

## Os motivos e os riscos do uso off label de medicamentos em crianças até dois anos de idade: uma revisão narrativa da literatura

The reasons and risks of off-label use of drugs in children up to two years of age: a narrative review of the literature

Las razones y los riesgos del uso off-label de medicamentos en niños de hasta dos años de edad: una revisión narrativa de la literatura

Mailson Santos Ferreira<sup>1</sup>, Márcio Teles Santos<sup>1</sup>, João Paulo Ico Bomfim Pires<sup>1</sup>, Matheus Santos Marques<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Compreender os motivos e os riscos das prescrições de medicamentos *off label* na pediatria. **Revisão bibliográfica:** A prática de medicamentos *off label* na população infantil tem se intensificado nos últimos tempos, haja vista, os poucos estudos voltados a esse público. Os medicamentos são prescritos baseados em experiências e protocolos pediátricos, porém ainda gera insegurança frente ao seu uso corriqueiro na prática médica. Além disso, as crianças não são pequenos adultos. Há variações de distribuição de tecidos orgânicos e metabólicas importantes. Essas diferenças impactam na farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos. Ademais, o risco do uso de medicamentos diferentes das preconizadas em bula, pode levar a questões desde insegurança para o paciente a efeitos toxicológicos e adversos indesejáveis. Porém, apesar do arsenal terapêutico vigente, pode ser necessário a sua utilização, com avaliação da relação custo x benefício para o paciente. **Considerações finais:** Devido à falta de estudos na população infantil, diversos medicamentos são utilizados sem eficácia comprovada, para determinadas situações na prática médica, o que permite ao médico, prescrever medicações que julgue necessário por trazer um benefício ao seu paciente.

**Palavras-chave:** Uso off-label, Acesso a medicamentos, Assistência integral à saúde da criança.

### ABSTRACT

**Objective:** To understand the reasons and risks of off-label drug prescriptions in pediatrics. **Review bibliographic:** The practice of off-label drugs in the child population has intensified in recent times, given the few studies aimed at this audience. Medicines are prescribed based on pediatric experiences and protocols, but it still generates insecurity in the face of their everyday use in medical practice. Also, children are not little adults. There are important metabolic and organic tissue distribution variations. These differences impact the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs. In addition, the risk of using drugs other than those recommended in the package insert can lead to issues ranging from insecurity for the patient to toxicological and undesirable adverse effects. However, despite the current therapeutic arsenal, its use may be necessary, with an evaluation of the cost-benefit ratio for the patient. **Considerations final:** Due to the lack of studies in the child population, several drugs are used without proven efficacy, for certain situations in medical practice, which allows the doctor to prescribe medication that he deems necessary to bring a benefit to his patient.

**Key words:** Off-label use, Access to medicines, Comprehensive assistance to children's health.

<sup>1</sup> Faculdade Santo Agostinho (FASA), Vitória da Conquista – BA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comprender las razones y los riesgos de las prescripciones de medicamentos off-label en pediatría.

**Revisión bibliográfica:** La práctica de medicamentos off-label en población infantil se ha intensificado en los últimos tiempos, dados los pocos estudios dirigidos a este público. Los medicamentos se recetan con base en experiencias y protocolos pediátricos, pero aún genera inseguridad frente a su uso cotidiano en la práctica médica. Además, los niños no son pequeños adultos. Existen importantes variaciones metabólicas y de distribución tisular orgánica. Estas diferencias afectan la farmacodinámica y la farmacocinética de los fármacos. Además, el riesgo de usar medicamentos distintos a los recomendados en el prospecto puede generar problemas que van desde la inseguridad para el paciente hasta efectos adversos toxicológicos e indeseables. Sin embargo, a pesar del arsenal terapéutico actual, su uso puede ser necesario, con una evaluación de la relación costo-beneficio para el paciente. **Consideraciones finales:** Debido a la falta de estudios en población infantil, se utilizan varios fármacos sin eficacia comprobada, para determinadas situaciones en la práctica médica, lo que permite al médico prescribir la medicación que considere necesaria para traer un beneficio a su paciente.

**Palabras clave:** Uso off-label, Acceso a medicamentos, Atención integral a la salud infantil.

## INTRODUÇÃO

Os profissionais médicos são, em todos os momentos, pressionados a apresentarem soluções aos problemas de saúde ao qual são expostos todos os dias. Contudo, nem sempre o arsenal farmacoterapêutico disponível é suficiente para dar uma resposta à altura sobre determinadas situações (SOARES FR e DADALTO L, 2020). Devido a isso, a prescrição off label de medicamentos se tornou uma prática cotidiana em todo território brasileiro (VIEIRA VC, et al., 2021; RABELO ADC, et al., 2019; SANTIAGO RM, et al., 2017). Além disso, a maior parte dos medicamentos utilizados nesse público não foram passadas por testes clínicos, devido as dificuldades relacionadas às questões éticas, pelo alto valor ou até pelo longo tempo que um estudo pode demandar (SANTIAGO RM, et al., 2017).

Ademais, é muito comum as crianças terem intoxicações devido ao consumo de medicamentos, sejam eles dados pelos pais sem a receita médica ou também quando fazem o uso escondidos. Isso se deve alguns fatores que podem ser citados, como: comércio e liberação de medicamentos sem receita médica pelas farmácias, medicamentos destinados para adultos que ficam disponíveis em casa, além de muitos medicamentos terem sabores e cores atrativas, fazem com que sejam comuns no uso da faixa etária pediátrica, também como citado anteriormente é comum os medicamentos ficarem em locais de fácil acesso para as crianças (TOSCANO MM, et al., 2016; TORO YP, et al., 2018). As intoxicações ocorrem quando as medicações são usadas de forma indevida, sendo elas doses acima da indicada pela bula ou quando a pessoa tem alguma contraindicação ao uso e faz assim mesmo o uso da mesma (MAIOR MCLS, et al., 2017).

Além disso, um estudo verificou que em média 37 crianças e adolescentes com idades de zero a 19 anos, já sofreram algum tipo de efeito devido a intoxicação medicamentosa. De acordo com informações do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), nos últimos 20 anos foram notificados mais de 245 mil crianças e adolescentes intoxicadas por uso indevido de medicamentos e desse total 240 foram a óbito (SILVA MN, et al., 2020).

Em 2017, no Brasil, ocorreram 104 óbitos relacionados à intoxicação exógena, sendo que 19,2% acometeram pacientes pediátricos. Porém, considera-se que este número seja ainda maior levando em conta os casos que não foram notificados (NERY APST, et al., 2020). Nesse contexto, a escassez de medicamentos para o tratamento em crianças, especialmente para aquelas com idade inferior a dois anos, a prescrição de medicamentos off label se tornou uma prática arriscada e traz incertezas aos profissionais que prescrevem e dispensadores com relação as vantagens para o paciente pediátrico (LOPES CL, et al., 2021).

Ademais, é de responsabilidade do médico prescritor qualquer efeito maléfico produzido pelo seu uso. Assim, pode por consequência vir a caracterizar um erro médico. Contudo, na maior parte das vezes trata-se

de uma terapia correta, apenas ainda não aprovada. O uso *off label* de medicamentos em pediatria representa boa parte dos tratamentos existentes. O que é justificado pela falta de arsenal farmacoterapêutico existente no mercado farmacêutico. Diante disso, torna-se bastante relevante estudar a temática proposta para se obter uma linha de raciocínio sobre o uso *off label* de medicamentos em pediatria. Possibilitando um maior conhecimento do tema ressaltado sobre suas implicações éticas e legais. Abordando também sobre seus benefícios e malefícios que essa prática pode ocasionar (ZUNINO C, et al., 2019).

Durante a infância as características fisiológicas elas variam muito, isso ocorre principalmente na faixa etária de um mês a um ano de vida, em que cada órgão varia em sua funcionalidade. Durante a faixa etária pediátrica, o ganho de peso ponderal, a estatura e as alterações fisiológicas e metabólicas variam de acordo cada idade. Na pediatria, a farmacocinética varia de acordo a via metabólica, a metabolização da criança e as funções orgânicas. Isso é muito comum de ocorrer principalmente nos primeiros meses de vida da criança e tem sido referenciado como a “Farmacocinética do desenvolvimento”, que pode ser caracterizado por fatores fisiológicos do indivíduo que podem influenciar na farmacocinética dos fármacos. Além disso, as alterações metabólicas e fisiológicas do trato gastrointestinal da criança tem uma influência na ação e absorção das drogas por via oral (ELMESCANY SB, et al., 2022; SOARES FR e DADALTO L, 2020).

Assim, quando se administra a medicação por via oral, que é o principal meio de se dar os medicamentos para as crianças, alterações que ocorrem no meio intraluminais de pH podem levar em uma instabilidade no grau de ionização das medicações, influenciando assim na disponibilidades de medicamentos para absorção. Além disso, o metabolismo é mais rápido do que os dos lactentes, a maturação do metabolismo infantil passa a ocorrer a partir dos seis meses de idade. Ademais, o peristaltismo também tem influência na absorção e metabolização das drogas. Assim, devido ao organismo dos recém-nascidos serem irregular é muito comum que doses de medicamentos se tornarem tóxicas para eles (BASTOS SS, 2018).

Assim, esse artigo tem como objetivo compreender os motivos e os riscos das prescrições de medicamentos *off label* na pediatria.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Medicamentos *off label*: contextualização

Após a Segunda Guerra Mundial ocorreu uma expansão rápida da indústria farmacêutica com um consequente avanço científico sobre o tratamento médico das doenças. Contudo, com a medicalização indiscriminada surgiram situações graves como a epidemia de focomelia causada pela talidomida. Dessa forma, a preocupação gerada por esse e outros eventos culminou com a elaboração de métodos clínicos e epidemiológicos para avaliação dos riscos e benefícios das terapias medicamentosas (CARVALHO ML, 2016; DANIELLI AA, et al., 2019).

Para um medicamento entrar no mercado brasileiro é necessário o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim, cada formulação registrada recebe da agência as aprovações de uso. Quando a utilização do medicamento não são as mesmas previstas pelo registro do órgão regulador denomina-se de uso *off label* do medicamento. Entretanto, não se trata de uma ação ilegal, mas apenas uma utilização que não foi registrada ou está em processo de registro (MOTA DM, et al., 2018).

O termo *off label* se refere a várias situações em que o medicamento é utilizado sem correspondência com as definições da bula, como exemplo, cita-se as formulações extemporâneas, posologias não usuais, vias de administração diferentes, utilização em faixas etárias não testadas, indicação terapêutica diferente da registrada e uso de substâncias importadas ou sem grau farmacêutico. Se houver uma ou mais características dessas na prescrição médica há um enquadramento desta no termo *off label*. Sendo assim, nota-se o termo *off label* como ambíguo podendo conter situações em que o seu uso é viável ou não (SILVA MEH e ABREU CRC, 2021; VIANA MJC e OLIVEIRA WR, 2019).

A utilização da expressão *off label* deveria ser revista para situações inseguras, quando não há evidências científicas ou em situações experimentais, pois estar fora da bula se refere somente ao fato de o medicamento

não ter registro. Nos outros casos, em que há uma viabilidade terapêutica, o termo se torna incerto, já que sua utilização se baseia de alguma forma num conhecimento prévio já estabelecido (SILVA MEH e ABREU CRC, 2021).

Nota-se também, que a prática da automedicação pode ser encaixada muitas vezes na expressão off label. Um exemplo dessa situação é a utilização de do anti-histamínico dimenidrinato, que o uso on label é o de anti-êmetico, mas, é largamente usada como indutor do sono. Este é um efeito adverso do dimenidrinato, mas, que se tornou comum na sua utilização. Observa-se que não é uma prática correta, entretanto, a legislação brasileira permite a sua livre comercialização e as pessoas que desconhecem os riscos inerentes à automedicação se aproveitam dessa falha (MENESE DPS e MARQUEZ CO, 2021).

### **Implicações éticas do medicamento off label**

Em relação a viabilidade podem existir situações em que a prescrição off label é clinicamente apropriada, desde que se analise se o benefício é maior que o risco da mesma. Por exemplo, o médico pode levar em consideração se há uma situação limite em que as tentativas terapêuticas foram esgotadas sem sucesso. Por outro lado, o uso de medicamento off label está vinculado a uma série de questões clínicas como a segurança do paciente e a ética médica. O médico, apesar de ter a prerrogativa da prescrição, deve elencar um medicamento com maior segurança e eficácia possível para uma determinada situação. No que tange a prescrição off label o paciente sempre deve ser esclarecido sobre as implicações terapêuticas envolvidas. É uma linha tênue que divide os limites do ético e antiético (SILVEIRA MC, et al., 2018; MIRANDA CCS, et al., 2021).

As prescrições com pouco arcabouço científico podem significar um dano ao paciente devido ao risco de reações adversas ou mesmo insucesso terapêutico. Por isso, é importante que o prescritor colete o máximo de evidências clínicas como publicações e pesquisas para validar a utilização do off label. Além disso, o paciente deve ser informado de todos os riscos e benefícios associados à terapia (BARBOSA C e MATOS MF, 2016). Além disso, o uso de medicamentos sem registro ou mesmo com registro, mas fora da indicação da bula eventualmente pode ser considerado como um tratamento experimental. Sendo assim, determinado tratamento deve ser embasado num mínimo de evidências científicas para que o prescritor não incorra em desvios éticos, garanta a segurança do paciente e, em última análise, não gere despesas desnecessárias ao Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVEIRA MC, et al., 2018).

Assim, como as prescrições off label podem trazer malefícios aos usuários, vários órgãos e intuições tem tentado medidas protetivas para que os medicamentos sejam usados de forma racional. Com isso, a União Europeia, desde 2007, promulgou a legislação sobre o uso de medicamentos pediátricos. Desde então as indústrias farmacêuticas tem desenvolvido medicamentos tanto para adultos como para crianças, com o objetivo de adequar as medicações para cada faixa etária que sejam eficazes e seguras (DIEL JAC, et al., 2020; BASSAN AT, et al., 2021; BATAGLIA W, et al., 2020).

Além da União Europeia outras organizações propuseram medidas como a campanha Make Medicine Child Size da Organização Mundial da Saúde (OMS), além de uma lista de medicamentos essenciais para crianças. Nos Estados Unidos da América (EUA), a Food and Drug Administration (FDA) implantou novos estudos para drogas, dosagens e vias de administração diferentes para crianças. Já no Brasil algumas ações isoladas foram iniciadas. Destaca-se o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) como a finalidade de emitir notificações de efeitos adversos na área de farmacovigilância. No plano federal, tem-se a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9/ 2015, que faz a regulação dos procedimentos para realização de ensaios clínicos (JESUS CS, et al., 2021; BATAGLIA W, et al., 2020).

O Ministério da Saúde (MS) também propôs algumas formas de enfrentar esse problema através da Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil em 2017. Apesar dessas iniciativas seria necessário a cooperação dos setores público e privado para o desenvolvimento de pesquisas, já que o setor público é responsável por regulamentar as normas restritivas e o privado tem o interesse comercial sobre os medicamentos (DIEL JAC, et al., 2020).

## O uso de medicamentos off label na pediatria

A prática de medicamentos off label na população infantil tem se intensificado nos últimos tempos, haja visto, os poucos estudos voltados a esse público. A maioria dos estudos, executam suas pesquisas em pacientes adultos, o que determina uma certa escassez de subsídios científicos para o uso de determinados medicamentos em crianças. Os medicamentos são prescritos baseados em experiências e protocolos pediátricos, porém que ainda gera insegurança frente ao seu uso corriqueiro na prática médica. A prescrição aquém da escrita na bula tem sido verificada com frequência desde ambulatorios a terapias de unidade intensiva pediátrica e de neonatologia (ANTONIO NCL, et al., 2021).

Pode-se elencar alguns fatores para que o exercício da prescrição fora da bula seja recorrente. Dentre eles cita-se motivos éticos para realização de pesquisas, como ocorre entre crianças até dois anos de idade, em que a exposição as clínicas experimentais se tornam um limitador. Outras questões dizem respeito à falta de interesse comercial devido ao longo período e o custo financeiro elevado que as pesquisas requerem, além da heterogeneidade dos pacientes e das condições clínicas, cada uma exigindo que se realize ensaios separados (LOPES CL, et al., 2021). Além disso, observa-se que o desenvolvimento de medicamentos para pediatria é um processo mais complexo que para as demais faixas etárias. Uma das razões para isso é a heterogeneidade das fases fisiológicas de uma criança que pode ser diferenciada em quatro classificações: adolescentes (12 a 18 anos), crianças (dois a 11 anos), bebês (28 dias a 23 meses) e recém-nascidos (nascimento a 28 dias) (MORAES DQ, et al., 2021; SILVA MEH e ABREU CRC, 2021).

Além disso, as crianças não são pequenos adultos. Há variações de distribuição de tecidos orgânicos e metabólicas importantes. Essas diferenças impactam na farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos. Um exemplo, é o trânsito intestinal dos recém-nascidos, que tende a ser mais acelerado que nas fases subsequentes, isso altera o tempo em que a droga fica no intestino e conseqüentemente sua absorção e biodisponibilidade. Outro desafio na pesquisa clínica é o número reduzido de amostragem, seja na quantidade de indivíduos ou no volume reduzido de amostras de tecidos orgânicos para realização dos testes. É importante ressaltar que crianças e adolescentes não podem ser voluntários, logo teria que se ter o consentimento legal dos responsáveis, o que dificulta ainda mais o processo de acompanhamento da pesquisa (FERREIRA SEM, et al., 2021).

A prática clínica de prescrição off label é mais prevalente em especialidades médicas como a oncologia, a pediatria, a geriatria e a obstetrícia devido aos motivos já citados. Na pediatria os dados divergem de acordo com a população estudada, mas, os dados podem chegar ao número de 90% das prescrições como sendo fora da bula. De acordo com uma pesquisa realizada nos Estados Unidos em 2009, em uma amostra de 7.901 crianças entre zero e 17 anos atendidas em ambulatorio e consultórios, 62% das prescrições foram fora do rótulo. Além disso, as prescrições mais prevalentes foram para medicamentos cardiovasculares, renais, para dor, pulmonares e dermatológicos (VIANA MJC e OLIVEIRA WR, 2019; SILVA MEH e ABREU CRC, 2021)

Em outra pesquisa na Holanda os dados registrados foram de 22,7% das prescrições como off label. Os dados dessa pesquisa foram obtidos em base de dados de registros de farmácias no ano 2000, a idade dos pacientes variou entre zero a 16 anos. Ademais, observou-se os seguintes resultados referentes à prescrição off label na pediatria: durante o período estudado houve a prescrição de 731 medicamentos e houve frequência de 31,7% de medicamentos prescritos off label, especialmente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente) (MENESE DPS e MARQUEZ CO, 2021; ANDRADE ML, et al., 2020).

Em um estudo inédito até a data de sua publicação no Brasil, Diel JAC, et al. (2020) fizeram uma caracterização e identificação do uso off label nos domicílios brasileiros. A base de dados utilizada foi da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) de 2014. Com os dados da PNAUM foram identificados 7.528 indivíduos (n=41.433) com 12 anos ou menos. Foi identificada uma prevalência de 18,7% dos medicamentos utilizados como off label. Verificou-se também que quando avaliados por faixa etária, os percentuais encontrados foram: 17,8% em menores de um ano; 23,1% em um a dois anos; 8,8% em dois a cinco anos; e 15,2% em cinco a 12 anos.

Entretanto, o risco do uso de medicamentos diferentes das preconizadas em bula, pode levar a questões desde insegurança para o paciente a efeitos toxicológicos e adversos indesejáveis. Porém, apesar do arsenal

terapêutico vigente, pode ser necessário a sua utilização, com avaliação da relação custo x benefício para o paciente. Assim, há uma incerteza com relação a segurança e eficácia das drogas, bem como as condições de seu uso, o que pode determinar processos éticos, além de caracterizar erro médico após adoção desses medicamentos, mesmo com subsídio clínico e autorização pelos responsáveis legais (MIRANDA CCS, et al., 2021).

O uso off label pode ocasionar a imprecisão da dose correta, da estabilidade do medicamento, modificação do sabor, efeitos colaterais, com perda da qualidade e eficácia da medicação. Porém ainda faltam estudos que identifiquem essas desvantagens em relação ao seu uso. Existem medicamentos, utilizados para depressão, por exemplo, que possuem como efeito colateral, a diminuição do apetite, isso possibilita, o seu uso no tratamento da obesidade infantil. Contudo, o médico prescritor tem de avaliar o benefício de sua utilização sem ocasionar riscos à saúde da criança (SILVA MEH e ABREU CRC, 2021)

Além disso, em uma revisão de literatura, há o relato de que dosagens inadequadas de drogas, nos pacientes pediátricos, quando administrados de forma inadequada, podem ocasionar intoxicação devido a deficiência do metabolismo infantil quando comparado a do adulto, podendo acumular quantidades tóxicas, sem a eliminação da substância por uma função renal ainda imatura (GUIMARÃES CR, 2021). Corroborando, Bastos SS (2018), reconhecem que a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos são diferentes na faixa etária pediátrica, o que pode ocasionar efeitos indesejáveis se sobredosagem, devido a diferença na estrutura corporal da criança e do adulto.

Sendo assim, torna-se importante o reconhecimento dos motivos em se prescrever medicações off label, especialmente, quando se tem benefício comprovado em relação a determinada condição clínica. Porém, é necessário avaliar os potenciais riscos de sua indicação, sem no entanto, vir a caracterizar um erro médico, mas apenas, uma ausência de aprovação científica, sem as indicações terapêuticas habituais (MIRANDA CCS, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados apontados, pode-se perceber o aumento do uso de medicamentos off label nos pacientes pediátricos. Devido à falta de estudos na população infantil, diversos medicamentos são utilizados sem eficácia comprovada, para determinadas situações na prática médica, o que permite ao médico, prescrever medicações que julgue necessário por trazer um benefício ao seu paciente. Porém, riscos estão inseridos nesse uso habitual, como, insegurança da dosagem da droga, possibilidade de intoxicação e surgimento de efeitos colaterais, contudo, ainda não determinados com exatidão pela literatura vigente. Dessa forma, seu uso deve ser racional, sem proporcionar riscos à vida do paciente. São necessários mais estudos para identificar o real risco do uso off label de medicamentos, especialmente, na população pediátrica.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE ML, et al. Importância do Farmacêutico na Avaliação dos Riscos e Benefícios da Prescrição Off Label. *Revista de psicologia*, 2020; 14(52): 180-184.
2. ANTONIO NCL, et al. Prescrição off label de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação. *J Health Sci Inst*, 2021; 39(1):54-60.
3. BARBOSA C, MATOS MF. Prescrição off-label, Direito à Informação, Consentimento Informado e Processo Clínico Eletrônico no Direito Português. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 2016; 10(4).
4. BASSAN AT, et al. SARS-COV-2: pandemia, negacionismo científico populista de extrema direita e a utilização off label de medicamentos. *Revista de Políticas Públicas*, 2021; 25(1): 228-244.
5. BASTOS SS. Uso de Medicamentos Off Label em Pediatria. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí*, 2018; 1(3): 20-28.
6. BATALIA W, et al. Análise comparativa de políticas de regulamentação de ensaios clínicos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2020; 44(8).
7. CARVALHO ML. O Desafio do Uso off label de Medicamentos. *Rev. Paulista de Pediatria*, 2016; 1(3).
8. DANIELLI AA, et al. Uma viabilidade prática de atendimento farmacêutico. *FOCO: livro de estudos e pesquisas*, 2019; 14: 77-99.
9. DIEL JAC, et al. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020; 23(4).

10. ELMESCANY SB, et al. Incidência de hipersedação e síndrome de abstinência submetidos ao uso de sedoanalgésicos em hospitais brasileiros. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8(2): 13605-13615.
11. FERREIRA SEM, et al. Os riscos que o uso indiscriminado de antibióticos pode ocasionar em crianças: uma revisão bibliográfica. *Revista Científica Multidisciplinar*, 2021; 2(11): 211901-211901.
12. GUIMARÃES CR. Riscos e benefícios do uso de off label de medicamentos: Revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(11): 104149-104157.
13. JESUS CS, et al. O papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na regulação de vacinas. *Research, Society and Development*, 2021; 10(6): e35010614512.
14. LOPES CL, et al. Uso off-label de medicamentos para tratamento de doenças cardiovasculares em crianças de 0 a 12 anos. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, 2021; 2(1): e0482021.
15. MAIOR MCLS, et al. Hospitalizations due to drug poisoning in under-five-year-old children in Brazil, 2003- 2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2018; 26: 771-782.
16. MENESE DPS, MARQUEZ CO. A importância do farmacêutico na consulta à pacientes pediátricos em uso de medicamentos off-Label. *Research, Society and Development*, 2021; 10(15): e208101522896.
17. MIRANDA CCS, et al. O uso off-label de antimicrobianos na pediatria. *Revista de Casos e Consultoria*, 2021; 12(1): 25203-25203.
18. MORAES DQ, et al. Intoxicação por medicamentos em crianças no ambiente doméstico: Revisão sistemática. *Brazilian Applied Science Review*, 2021; 5(3): 1404-1418.
19. MOTA DM, et al. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cadernos de Saúde Pública*, 2018; 34: e00000218.
20. NERY APST, et al. Casos de intoxicação exógena com desfecho de óbito no estado da Bahia, Brasil: estudo ecológico. *Práticas e cuidado: revista de saúde coletiva*, 2020; 1: e10118.
21. RABELO ADC, et al. Uso de medicamentos off label na pediatria. *Mostra Científica da Farmácia*, 2019; 6(1).
22. SANTIAGO RM, et al. Medicamentos off label em uma Unidade de terapia pediátrica. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2017; 8(2).
23. SILVA MEH, ABREU CRC. Medicamentos off label. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 2021; 4(8): 300-308.
24. SILVA MN, et al. Perfil da morbimortalidade de adolescentes por intoxicação exógena no Brasil. *Research, Society and Development*, 2020; 9(10): e6349108914.
25. SILVEIRA MC, et al. A Visão Jurídica do Uso do Medicamento off label no âmbito da Saúde Suplementar. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 2018; 7(2): 48-60.
26. SOARES FR, DADALTO L. Responsabilidade médica e prescrição off-label de medicamentos no tratamento da COVID-19. *Revista IBERC*, 2020; 3(2): 1-22.
27. TORO YP, et al. Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos relacionados con las intoxicaciones exógenas em niños y adolescentes. *Medisan*, 2018; 18: 377-383.
28. TOSCANO MM, et al. Intoxicações exógenas agudas registradas em centro de assistência toxicológica. *Rev Saúde e Pesquisa*, 2016; 14: 425-432.
29. VIANA MJC e OLIVEIRA WR. Uso De Off-Label Na Pediatria. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2019; 2(1): 48-48.
30. VIEIRA VC, et al. Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2021; 33: 266-275.
31. ZUNINO C, et al. Conocimiento de la prescripción de medicamentos off label en pediatría. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 2019; 90(4): 195-202.