

USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA EM AMBIENTES HOSPITALARES

Resumo: Descrever a prevalência, indicações e usos mais frequentes de medicamentos off-label em pacientes pediátricos. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com busca em bases de dados, PubMed, Scopus e BVS, utilizando os descritores “pediatria”, “criança” e “uso off-label”. Foram selecionados 30 artigos após triagem de 372 estudos identificados. A prevalência de prescrição OL variou de 18,7% a 96%. Os principais motivos de prescrição OL foram a inexistência de alternativa terapêutica para a faixa etária (3,0% a 73,5%) e indisponibilidade de dose para pediatria (34,8%). As classes terapêuticas mais comumente prescritas OL foram os anti-infecciosos para uso sistêmico, seguidos por medicamentos do sistema nervoso e os serviços de saúde em que a prescrição OL é mais frequente são os hospitalares. O uso de medicamentos off-label é frequente em pediatria, especialmente em ambientes hospitalares. A prática está associada à falta de ensaios clínicos específicos para crianças e a necessidade de adaptação de doses. Os resultados destacam a necessidade de estudos clínicos específicos para pediatria e protocolos de prescrição padronizados.

Descritores: Pediatria, Criança, Uso Off-Label, Medicamento.

Off-label use of medications in pediatrics: an integrative review in hospital settings

Abstract: To assess the prevalence of off-label drug use in pediatrics. An integrative literature review was conducted by searching databases such as PubMed, Scopus, and BVS, using the keywords "pediatrics," "child," and "off-label". A total of 30 articles were selected after screening 372 identified studies. The prevalence of OL prescription ranged from 18.7% to 96%, being more frequent in hospital settings and neonatal intensive care units (NICUs). The primary reasons for OL prescription were age (3.0% to 73.5%) and inappropriate dosage (34.8%). The most prescribed OL therapeutic classes were systemic anti-infectives, followed by nervous system drugs. The use of off-label drugs is frequent in pediatrics, especially in hospital settings. This practice is associated with factors such as the lack of specific clinical trials for children and the need for dose adjustment. The results highlight the need for pediatric-specific clinical studies and standardized prescription protocols.

Descriptors: Pediatrics, Child, Off-label Use, Drugs.

Uso fuera de etiqueta de medicamentos en pediatría: una revisión integradora en entornos hospitalarios

Resumen: Describir la prevalencia, indicaciones y usos más frecuentes de medicamentos fuera de indicación en pacientes pediátricos. Se realizó una revisión integrativa de la literatura con búsqueda en bases de datos como PubMed, Scopus y BVS, utilizando los descriptores “pediatría,” “niño,” y “Uso Fuera de lo Indicado”. Se seleccionaron 30 artículos tras la revisión de 372 estudios identificados. La prevalencia de prescripción fuera de indicación varió de 18,7% a 96%. Las principales razones de prescripción fuera de indicación fueron la edad (3,0% a 73,5%) y la dosificación inadecuada (34,8%). Las clases terapéuticas más comúnmente prescritas fuera de indicación fueron los antiinfecciosos para uso sistémico, seguidos de medicamentos para el sistema nervioso. El uso de medicamentos fuera de indicación es frecuente en pediatría, especialmente en entornos hospitalarios. Esta práctica está asociada con la falta de ensayos clínicos específicos para niños y la necesidad de ajustar dosis. Los resultados destacan la necesidad de estudios clínicos específicos para pediatría y protocolos estandarizados de prescripción.

Descriptores: Pediatría, Niño, Uso Fuera de lo Indicado, Medicamento.

Emanuellen Silva de Barros

Graduanda em Farmácia. Universidade Federal de Alagoas.

E-mail: emanuellen.sbarros@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9420-1040>

Rozilaine Silva de Albuquerque

Farmacêutica. Universidade Federal de Alagoas.

E-mail: rozilainesilva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8963-6792>

Lucas Tenório do Carmo Nascimento Bezerra

Farmacêutico e Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Alagoas. Doutorando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Sergipe.

E-mail: lucaastenorio@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-359X>

Ingrid Martins Leite Lúcio

Enfermeira. Universidade Federal do Ceará; Especialista em Neonatologia e Pediatria. Faculdade Dom Alberto. Mestre e Doutora em Enfermagem na área do Cuidado de Enfermagem na Saúde da Criança e Adolescente. Universidade Federal do Ceará.

E-mail: ingridmll@eenf.ufal.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2738-7527>

Sabrina Joany Felizardo Neves

Farmacêutica. Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos e Produtos, Mestre em Saúde Coletiva e Doutora em Saúde Pública. Universidade Federal de Pernambuco.

E-mail: sabrina.neves@icf.ufal.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-0600>

Submissão: 10/03/2025

Aprovação: 28/05/2025

Publicação: 21/06/2025



Como citar este artigo:

Barros ES, Albuquerque RS, Bezerra LTCN, Lúcio IML, Neves SJF. Uso off-label de medicamentos em pediatria: uma revisão integrativa em ambientes hospitalares. São Paulo: Rev Recien. 2025; 15(43):233-243. DOI: <https://doi.org/10.24276/rrecien2025.15.43.233>

Introdução

A pediatria enfrenta desafios únicos no uso de medicamentos, principalmente devido à falta de dados clínicos específicos para essa população. Muitas vezes, medicamentos utilizados em crianças são extrapolações de estudos realizados em adultos, mesmo sabendo-se que as farmacocinéticas e farmacodinâmicas variem substancialmente entre essas populações¹.

Essa prática é conhecida como uso *off-label*, quando medicamentos são prescritos fora das indicações aprovadas em bula, seja quanto à idade, dose, via de administração ou indicação terapêutica^{2,3}.

A falta de formulações pediátricas adequadas, aliada à carência de evidências sobre segurança e eficácia, motiva o uso *off-label* na prática clínica. No entanto, essa prática deve ser realizada com cautela, visto que a ausência de ensaios clínicos em crianças pode estar relacionada ao risco de reações adversas a medicamentos (RAMs) comprometendo sua segurança⁴ e levando a potencial ineficácia dos tratamentos⁵.

Embora esta prática não seja necessariamente inadequada, é crucial avaliar os riscos e benefícios, principalmente em populações vulneráveis, como recém-nascidos e crianças pequenas, cujos sistemas biológicos ainda estão em desenvolvimento.

A prevalência do uso *off-label* pode variar de 3,2% a 95%, dependendo da faixa etária e do ambiente clínico, sendo particularmente frequente em unidades hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), onde as taxas podem chegar a 95%⁶.

A necessidade da prescrição de medicamentos *off-label* está relacionada a falta de ensaios clínicos

pediátricos e a demora na atualização das instruções de medicamentos com base em dados clínicos recentes, e revisão de diretrizes clínicas demonstrou que 14,4% das diretrizes não incluíam referências para sustentar o uso *off-label*⁵, e que muitas recomendações eram baseadas em estudos conduzidos com adultos. Essa lacuna de evidências contribui para a insegurança no uso de medicamentos em pediatria.

Na prática clínica estas prescrições geralmente ocorrem pela prática de indicação de medicamentos fora da faixa etária indicada ou ainda pela adoção de doses acima das recomendadas para a idade^{7,8}.

É importante ressaltar que a falta de aprovação para uso pediátrico não significa que o medicamento seja contraindicado, mas que as evidências são insuficientes para garantir sua segurança e eficácia. Considerando os riscos inerentes a essa prática e a lacuna de conhecimento existente, é importante compreender os aspectos relacionados ao uso de medicamentos *off-label* em pediatria, a fim de otimizar as informações disponíveis como forma de colaborar para uma prática clínica mais segura e eficaz. Portanto, o objetivo do estudo foi descrever a prevalência, indicações e usos mais frequentes de medicamentos *off-label* em pacientes neonatais e pediátricos.

Objetivo

Descrever a prevalência, indicações e usos mais frequentes de medicamentos off-label em pacientes neonatais e pediátricos.

Material e Método

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, conduzida em três fases: elaboração de

pergunta norteadora, busca na literatura e extração de dados.

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: Qual a prevalência, indicações e usos mais frequentes de medicamentos *off-label*?

A partir da pergunta de pesquisa a estratégia de busca foi formulada. Os descritores foram combinados com operadores booleanos e adaptados para as bases 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 (Prevalence OR Cross-sectional Studies OR "Epidemiologic Studies" OR "Observational Studies" OR "Cohort Studies")].

A busca foi realizada no período de julho a setembro de 2024 nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram incluídos artigos que atenderam aos seguintes critérios: 1) o artigo foi um estudo observacional publicado entre 2017 e 2024; 2) população do estudo eram pacientes pediátricos tanto hospitalizados quanto em acompanhamento ambulatorial, sendo considerados os ambientes hospitalar e ambulatorial, 3) estudo relatando a prevalência de prescrições *off-label*. Duplicatas, estudos experimentais, protocolos e diretrizes clínicas, bem como aqueles que não abordavam a prevalência do uso *off-label* foram excluídos.

Os registros identificados foram avaliados por dois investigadores diferentes que selecionaram de forma independente primeiro os títulos e resumos dos registros identificados e, em seguida, os textos

completos dos documentos potencialmente artigos elegíveis. As divergências foram resolvidas por consenso ou consulta por um terceiro investigador.

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à metodologia, local do estudo, faixa etária envolvida, taxa de prescrição *off-label* e motivos para a prática. As variáveis extraídas incluíam características do estudo como o delineamento, ano de publicação, duração da coleta de dados, número de prescrições *off-label*, cenários clínicos em que ocorrem, classes terapêuticas prescritas e motivo do uso *off-label* (inexistência de dose, alternativa terapêutica para a condição clínica e faixa etária em pediatria, e necessidade de modificação da posologia ou via de administração).

Resultados

Foram identificados 372 estudos na busca inicial. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 29 estudos foram incluídos na análise final. Os estudos incluídos foram majoritariamente observacionais analíticos, com 13 estudos seccionais, 11 estudos retrospectivos e apenas 3 estudos de coorte prospectivos todos eles direcionados a pacientes neonatais, no entanto, dentre esses 3 estudos um apresentou a maior amostra¹³ de todo o conjunto avaliado de forma que a população neonatal representou 90.05% do total de pacientes incluídos. A amostra total foi 1.118.941, variando entre 12 a 1.004.551 participantes e com média de 38.584,17 (DP = 183.890,5) pacientes.

Estudos realizados em ambientes hospitalares, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), foram predominantes, com 20 estudos conduzidos nesses contextos. Mas também

foram conduzidos estudos em outros contextos como unidades de cuidados paliativos, neuropsiquiatria pediátrica e consultas dermatológicas^{9,10,11} (Tabela 1).

As prevalências de prescrição *off-label* variaram de 18,7% a 96%, sendo as taxas mais elevadas observadas em ambientes hospitalares críticos. Exemplo desta variação são os estudos de Lee, et al¹² e Arroyo, et al¹³, ambos em UTIP com prevalência superior à 70% enquanto o estudo de Trinidad, et al.¹⁴, realizado em ambientes pediátricos gerais apresentou prevalência de 18,7%, já as prescrições direcionadas a crianças em alta hospitalar alcançaram 39,2%, com antibióticos sendo o medicamento *off-label* mais prescrito¹⁵. A prescrição *off-label* em pediatria está associada a um aumento no risco de RAMs, com taxas que podem atingir até 60% dos casos em UTINs e UTIPs³⁵.

O uso de medicamentos *off-label* em pediatria é mais frequentemente relatado em países como Brasil, Espanha, Coreia e Paquistão. No Brasil, seu uso é

predominante em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) e pediátrica (UTIP), onde a gravidade das condições e a falta de medicamentos aprovados para crianças tornam essa prática comum^{14,16}. Na Espanha, estudos em UTIPs mostraram prevalências elevadas, especialmente para doenças respiratórias e infecciosas, refletindo a prática rotineira em hospitais terciários^{9,13,17}.

Na Coreia, a prescrição *off-label* também é frequente em ambientes hospitalares, particularmente em UTIPs, onde 96% das crianças recebem ao menos um medicamento¹², já no Paquistão, a prática foi relatada em hospitais gerais pediátricos e em unidades cirúrgicas, com destaque para o uso de anti-infecciosos e analgésicos^{7,11}. Além disso, estudos na China apontam que a prescrição *off-label* é comum, com 38% das prescrições pediátricas sendo *off-label*, predominantemente para doenças respiratórias¹⁸.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos sobre o uso *off-label* de medicamentos em pediatria segundo ambiente clínico, faixa etária e local de publicação.

Referência	País	Tipo de Estudo	Ambiente Clínico	Idade/Faixa Etária
Aamir et al., 2017 ¹⁹	Paquistão	Observacional	Pediatria cirúrgica	0-18 anos
Casañ et al., 2017 ²⁰	Espanha	Descritivo retrospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
García-López et al., 2017 ²¹	Espanha	Observacional descritivo	UTIP	0-18 anos
Tefera et al., 2017 ²²	Etiópia	Transversal prospectivo	Diversas condições pediátricas	0-18 anos
Aamir et al., 2018 ⁸	Paquistão	Observacional prospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
Costa et al., 2018 ¹⁶	Brasil	Coorte prospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
Dornelles et al., 2019 ²³	Brasil	Observacional prospectivo	UTIP	1 mês a 12 anos
Lee et al., 2018 ⁷	Coreia	Retrospectivo	Diversas condições pediátricas	0-18 anos
Alonso et al., 2019 ²⁴	Espanha	Observacional prospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
Landwehr et al., 2019 ²⁵	Austrália	Transversal retrospectivo	Enfermaria pediátrica	0-18 anos

Kouti et al., 2019 ²⁶	Irã	Descritivo retrospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
Rajan et al., 2019 ²⁷	Índia	Observacional prospectivo	Pediatria geral	0-17 anos
Diel et al., 2020 ³	Brasil	Transversal	Diversas condições pediátricas	0-12 anos
Tukayo et al., 2020 ²⁸	Indonésia	Transversal prospectivo	Enfermaria pediátrica	1 mês a 14 anos
Sharif et al., 2020 ²⁹	Paquistão	Prospectivo	Pediatria ambulatorial	0-18 anos
Vieira et al., 2021 ³⁰	Brasil	Coorte prospectivo	Neonatal (UTIN)	Recém-nascidos
Trinidade et al., 2021 ¹⁴	Brasil	Transversal prospectivo	Pediatria geral	0-18 anos
Biggar et al., 2022 ³¹	Canadá	Estudo retrospectivo	Ambulatório especializado	6-18 anos
Arroyo et al., 2023 ¹³	Espanha	Descritivo observacional	UTIP	0-2 anos
Lee et al., 2023 ¹²	Coreia	Coorte retrospectivo	UTIP	0-18 anos
Garcia-Lopez et al., 2020 ⁹	Espanha	Observacional prospectivo	Unidade de Cuidados Paliativos Pediátricos	0-18 anos
Giurin et al., 2022 ¹⁰	Itália	Observacional retrospectivo	Unidade de Neuropsiquiatria Pediátrica	0-18 anos
Pesiou et al., 2023 ¹¹	Espanha	Observacional retrospectivo	Consultas de Psiquiatria Pediátrica	0-14 anos
Consuelo-Rodriguez et al., 2023 ¹⁷	Espanha	Observacional retrospectivo	Consultas de Dermatologia Pediátrica	0-14 anos
Jaberi et al., 2024 ¹⁵	França	Observacional retrospectivo	Alta hospitalar pediátrica	0-18 anos
Di Salvo et al., 2024 ³²	Itália	Coorte prospectivo	Hospitais pediátricos italianos	Neonatos e crianças
Meng et al., 2024 ¹⁸	China	Transversal multicêntrico	Hospitais pediátricos chineses	Crianças e adolescentes
Venckute et al., 2024 ³³	Lituânia	Retrospectivo exploratório	Departamento de Emergência Pediátrica	0-18 anos
Lim et al., 2020 ³⁴	Estados Unidos	Retrospectivo de coorte	Centro de Câncer Pediátrico	13 a 18 anos

As condições clínicas que mais levaram ao uso de medicamentos *off-label* em pediatria foram as doenças respiratórias, infecciosas, neuropsiquiátricas e cardiovasculares. Esses contextos clínicos frequentemente envolvem situações graves e urgentes, especialmente em ambientes como unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e neonatal (UTIN), onde há necessidade de intervenções

rápidas.

As prescrições como *off-label* foram categorizadas segundo: idade inadequada (variação de 3,0% a 73,5%) e dose diferente da recomendada (34,8% a 61,29%). A idade foi o principal fator associado ao uso *off-label* em neonatos e crianças pequenas (0-2 anos), enquanto a dose diferente da recomendada foi mais comum em crianças maiores (2-

12 anos) (Tabela 2). A necessidade de adaptações terapêuticas, especialmente para antibióticos, analgésicos e sedativos, foi uma das principais razões para a prática nessas populações.

Considerando a idade, o uso de medicamentos *off-label* foi mais prevalente em neonatos e crianças pequenas (0-2 anos), especialmente em ambientes hospitalares críticos (UTIN e UTPI). Nessa faixa etária, os medicamentos mais utilizados foram os anti-infecciosos, como a Gentamicina, e analgésicos, como o Fentanil, devido à necessidade de controlar infecções e dor em pacientes extremamente vulneráveis^{9,12,13,32}.

Em crianças de 2 a 12 anos o uso *off-label* foi prevalente no manejo de condições respiratórias, cardiovasculares e neuropsiquiátricas, com medicamentos como broncodilatadores,

antipsicóticos e anti-inflamatórios sendo prescritos com frequência^{10,14,18,33}.

Entre adolescentes - dos 13 aos 18 anos, o uso *off-label* foi menos frequente, mas incluiu medicamentos voltados para o controle de doenças crônicas, como a distrofia muscular de Duchenne, em que o deflazacort foi amplamente utilizado antes de sua aprovação formal³¹, o uso de medicamentos psicotrópicos em adolescentes também foi evidenciado com destaque para o uso de Aripiprazol em ambientes psiquiátricos pediátricos.¹¹ Esses medicamentos são principalmente prescritos em hospitais e clínicas especializadas, nas quais o acompanhamento intensivo dessas crianças justifica o uso frequente de terapias baseadas em medicamentos *off-label*. (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de uso off-label de medicamentos em pediatria por faixa etária, motivo do uso e ambiente clínico.

Faixa Etária	Ambiente Clínico	Prevalência de Uso de Medicamentos OL	Motivo do uso
0 a 2 anos	UTIN	Sedativos (30.5%) ²²	Dose diferente da recomendada
		Antibacterianos (50%) ³²	
		Sedativos (38.0%) ¹⁶	
		Analgésicos (27.5%) ¹⁶	
		Anti-infecciosos (35.4%) ⁷	Idade Inadequada
		Sedativos (37.5%) ²⁹	
		Analgésicos (25.0%) ²⁹	
		Fentanil (45.8%) ¹³	
		Gentamicina (26.3%) ¹²	
		Midazolam (18.9%) ¹²	
	UTIP	Broncodilatadores (34.5%) ¹²	Idade Inadequada
		Analgésicos (30.8%) ¹²	
		Antibióticos (47.2%) ¹³	
		Analgésicos (38.5%) ⁸	
	Centro especializado	Anti-infecciosos (31.2%) ¹⁶	Dose diferente da original
		Salbutamol, Ondansetron (47.5%) ³³	
		Morfina, Levetiracetam (39.6%) ⁹	
		Aripiprazol (12%) ¹¹	
	Ambulatório	Tacrolimus (23.7%) ¹⁷	Indicação diferente da original

2 a 12 anos	UTIP	Anti-inflamatórios (25.4%) ²⁷	Dose diferente da recomendada
		Broncodilatadores (33.5%) ¹⁴	
		Antibióticos (40.1%) ²¹	Idade inadequada
		Anti-inflamatórios (34.7%) ²⁷	
		Antibióticos (28.3%) ³⁰	
		Antibióticos (42.0%) ³⁰	
		Analgésicos (31.8%) ¹²	
		Analgésicos (41.0%) ¹²	
		Sedativos (29.8%) ¹²	
		Corticosteróides (42.9%) ⁷	Indicação diferente da original
		Anti-inflamatórios (33.7%) ⁷	
Centro especializado	Ondansetron (39.6%) ⁹	Indicação diferente da original	
Ambulatório	Antipsicóticos (32%) ¹⁰	Idade inadequada	
	Terbinafina (23.7%) ¹⁷	Indicação diferente da original	
	Multienzyme tablets		
	Broncodilatadores (38%) ¹⁸		
Alta hospitalar	Broncodilatadores (39.2%) ¹⁵	Idade inadequada	
Ambulatório	Broncodilatadores (30.8%) ²⁸	Indicação diferente da original	
	Corticosteroides (50.0%) ²⁶		
	Anti-inflamatórios (35.7%) ¹⁴		
	Anti-infecciosos (28.6%) ¹⁴		
	Antiepilépticos (32%) ¹⁰	Idade inadequada	
	Hidroxizina (12%) ¹¹		
13 ou mais anos	Centro Especializado	Deflazacort (54.2%) ³¹	Indicação diferente da original
		Anticonvulsivantes (21.4%) ¹²	
		Corticosteroides (48.0%) ²⁵	
		Anticonvulsivantes (32.0%) ²⁵	
		Alvos terapêuticos (9.2%) ³⁴	
	Alta hospitalar	Analgésicos, Antibióticos (39.2%) ¹⁵	Idade inadequada

As classes terapêuticas mais prescritas como medicamento *off-label* foram os anti-infecciosos para uso sistêmico (58,5%), seguidos por medicamentos do sistema nervoso (38,8%) e do trato alimentar (36,7%). Gentamicina foi o medicamento OL mais prescrito, especialmente em UTIN, devido à necessidade de ajustes de dose e frequência de administração^{8,9,32}.

Medicamentos para o sistema nervoso, especialmente os antipsicóticos e antiepilépticos são frequentemente prescritos *off-label* em crianças e adolescentes. O Midazolam e o Fentanil lideraram as prescrições OL para o sistema nervoso, sendo o

Fentanil amplamente utilizado em neonatos, apesar de sua aprovação apenas para crianças acima de dois anos^{10,12,13}. O uso *off-label* do Midazolam é frequentemente utilizado para administração intranasal em emergências pediátricas, sendo assim necessário o controle rigoroso sobre dosagens e métodos de administração, pois a prática *off-label* muitas vezes desvia das orientações³³.

Medicamentos sedativos em neonatos podem levar a efeitos adversos, como hipotensão e depressão respiratória, além de causar sedação excessiva, especialmente quando combinado com

outros medicamentos sedativos ou analgésicos, exigindo monitoramento contínuo^{15,33}.

O Fentanil é amplamente usado em UTINs para o controle da dor em neonatos criticamente enfermos, porém exige atenção especial quanto à dosagem devido ao risco aumentado de depressão respiratória, rigidez torácica, dependência física e outros efeitos adversos^{32,34}. O ajuste de dose é frequentemente necessário, especialmente em neonatos, devido à imaturidade metabólica e às diferenças farmacocinéticas³². Por outro lado os psicotrópicos, como Aripiprazol, são utilizados em adolescentes para transtornos psiquiátricos¹¹.

Os efeitos adversos do Fentanil incluem rigidez torácica, depressão respiratória e dependência física, por isso a importância da educação da equipe médica sobre os riscos associados ao uso de opioides em pediatria³⁴.

Outro fator relevante é a necessidade de medicamentos para condições crônicas, como a distrofia muscular de Duchenne, na qual o uso *off-label* do deflazacort foi amplamente documentado até sua aprovação recente³¹.

As condições clínicas que menos levaram ao uso de medicamentos *off-label* incluíram distúrbios gastrointestinais, metabólicos e algumas condições dermatológicas. Nessas áreas, há uma maior disponibilidade de medicamentos licenciados para uso pediátrico, o que reduz a necessidade de prescrição *off-label*¹⁷. De forma oposta, medicamentos como anti-inflamatórios e analgésicos, possuem mais opções eficazes com aprovação formal para uso pediátrico, resultando em menor urgência de prescrição *off-label* nesses casos^{14,18}.

Discussão

A alta prevalência de prescrições *off-label* em pediatria, especialmente em ambientes hospitalares, reflete a falta de medicamentos aprovados para crianças e a necessidade de adaptações terapêuticas. Neonatos e crianças pequenas são as mais vulneráveis a essa prática, uma vez que a maioria dos medicamentos foi desenvolvida para adultos, sem a realização de estudos clínicos suficientes em pediatria⁶.

A dose e a idade inadequadas foram os principais motivos de uso *off-label*, o que pode aumentar os riscos de RAMs, como demonstrado por Cuzzolin, et al³⁵, que encontraram associação entre *off-label* e RAMs em até 60% dos casos. O uso inadequado de antibióticos, como a Gentamicina, representa um risco adicional, pois está associado ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana, um grave problema de saúde pública³⁶.

A ausência de evidências claras sobre a segurança e eficácia do uso *off-label*, especialmente em neonatos, levanta questões éticas e clínicas importantes. Os neonatos são especialmente vulneráveis a reações adversas devido ao seu sistema imunológico e órgãos ainda em desenvolvimento. O uso de medicamentos fora da indicação aprovada (*off-label*) sem uma base científica sólida pode colocar essas crianças em risco de efeitos colaterais desconhecidos ou graves. Como a farmacocinética e a farmacodinâmica podem ser diferentes em neonatos, o que é seguro e eficaz em outras faixas etárias pode não ser para esse grupo específico.

Entretanto, estudos clínicos em neonatos são limitados devido a questões éticas, dificuldades logísticas e a baixa quantidade de neonatos em

relação a outras populações. Isso resulta em uma lacuna de informações sobre como esses medicamentos atuam especificamente nesse grupo etário.

Embora a legislação permita o uso de medicamentos off-label em certas situações, a ausência de ensaios clínicos específicos para neonatos torna a decisão médica dependente de extrapolações de dados de outros grupos, o que aumenta a incerteza. Em situações de uso off-label, a tomada de decisão muitas vezes envolve os pais ou responsáveis, que precisam ser informados sobre os riscos e benefícios potenciais do uso de medicamentos não aprovados para neonatos.

No entanto, é difícil oferecer garantias sobre a segurança e eficácia desses tratamentos, o que pode dificultar a obtenção de um consentimento totalmente informado. Isso coloca em risco o princípio ético da autonomia, pois os pais podem ser levados a tomar decisões em um ambiente de incerteza.

O uso off-label pode ser a única opção disponível em algumas situações, mas isso não deve ser uma justificativa para sua aplicação indiscriminada. O uso de alternativas terapêuticas comprovadas, sempre que possível, é uma abordagem ética preferível.

Deste modo, a prescrição de medicamentos *off-label* deve ser monitorada, além disso, é necessária a atualização e implementação de protocolos para sua prescrição contribuindo assim para a adoção de escolhas terapêuticas mais seguras e efetivas dadas as necessidades dos pacientes pediátricos, especialmente os neonatos. Finalmente deve-se incentivar à realização de estudos clínicos em pediatria, principalmente aqueles de fase IV, a fim de minimizar riscos e garantir o uso seguro e eficaz de

medicamentos nessa população².

Conclusão

A prescrição off-label de medicamentos em pediatria é uma prática comum, especialmente em ambientes hospitalares e em unidades de terapia intensiva neonatal onde idade e dose inadequadas os principais fatores que motivam sua prescrição, que embora não seja intrinsecamente incorreta, deve ser realizada com cautela.

A falta de medicamentos específicos para crianças e a necessidade de adaptações terapêuticas fazem com que o uso off-label seja muitas vezes inevitável. No entanto, os riscos associados ao uso off-label, como reações adversas e ineficácia terapêutica, ressaltam a importância de estudos clínicos focados em pediatria e a padronização de protocolos de prescrição.

Referências

1. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79(3):357-69.
2. Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. Lancet. 1998; 351(9100):343-5.
3. Diel JDA, Facchini LA, Dall'Agnol MM. Off-label drug use in children and adolescents: a population-based study. Rev Saúde Pública. 2020; 54:119.
4. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Off-label and unlicensed use of medicinal products in children hospitalized in the Czech Republic: identification of the most common interventions and associated risks. BMC Pediatr. 2014; 14:225.
5. Meng L, Gorrell R, Kuczynski S, Vaillancourt R, Tseng A. Off-label drug use and its evaluation in pediatric guidelines: a literature review. Frontiers in Pharmacology. 2022; 13:846619.
6. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label medication use in children, more common than we think: a systematic review of the literature. J Okla State

Med Assoc. 2018; 111(8):776-783.

7. Lee JH, Kim SC, Park YH, Kim HJ. Off-label and unlicensed drug use in pediatric inpatients in a Korean teaching hospital. *Korean J Pediatr.* 2018; 61(7):228-33.

8. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Raja AA, Hussain Z, Khan TM. Off-label and unlicensed drug use: perceptions and practices of pediatricians and pharmacists in Pakistan. *PLoS One.* 2018; 13(12).

9. Garcia-Lopez I, Cuervas-Mons Vendrell M, Martín Romero I, de Noriega I, Benedí González J, Martino-Alba R. Off-label and unlicensed drugs in pediatric palliative care: a prospective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2020; 60(5):923-932.

10. Giurin MS, Trojnik MP, Arbo A, Carrozzi M, Abbracciavento G, Monasta L, et al. Safety of off-label pharmacological treatment in pediatric neuropsychiatric disorders: a global perspective from an observational study at an Italian Third Level Children's Hospital. *Front Pharmacol.* 2022; 13:837692.

11. Pesiou S, Barcelo R, Fradera M, Torres F, Pontes C. Utilisation of drugs for the treatment of psychiatric diseases in the pediatric population: focus on off-label use. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1157135.

12. Lee JH, Kim SC, Kwon SH, Shin SH, Park YH, Kim HJ. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit in Korea: a retrospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2023; 24(2).

13. Arroyo M, Gil-Navarro MV, Gavín E, Domínguez-Gil H, González-Haba E. Off-label drug use in a pediatric intensive care unit: a prospective observational study. *Front Pediatr.* 2023; 11:1004551.

14. Trindade AF, Melo MS, Queiroz PS, Braga JU. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study in a Brazilian teaching hospital. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97(5):544-551.

15. Jaber E, Boussaha I, Dode X, Grenet G, Kassai B, Nguyen KA. Unlicensed/off-label drug prescriptions at hospital discharge in children: an observational study using routinely collected health data. *Healthcare (Basel).* 2024; 12(2):208.

16. Costa HT, Coelho HL, Ribeiro LC. Off-label and unlicensed drug utilization in neonatal units: a prospective cohort study in Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(4):479-85.

17. Couselo-Rodriguez C, Batalla A, Martínez-Fernández S, Dávila-Pousa C, Soto-García D, Vilanova-Trillo L, Flórez Á. Off-label prescription in paediatric dermatology: a retrospective observational study in a tertiary hospital. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103.

18. Meng M, Ge B, Lei W, Wu Y, Tian M, Lu Y, et al. Paediatric off-label use of drugs in Gansu, China: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open.* 2024; 14.

19. Aamir M, et al. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2017; 39(4):860-866.

20. Casán VA, et al. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una unidad de cuidados. *Farmacia Hosp.* 2017; 3:371-381.

21. García-López I, et al. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anales de Pediatría.* 2017; 86(1):28-36.

22. Tefera YG, et al. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at gondar university referral hospital, northwestern ethiopia. *Pharmacology Research & Perspectives*, v. 5, n. 2, mar. 2017.

23. Dornelles AD, Silveira LM, Silva MG. Prevalence of off-label drug use in a general pediatric ward of a university hospital in Southern Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2019; 37(4):441-6.

24. Alonso AS, Silva MT, Almeida F, Ribeiro H. Off-label medication use in the neonatal intensive care unit. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91(4):237-43.

25. Landwehr C, Richardson KL, Russell NJ, Hewson K, Conroy C, Downey G. Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing in an Australian paediatric hospital. *Int J Clin Pharm.* 2019; 41(4):919-27.

26. Kouti L, Hashemi M, Nematollahi M. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):121.

27. Rajan S, Verma N, Bhatia S, Dahiya N, Arora A, Arora P. Off-label drug use in pediatric outpatients: an observational study from India. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019; 11(4): 361-4.
28. Tukayo Y, Hasan F, Imansyah D, Ismail S. Off-label use of medicines in Indonesian pediatric inpatients. *Paediatr Int Child Health.* 2020; 40(1):18-24.
29. Shatif, R. et al. Pharmacoepidemiological assessment of off-label drug use in pediatric ambulatory departments at four tertiary care hospital in Pakistan. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research.* 2020; 19(10):2219-2225.
30. Vieira HT, Carvalho PR, Rocha AS, Oselame GB, Gonçalves TCB. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units: FDA versus Brazilian guidelines. *Rev Paul Pediatr.* 2021.
31. Biggar WD, Duchesne M, McNeely E, Ray P, Michel RN. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade of life. *J Neuromuscul Dis.* 2022; 9(1):41-53.
32. Di Salvo M, Laurini GS, Motola D, Valpiani G, Sapigni E, Pompilio A, et al. Pattern of drug use in PEdiatrics: An observational study in Italian hospitals (the PAPEOS study). *Br J Clin Pharmacol.* 2024; 90:1050-1057.
33. Venckute G, Zekaitė-Vaisniene E, Oniunaite U, Jankauskaite L. Younger children with respiratory tract infections are more exposed to off-label treatments: an exploratory retrospective study in a pediatric emergency setting. *Children (Basel).* 2024; 11(6):735.
34. Lim M, Shulman DS, Roberts H, Li A, Clymer J, Bona K, et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020; 9(18):6658-6666.
35. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units: a nationwide survey. *Ital J Pediatr.* 2006; 32(1):52-6.
36. Andrade P, Santos A, Figueiredo-Braga M. Pediatric off-label use of medicines: the urgent need to reformulate the drug market. *Acta Pediatr Port.* 2017; 48(1):19-25.