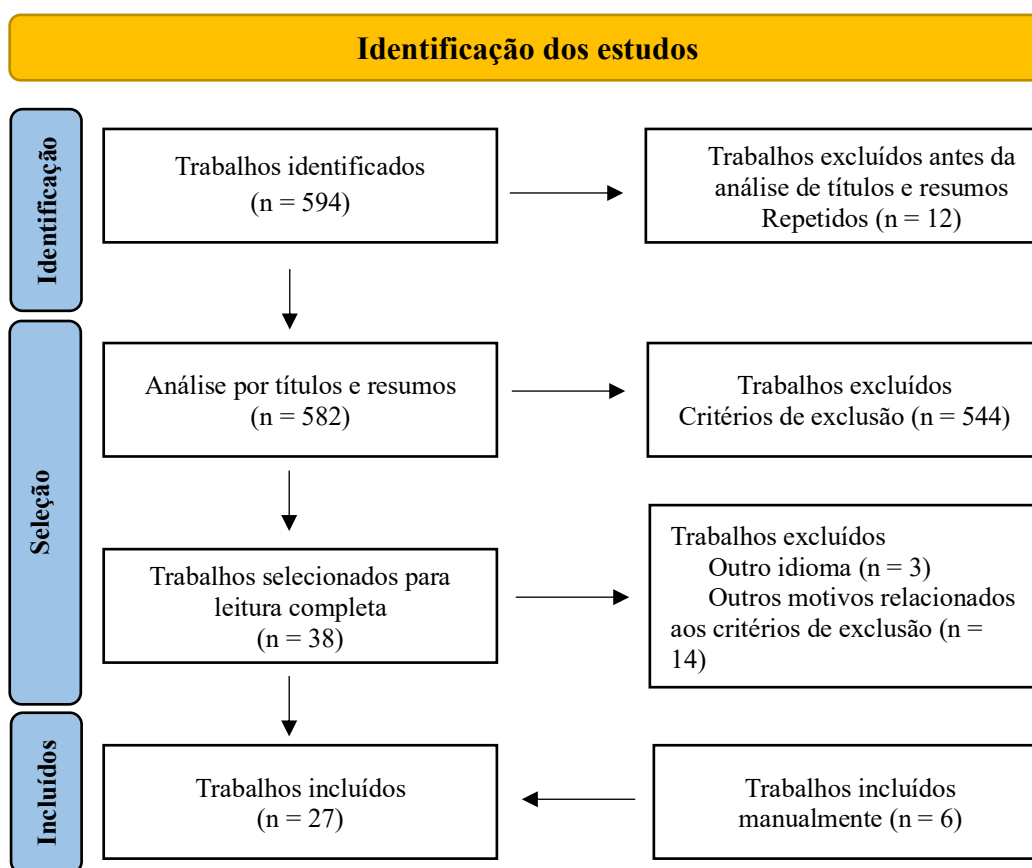
Foram identificados inicialmente 594 trabalhos na base de dados, dos quais 12 estavam repetidos; 544 foram excluídos na

análise dos títulos e resumos, sendo 38 levados para a leitura do texto integral.

Além disso, seis estudos foram incluídos manualmente nesta etapa. Ao final, os aspectos para a promoção do uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria foram construídos com base em 27 documentos, conforme descrito na Figura 1.

Segundo o *Council of Australian Therapeutic Advisory Groups* (2013), o uso *off-label* de medicamentos pode ser classificado como<sup>15</sup>:

- **Uso de rotina** - quando já existem evidências de qualidade suficiente para garantir os benefícios clínicos desejados para a população pediátrica com segurança, efetividade e custo-benefício.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de inclusão dos trabalhos da revisão integrativa a respeito dos aspectos para o uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria.

- **Uso excepcional/individual** - quando há pouca evidência de qualidade disponível, porém de acordo com a necessidade individual do paciente e com critérios específicos, os benefícios parecem superar os riscos do uso.

- **Uso condicional com evidências em desenvolvimento** - na situação em que as evidências científicas não são de alta qualidade, mas sugerem que os benefícios são maiores do que os riscos. A utilização pode ser

realizada de acordo com a necessidade de um grupo de pacientes, desde que guiada por um protocolo com pacientes específicos e com o comprometimento da geração de relatórios de resultados de eficácia e segurança.

- **Uso em investigação** - no cenário em que as evidências são escassas e de baixa qualidade, existe um potencial benefício clínico e os riscos são desconhecidos. Nesse caso, o uso deve ser realizado a partir de protocolos e deve ser aprovado e revisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

- **Uso não recomendado** - as evidências são de baixa qualidade, sem potencial benefício clínico e com riscos desconhecidos, ou as evidências existentes indicam que a relação risco-benefício é desfavorável para o uso.

É sempre importante avaliar se os benefícios são maiores que os riscos inevitáveis; quando afirmativo, deve-se considerar o uso clínico do medicamento de forma *off-label*. Nos casos em que essa relação for negativa, deve-se sempre desconsiderar o uso, adotando-se então a máxima de *Primum non nocere* (primeiro não fazer o mal).

No Quadro 1, são apresentados, em síntese, os aspectos categorizados como

individuais que devem ser considerados para a promoção do uso racional *off-label* de medicamentos em pacientes pediátricos específicos. Neste trabalho, os aspectos individuais são aqueles que devem ser considerados em um paciente específico, como apresentado anteriormente.

Uma avaliação crítica das alternativas terapêuticas usadas no Brasil seria necessária para verificar se esses medicamentos são, de fato, as melhores escolhas para uso em crianças. Isso é importante, pois muitas vezes o uso *off-label* pode não ter sido formalmente avaliado, considerando os benefícios, os riscos e a definição dos planos de contingência<sup>22,23</sup>.

Para Schrier et al (2019), a prescrição de medicamentos *off-label* deve ser limitada a situações individuais justificadas por considerações médicas; deve ser de responsabilidade do prescritor, pressupondo que o medicamento é necessário para atender às necessidades do paciente; deve seguir uma avaliação completa e exame do paciente, e deve ser decidida com base em considerações puramente terapêuticas<sup>12</sup>. Contudo, estas responsabilidades devem ser aplicadas a toda a equipe de saúde, à família e ao próprio paciente, quando possível.

**Quadro 1.** Sistematização dos aspectos para o uso racional *off-label* de medicamentos em pacientes pediátricos específicos.

Etapas do ciclo de uso do medicamento	Aspectos a serem considerados para o uso racional de medicamentos	Referências
Seleção	Condição de saúde não atendida com medicamentos indicados em pediatria.	13; 14; 15
	Alternativa registrada não está acessível.	14; 15
	Alternativa registrada não é efetiva ou tem menor efetividade.	14; 15
	Alternativa registrada não é segura (ou há disponibilidade limitada de dados de segurança).	16; 17
	Definição da via de administração do medicamento baseado em evidências.	15; 18
	Ajuste da dose dos medicamentos de acordo com as características farmacocinéticas (pode haver grandes mudanças mesmo com pequenas variações de idade).	6; 19; 17; 18
	Existência de evidências (clínicas ou científicas) que justifiquem o uso.	14; 15; 20
Dispensação - garantia de acesso	Baseada nas melhores evidências científicas da prescrição <i>off-label</i> .	15
	Orientação sobre a necessidade de notificação de eventos adversos.	15
Administração	Administração seguindo as melhores práticas de uso, com a adoção dos materiais mais adequados à faixa etária.	Autoria própria
Avaliação dos resultados do uso	Monitoramento e acompanhamento do paciente após a prescrição.	14; 15
Todas as etapas	Consentimento dos pais e o assentimento do paciente (quando possível).	21; 15

**Fonte:** próprios autores.

Neste sentido, baseado em alguns trabalhos, foram selecionadas perguntas que podem auxiliar na avaliação racional do uso

*off-label* de medicamentos em pediatria. Essas questões estão apresentadas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Sugestões de questões para nortear o uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria.

Aspectos a serem avaliados	Exemplos de questões
Eficácia/efetividade	Qual é o suposto mecanismo de ação do medicamento? Com base nesse mecanismo de ação, é provável que o medicamento seja eficaz para a indicação pretendida?
Segurança	Quais parâmetros críticos definem segurança inaceitável? Quais são as propriedades tóxicas do medicamento? Que eventos adversos foram relatados em estudos clínicos em crianças? Que eventos adversos podem ser esperados em crianças com base em propriedades tóxicas e dados de adultos? Quais medidas podem ser implementadas para prevenir ou minimizar danos e quais riscos não podem ser mitigados por medidas preventivas? O medicamento contém excipientes que são tóxicos quando usados na faixa etária pretendida?
Posologia	Existem estudos clínicos relacionados à pediatria relatando a dose? <b>Se não, considerar:</b> se os dados farmacocinéticos estão disponíveis para crianças ou adultos. Com base nos dados farmacocinéticos e na concentração terapêutica esperada, que dose deve ser usada na população alvo? Sugerir que a titulação das doses dos medicamentos ocorra de acordo com a resposta clínica do paciente.
Forma farmacêutica	Existe forma farmacêutica adequada do medicamento disponível para crianças? Há estudos que relatam a efetividade/estabilidade/segurança desta forma farmacêutica?
Via de administração	Há estudos que demonstram a segurança da administração do medicamento pela via selecionada? Há dados publicados de como deve ocorrer esta administração para garantir efetividade e segurança?

Fonte: Adaptado a partir de Meng *et al*<sup>23</sup> e Zanden *et al*<sup>13</sup>



Além dos aspectos descritos nos quadros anteriores, a equipe que presta o cuidado ao paciente pediátrico, as instituições sanitárias, as instituições de ensino, as indústrias de medicamentos, os grupos de pesquisa e a população devem estar cientes das recomendações a seguir para garantir o uso racional de medicamentos no contexto do uso *off-label*, o que pode representar inclusive a redução deste uso.

O Quadro 3 apresenta a sistematização de aspectos voltados à promoção do uso racional *off-label* de medicamentos de forma coletiva, por meio de propostas de diretrizes e outras ações coletivas.

### **Papel do farmacêutico na promoção do uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria**

Todos os profissionais da saúde devem estar envolvidos no uso racional de medicamentos, contudo, o farmacêutico por participar de várias etapas na produção e uso dos medicamentos, o que inclui o seu registro nos órgãos sanitários, tem um papel imprescindível. A seguir, lista-se algumas destas atribuições:

- Atuar em pesquisas voltadas ao desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico;
- Participar da elaboração e revisão de bulas de medicamentos juntamente com organizações sanitárias;

- Fazer uma análise crítica sobre todo o processo de uso, fazendo a documentação da prescrição, dispensação, administração e monitoramento posterior ao uso, além de notificar, por meio do [Vigimed](#), à agência regulatória casos de eventos adversos<sup>14</sup>;

- Considerar sua competência clínica e o código de ética profissional ao analisar e aviar prescrições<sup>14,38</sup>;

- Participar da elaboração e padronização de guias, protocolos e procedimentos operacionais padrão (POP) para garantir o uso racional *off-label* de medicamentos<sup>15</sup>;

- Elaborar guias para a manipulação de medicamentos;

- Garantir conhecimentos de farmacotécnica e cálculos farmacêuticos como parte da educação e informação ministradas a todos os prescritores, a fim de auxiliá-los na adaptação de formulações e dosagens para pacientes pediátricos<sup>27</sup>;

- Desenvolver ações educativas voltadas à promoção do uso racional de medicamentos em escolas<sup>39</sup>;

- Prestar orientações aos pacientes e seus responsáveis sobre o uso *off-label*, buscando garantir a efetividade e a segurança dos tratamentos.



**Quadro 3.** Recomendações para a promoção do uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria.

(continua)

A quem se refere	Aspectos (referências)
À equipe que presta o cuidado ao paciente pediátrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informar que o medicamento está sendo usado de forma <i>off-label</i><sup>24</sup>. A obtenção do consentimento deve ser feita antes de realizar a prescrição<sup>16</sup> e comercialização, inclusive quando se tratar de medicamentos isentos de prescrição (MIPs);</li> <li>- Ressaltar a necessidade de uma equipe multiprofissional, visando a orientação conjunta quanto à prescrição e uso <i>off-label</i> em pediatria<sup>16</sup>;</li> <li>- Identificar as lacunas das alternativas terapêuticas em pediatria e definir prioridades para as pesquisas nesta população, as quais deverão ter seus usos posteriormente regulados<sup>6</sup>;</li> <li>- Sugerir a criação de um comitê de especialistas sobre o uso pediátrico de medicamentos<sup>25</sup>;</li> <li>- Recomendar que os médicos tenham cuidado especial, quando tratar recém-nascidos e prematuros<sup>25</sup>;</li> <li>- Dirimir as divergências entre os conceitos de uso <i>off-label</i> e não licenciados entre os profissionais<sup>16</sup>;</li> <li>- Utilizar ferramentas, como o BRAvO, para a avaliação da necessidade, risco e benefício desse uso<sup>13</sup>.</li> </ul>
Às instituições sanitárias e governamentais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desenvolver políticas para encorajar pesquisas, desenvolvimento e autorização de medicamentos para serem usados em crianças<sup>6,9,26,27</sup>, priorizando problemas de saúde recorrentes, questões de segurança e definição de dose daqueles medicamentos mais frequentemente usados<sup>9</sup>;</li> <li>- Elaborar documentos (guias) a respeito do uso <i>off-label</i> de medicamentos e não licenciados em pediatria<sup>16</sup>, como o <i>British National Formulary for Children</i>, que apresentem orientações sobre como administrar diversos medicamentos<sup>23,28</sup>;</li> <li>- Adotar uma abordagem uniforme no licenciamento de medicamentos, o que inclui uma padronização dos incrementos de doses de acordo com as faixas etárias, em especial para as formulações com os mesmos princípios ativos<sup>6,7,29</sup>;</li> <li>- Buscar colaborações para uma padronização e harmonização das pesquisas, do desenvolvimento e do licenciamento de medicamentos<sup>4,30,31,32</sup>;</li> <li>- Estabelecer regras especiais para a realização da análise e licenciamento de medicamentos para uso pediátrico<sup>26</sup>;</li> <li>- Reduzir a divergência de informações entre a literatura e as bulas dos medicamentos, evitando que estas omitam contraindicações ou a não recomendação para populações específicas, neste caso, estimulando a sua atualização<sup>6,7,9,33,34</sup>;</li> <li>- Criar bancos de dados (big data) para expandir o conhecimento sobre o uso de medicamentos em pediatria<sup>9,35</sup>;</li> <li>- Elaborar diretrizes com orientações para manipulação e preparo de doses para pacientes pediátricos, considerando evidências de estabilidade, e garantindo a qualidade dos medicamentos<sup>26</sup>;</li> <li>- Garantir que as crianças e os seus responsáveis tenham conhecimentos a respeito dos medicamentos prescritos, por meio de material popularizado (como animações ou audiolivros)<sup>25</sup>;</li> <li>- Garantir o desenvolvimento da farmacovigilância, destacando os eventos relacionados ao uso <i>off-label</i> de medicamentos (Autoria própria).</li> </ul>

**Quadro 3.** Recomendações para a promoção do uso racional *off-label* de medicamentos em pediatria.

(conclusão)

A quem se refere	Aspectos (referências)
Às instituições de ensino	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discutir no processo de formação profissional aspectos relacionados ao uso racional <i>off-label</i> de medicamentos e não licenciados<sup>24</sup>;</li> <li>- Registrar, coletar e avaliar as evidências científicas contribuindo para a produção do conhecimento<sup>34</sup>.</li> </ul>
Às indústrias de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimular estudos para identificar o uso <i>off-label</i> e as razões pelas quais ele ocorre<sup>9,20</sup>, o que poderia indicar estratégias para reduzir este comportamento;</li> <li>- Identificar as principais necessidades do público pediátrico para a produção dos medicamentos apropriados para a faixa etária<sup>26</sup>.</li> </ul>
Aos grupos de pesquisa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimular estudos para identificar o uso <i>off-label</i> e as razões pelas quais ele ocorre<sup>9,20</sup>, o que poderia indicar estratégias para reduzir este comportamento;</li> <li>- Identificar as lacunas das alternativas terapêuticas em pediatria e definir prioridades para as pesquisas nesta população, as quais deverão ter seus usos posteriormente licenciados<sup>6</sup>;</li> <li>- Estimular a publicação de todos os estudos envolvendo o uso <i>off-label</i> de medicamentos em crianças e adolescentes, mesmo daqueles que apresentarem resultados negativos ou não esperados<sup>20</sup>;</li> <li>- Explorar as potencialidades de estudos farmacoepidemiológicos, focados na detecção de ocorrências de efeitos adversos, para adequar parâmetros de segurança no uso de medicamentos em pediatria<sup>36</sup>;</li> <li>- Criar uma lista com as necessidades que devem ser priorizadas nas pesquisas de medicamentos em pediatria e mantê-las atualizadas<sup>26</sup>.</li> </ul>
À população	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exigir que as crianças e os seus responsáveis tenham acesso a conhecimentos sobre o uso <i>off-label</i> dos medicamentos prescritos por meio de material popularizado (como animações ou audiolivros)<sup>25,37</sup>.</li> <li>- Estar atentos para evitar a disseminação de <i>fake news</i> sobre o uso de medicamentos em pediatria, ou mesmo a disseminação de notícias sem evidências (Autoria própria).</li> </ul>

Fonte: próprios autores

## Limitações

Uma das limitações deste estudo é que foi realizada a pesquisa em apenas uma base de dados e, por isso, documentos relevantes podem ter sido omitidos. O algoritmo adotado também pode ter limitado a identificação de trabalhos. A inclusão dos termos “*off-label*” OR “*off label*” poderia torná-la mais sensível. Pela complexidade da extração dos dados, estima-se que pode ter ocorrido a omissão de algum aspecto relevante ou atribuição para os farmacêuticos. Contudo, os achados representam uma importante contribuição para o uso racional de medicamentos.

Como perspectivas, os autores sugerem que seja realizado um painel de especialistas para validar os aspectos aqui apontados e as atribuições dos farmacêuticos neste tema.

## Considerações finais

Neste trabalho, observou-se que o uso *off-label* de medicamentos em pediatria é frequente e que dependendo do cenário pode ser inevitável, e por isso é importante garantir que haja racionalidade no seu uso. Para que isso ocorra, há aspectos individuais a serem observados em cada paciente pediátrico. Esses aspectos podem estar distribuídos em várias etapas do ciclo de uso dos medicamentos. Além disso, neste processo de uso racional, há perguntas que podem nortear a equipe de saúde quanto ao melhor uso dos medicamentos.

Também se observou que na literatura há muitos aspectos coletivos para promover o uso racional, e estes aspectos envolvem um ou diversos *stakeholders*, como os membros das equipes de saúde, órgãos governamentais, sanitários, científicos e mesmo a indústria de medicamentos.

Além disso, observou-se que o farmacêutico deve exercer um papel relevante na promoção do uso racional *off-label* de medicamentos voltados ao público pediátrico.

## Agradecimentos

À Letícia Nogueira Leite, pelas contribuições realizadas para a elaboração deste texto, e a Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira, pela revisão do texto final.

## Referências

1. Medeiros IAA, Oliveira FS. Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. *Revista Saúde e Ciência Online*. 2020; 9(3):117-133. doi: <https://doi.org/10.35572/rsc.v9i3.468>
2. Vieira LJM, da Costa Lima E, Poirot Land MG, Ventura M, Luna Coelho HL. Profile of clinical trials enrolling Brazilian children. *Cad Saude Publica*. 2017;33(5):1-11. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00169515>
3. Bonati M, Pandolfini C. Off-label drug use in children should be rational. Vol. 96, *Archives of disease in childhood*. England; 2011. p. 870-1. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300293>
4. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2002;4(6):353-9. doi: <https://doi.org/10.2165/00128072-200204060-00002>
5. Ferreira L de A, Ibiapina C da C, Machado MGP, Fagundes EDT. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2012;58(1):82-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000100019>
6. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *Int J Clin Pharm*. 2013 Feb;35(1):30-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9699-y>
7. Ellul IC, Grech V. Off-label and unlicensed paediatric prescribing in a community setting: a prospective longitudinal cohort study in Malta. *Paediatr Int Child Health*. 2014 Feb;34(1):12-8. doi: <https://doi.org/10.1179/204690513X13656734979929>
8. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Feb;17(1):125-31. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00123.x>
9. Lizano-Díez I, Kargodorian J, Piñero-López MÁ, Lastra CF, Mariño EL, Modamio P. Off-label drug use in neonates and infants in Spain: A five-year observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022 Mar;31(3):270-82. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.5354>
10. Diel JDAC, Heineck I, Dos Santos DB, Pizzol T da SD. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: A population study. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:1-11. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.5354>
11. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Rev Paul Pediatr orgao Of da Soc Pediatr Sao Paulo*. 2016;34(1):11-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>
12. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9>
13. Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):952-65. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2336>
14. MHRA. Guidance: Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities. 2011;1-6. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>
15. Council of Australian Therapeutic Advisory Groups. Rethinking medicines decision-making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the quality use of off-label medicines. 2013 Nov:1-24. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.12566>
16. Balan S, Ahmad Hassali MA, Mak VSL. Attitudes, knowledge and views on off-label prescribing in children among healthcare professionals in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2019 Aug;41(4):1074-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00862-y>
17. Ballard CDJ, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health*. 2013 Jan;49(1):38-42. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.12065>
18. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2002 Feb;19(2):67-72. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-23557>
19. Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Challenges in pediatric drug use: A pharmacist point of view. *Res Soc Adm Pharm [Internet]*. 2017;13(3):653-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.06.014>

20. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):563–7. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>.
21. 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 SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc*. 2018 Jan;26(1):20–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.11.004>.
22. Zheng Z, Yang M, Wu J. Ethical off-label drug-use: Need for a rethink? *Indian Pediatr*. 2017;54(6):447–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1045-y>.
23. Meng M, Liu E, Zhang B, Lu Q, Zhang X, Ge B, et al. Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021). *BMC Pediatr*. 2022;22(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03457-1>
24. Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Jul;64(1):90–5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02865.x>.
25. Meng M, Zhou Q, Lei W, Tian M, Wang P, Liu Y, et al. Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. *Front Pharmacol*. 2022;13(June):1–12. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892574>
26. Brasil, Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil. Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso racional de Medicamentos em crianças, 2017. Disponível em: [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia\\_farmaceutica\\_pediatria\\_brasil\\_recomendacoes.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf)
27. Costa PQ, Coelho HLL, Rey LC. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):229–35. doi: <https://doi.org/10.2223/JPED.1896>
28. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Aug;60(2):145–9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02397.x>
29. Tilen R, Panis D, Aeschbacher S, Sabine T, Meyer zu Schwabedissen HE, Berger C. Development of the Swiss Database for dosing medicinal products in pediatrics. *Eur J Pediatr [Internet]*. 2022;181(3):1221–31. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04304-8>.
30. Guidi B, Parziale A, Nocco L, Maiese A, La Russa R, Di Paolo M, et al. Regulating pediatric off-label uses of medicines in the EU and USA: challenges and potential solutions: Comparative regulation framework of off label prescriptions in pediatrics: a review. *Int J Clin Pharm*. 2022 Feb;44(1):264–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01303-5>.
31. Knellwolf A-L, Bauzon S, Alberighi ODC, Lutsar I, Bácsy E, Alfarez D, et al. Framework conditions facilitating paediatric clinical research. *Ital J Pediatr*. 2011 Feb;37:12. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-12>
32. Auby P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: An industry perspective. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2:1–7. doi: <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-38>
33. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anesth*. 2010;57(12):1078–88. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9395-0>
34. 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 Feb;6(1):4–18. doi: <https://doi.org/10.1111/jebm.12017>.
35. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology, Prescription Pharmaceuticals in Canada: Off-Label Use. 2014. URL: <https://sencanada.ca/content/sen/committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf>
36. Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K. Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(11):2607–15. doi: <https://doi.org/10.1185/030079907X233250>
37. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58(5–6):316–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.09.00>.
38. Blumer JL. Off label uses of drugs in children. *Pediatrics*. 1999; 104(3):598–602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10469797/>
39. Conselho Federal de Farmácia. Guia multiprofissional de educação em saúde na pediatria. Brasília: CFF, 2022. URL: <https://www.cff.org.br/userfiles/guiamulti.pdf>