

Uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional

Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study

Juliana do Amaral Carneiro Diehl^I , Isabela Heineck^{II} , Djanilson Barbosa dos Santos^{III} ,
Tatiane da Silva Dal Pizzo^{IIII} 

RESUMO: *Objetivo:* Estimar a prevalência de uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em crianças de 0 a 12 anos no Brasil. *Métodos:* Estudo transversal de base populacional (Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos — PNAUM), incluindo 7.528 crianças de 0 a 12 anos de idade. Entrevistas individuais face a face foram utilizadas para coletar os dados nos domicílios. A classificação *off-label* segundo a idade foi realizada por meio de consulta ao compêndio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Características sociodemográficas, presença de doença crônica, uso de serviços de saúde e características do informante foram coletadas. Os dados foram expressos por frequências relativas e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O teste do χ^2 de Pearson foi usado para avaliar a significância estatística das diferenças entre os grupos, com um nível de significância de 5%. A principal medida de desfecho foi a prevalência de uso *off-label* segundo a idade. *Resultados:* A prevalência de uso *off-label* por idade foi de 18,7% (IC95% 16,4 – 21,3). Crianças com menos de 2 anos apresentaram maior prevalência desse uso em relação às mais velhas. Os medicamentos com maior frequência de uso *off-label* segundo a idade foram amoxicilina, nimesulida e a combinação de fenilefrina com bronfeniramina. *Conclusão:* O uso *off-label* de medicamentos segundo a idade é comum na população pediátrica brasileira, especialmente nas crianças menores de 2 anos de idade.

Palavras-chave: Uso *off-label*. Pré-escolar. Criança. Farmacoepidemiologia. Uso de medicamentos. Inquéritos epidemiológicos.

^IPrograma de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^{II}Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^{III}Centro de Ciência da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – Santo Antônio de Jesus (BA), Brasil.

Autora correspondente: Tatiane da Silva Dal Pizzo. Avenida Ipiranga, 2.752, sala 203, Santa Cecília, CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: tatiane.silva@ufrgs.br

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT: Objective: To estimate the prevalence of off-label drug use by age in children 12 years old and younger in Brazil. **Method:** Population-based cross-sectional study (National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines - PNAUM), including 7,528 children aged 12 years or younger. Face-to-face interviews were used to collect the data in the domiciles. The age-related off-label classification was carried out using the electronic medication compendium of National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA). Sociodemographic characteristics, presence of chronic disease, use of health services and characteristics of the informant were collected. Data were expressed by relative frequencies and 95% confidence intervals. Pearson's chi-square test was used to evaluate the statistical significance of the differences between the groups, with a significance level of 5%. Main outcome measure was the prevalence of off-label use. **Results:** The prevalence of off-label use by age was 18.7% (95%CI 16.4 – 21.3). Children younger than 2 years old presented the highest prevalence of off-label use. The most frequently used off-label drugs by age were amoxicillin, nimesulide and the combination of phenylephrine and brompheniramine. **Conclusion:** The off-label use of drugs by age is common in the Brazilian pediatric population, especially among children under two years old.

Keywords: Off-label use. Preschool child. Children. Pharmacoepidemiology. Drug utilization. Health surveys.

INTRODUÇÃO

O uso *off-label* de medicamentos caracteriza-se pelo uso do produto em situação diferente da orientada pela agência reguladora do país com respeito à idade, à dose, à indicação ou à via de administração¹. A ausência de formulações e formas farmacêuticas específicas ou ainda a carência de evidências sobre eficácia e segurança em crianças têm motivado essa prática na pediatria^{2,3}. O uso *off-label* e não licenciado é uma prática generalizada, crescente e internacional⁴ que preocupa profissionais de saúde e pacientes por causa da falta de segurança⁵, expondo crianças a riscos potencialmente desnecessários^{2,6}.

Os estudos que tratam do uso *off-label* de medicamentos em crianças foram realizados, em sua maioria, em serviços de saúde e apontam para prevalências que variam de 37,6 a 99,5%^{5,7-9}. A menor prevalência foi observada em um estudo com pacientes ambulatoriais, em 2011⁵, e a maior, em UTI neonatal⁹.

De acordo com Chalumeau et al.¹⁰, o uso *off-label* também acontece de forma expressiva fora dos ambientes hospitalar e ambulatorial, uma vez que grande parte da prática pediátrica ocorre nos consultórios, no entanto existem poucos dados com amostras de base populacional. Nos Estados Unidos, a prevalência de prescrição *off-label* segundo idade e indicação foi de 62% para indivíduos de 0 a 17 anos, de acordo com estudo realizado entre os anos de 2001 e 2004 com 7.901 crianças atendidas em consultórios médicos¹¹. Em outro estudo, com dados de prescrições registradas em base de dados de farmácias da Holanda durante o ano 2000, 22,7% dos medicamentos prescritos para crianças de 0 a 16 anos foram classificados como *off-label*¹².

Estudos incluindo uso *off-label* de medicamentos prescritos e não prescritos são ainda mais raros¹³. Na Alemanha, um estudo realizado com dados de 2003 a 2006, envolvendo 17.641 crianças de 0 a 17 anos, residentes em 167 municípios, estimou uma prevalência de uso *off-label* de 40,2% no total, e de cerca de 30% para medicamentos sem prescrição. As razões mais frequentes para enquadrar a utilização como *off-label* foram subdosagem, sobredosagem, indicação e idade¹³.

Considerando a escassez de estudos de base populacional e os riscos associados ao uso *off-label* de medicamentos quando a supervisão por um profissional da saúde não acontece na mesma medida em que ocorre no ambiente hospitalar, este estudo visa contribuir, de forma inédita, com a identificação e caracterização desse uso em domicílios brasileiros. O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência dessa utilização de medicamentos segundo a idade em crianças de 0 a 12 anos no Brasil.

MÉTODOS

A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) foi um estudo transversal de base populacional realizado entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014. A população do estudo foi composta de indivíduos residentes em domicílios permanentes e privados nas áreas urbanas das cinco regiões brasileiras. Detalhes metodológicos do inquérito, incluindo desenho amostral e questionários, podem ser encontrados em outra publicação¹⁴. Resumidamente, trata-se de uma pesquisa realizada por meio de entrevistas face a face, com amostra probabilística em três estágios, em que o primeiro corresponde aos municípios; o segundo, aos setores censitários definidos pelo Censo Brasileiro 2010; e o terceiro, aos domicílios. A seleção de indivíduos dentro das habitações baseou-se na proporção esperada de cada grupo de idade e sexo para compor a amostra final.

Os dados utilizados na presente análise referem-se à população de indivíduos de 0 a 12 anos. Informações sobre os medicamentos usados pelas crianças foram obtidas por intermédio da pessoa responsável presente na entrevista. Questionários específicos foram empregados para investigar o uso de medicamentos para condições de saúde agudas ou crônicas. A receita e/ou a embalagem do medicamento utilizado foram solicitadas pelo entrevistador. Essa estratégia permitia o registro de seu nome sem erros de classificação. Na ausência dessas fontes de consulta, as denominações declaradas pelo respondente eram registradas.

As perguntas sobre o uso crônico de medicamentos incluíram aqueles utilizados para tratar diabetes, doença pulmonar crônica ou outra enfermidade com mais de seis meses de duração. A utilização daqueles para tratar condições agudas foi investigada por meio das perguntas: “Nos últimos 15 dias, o ‘nome da criança’ usou qualquer medicamento para ‘infecção’, ‘doença no estômago ou intestino’, ‘febre’, ‘dor’, ‘gripe ou resfriado’, ‘diarreia’, ‘náuseas e/ou vômitos’?”. Verificou-se também o uso de vitaminas com a pergunta: “Nos últimos 15 dias, o ‘nome da criança’ usou alguma vitamina, suplemento mineral,

estimulante do apetite ou tônico?”. Adicionalmente, a seguinte pergunta foi feita ao entrevistado: “Nos últimos 15 dias, o ‘nome da criança’ usou algum outro medicamento que ainda não tenha sido citado?”.

Os remédios relatados pelos entrevistados foram identificados em listas de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e classificados pelos fármacos presentes em sua composição. Aqueles fitoterápicos e outros produtos com finalidade terapêutica que não se enquadravam como medicamentos registrados na ANVISA (plantas ou chás, produtos homeopáticos, produtos oficinais, suplementos alimentares, cosméticos e suplementos vitamínicos) foram excluídos das análises.

Neste estudo, o uso *off-label* do medicamento segundo a idade foi considerado quando a indicação aprovada na bula era incompatível com a idade da criança entrevistada.

A classificação de cada medicamento quanto ao uso *off-label* segundo a idade foi realizada conforme a indicação de idade ou faixa etária registrada na bula, por meio de consulta à base de dados do Bulário Eletrônico¹⁵, que disponibiliza, para consulta *online*, as bulas aprovadas pela ANVISA. Quando não foi possível encontrar a bula do medicamento no Bulário Eletrônico, foram utilizados os dados disponibilizados no *site* do laboratório fabricante.

O principal desfecho analisado foi o uso *off-label* segundo a idade classificado, de acordo com a ANVISA, em: “sim”, quando a criança usou ao menos um medicamento considerado utilização *off-label* segundo a idade; “não”, quando a criança não consumiu nenhum medicamento qualificado como uso *off-label* segundo a idade; e “não classificado”, quando não havia dados sobre o medicamento (como concentração ou forma de apresentação) e/ou sobre o indivíduo (como o peso corporal) que permitisse classificar como *off-label*.

As análises para variáveis independentes foram: sexo (masculino/feminino), idade (menor de 1 ano de idade, 1 a 2 anos incompletos, 2 a 5 anos incompletos e de 5 a 12 anos), presença de doença crônica (sim/não), consultas de emergência no último ano (nenhuma, uma, duas ou mais), hospitalizações no último ano (nenhuma, uma, duas ou mais), grau de parentesco do informante (pai/mãe, outros), escolaridade do informante (0 a 8 anos de estudo, 9 a 11 anos de estudo, 12 ou mais anos de estudo) e classificação econômica (A/B, C, D/E). Essa última considerou as condições do domicílio, o número de bens adquiridos e a escolaridade do responsável pela residência, de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasileiro (CCEB) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (<http://www.abep.org/>). As classes A1, A2, B1 e B2 representam renda alta; C1 e C2, renda média; e D e E, renda baixa.

Foram realizadas análises descritivas e bivariadas, e as principais variáveis foram expressas por frequências relativas e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). O teste do χ^2 de Pearson foi utilizado para avaliação da significância estatística das diferenças entre os grupos, considerando o nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0, empregando o conjunto de comandos apropriado para análise de amostras complexas e garantindo a necessária ponderação, de acordo com o desenho amostral.

O projeto (PNAUM) foi aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde (CONEP), parecer 398.131, de 16 de setembro de 2013. Os responsáveis pelas crianças foram entrevistados somente após a sua permissão, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Do total de participantes da PNAUM ($n = 41.433$), 7.528 eram indivíduos com 12 anos de idade ou menos. Destes, 28,9% (IC95% 26,7 – 31,2) utilizaram pelo menos 1 medicamento, totalizando 4.633 medicamentos. A Tabela 1 apresenta as características das crianças participantes da pesquisa e a prevalência daquelas que usaram pelo menos um medicamento. A prevalência do uso de medicamentos foi superior para as menores de dois anos, com doença crônica, que consultaram duas ou mais vezes os serviços de emergência e foram hospitalizadas duas ou mais vezes no ano anterior.

A Tabela 2 apresenta a prevalência total de uso *off-label* de medicamentos segundo a idade e de acordo com as características das crianças. A predominância de utilização *off-label* segundo a idade foi de 18,7% (IC95% 16,4 – 21,3) entre as crianças que usaram medicamentos. A prevalência de uso *off-label* segundo a idade foi maior nas crianças menores de 2 anos. Não foram identificadas diferenças significativas na predominância de uso *off-label* segundo a idade de acordo com as outras variáveis analisadas.

Do total de medicamentos (4.633), 13,4% foram usados de forma *off-label* segundo a idade. Quando avaliados por faixa etária, os percentuais encontrados foram: 17,8% em menores de um ano; 23,1% em 1 a 2 anos; 8,8% em 2 a 5 anos; e 15,2% em 5 a 12 anos.

Do total de medicamentos classificados como *off-label* segundo a idade, 8,6% corresponderam à amoxicilina; 6,6%, à nimesulida; e 3,6%, à associação bronfeniramina + fenilefrina. Entre as crianças com menos de um ano, a amoxicilina foi o medicamento com maior frequência de uso *off-label* segundo a idade (23,6%), seguida pela associação bronfeniramina + fenilefrina (10,3%). Naquelas com idades entre 1 e 2 anos, a amoxicilina também foi o medicamento mais frequente (32,7%), seguida pela associação ciproheptadina + ácido ascórbico + propilene glicol + tiamina + piridoxina + riboflavina + nicotinamida (7,9%). Já nas com idades entre 2 e 5 anos, a budesonida e a nimesulida foram as mais frequentes (10,4% cada). Por fim, nas crianças com idades entre 5 e 12 anos, o paracetamol foi o mais frequente (7,0%), seguido pelo ibuprofeno (6,9%).

DISCUSSÃO

Diversos estudos abordam o uso *off-label* de medicamentos, principalmente em neonatos e crianças hospitalizadas¹⁶⁻¹⁸. Estas representam um número relativamente pequeno da população pediátrica quando comparadas àquelas que acessam o sistema de saúde em

todos os diferentes níveis de atenção¹⁹. Um número menor de estudos utilizaram dados de prescrição oriundos de bases de dados administrativas ou pesquisas em consultórios médicos^{7,10,19-21}. Menos frequentes ainda são os que avaliaram o uso a partir de amostras de base

Tabela 1. Características das crianças participantes da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) e prevalência de crianças com uso de pelo menos um medicamento (n = 7.528), 2013-2014.

Características		Crianças participantes da PNAUM (%) (IC95%)	Prevalência de crianças com uso de 1 medicamento (%) (IC95%)	p*
TOTAL		100	28,9 (26,7 – 31,2)	
Sexo	Masculino	49,7 (47,4 – 51,9)	30,3 (27,1 – 33,6)	0,201
	Feminino	50,3 (48,1 – 52,6)	27,6 (24,8 – 30,5)	
Idade	< 1 ano	6,7 (6,2 – 7,3)	48,0 (43,7 – 52,4)	0,000
	1 a < 2 anos	6,8 (6,2 – 7,5)	42,5 (38,5 – 46,7)	
	2 a < 5 anos	26,9 (25,2 – 28,6)	35,1 (32,4 – 37,9)	
	5 a 12 anos	59,6 (57,3 – 61,8)	22,4 (19,6 – 25,5)	
Classificação econômica (ABEP)	A/B	16,8 (14,6 – 19,2)	25,5 (21,6 – 29,8)	0,212
	C	56,2 (53,4 – 58,9)	29,8 (27,1 – 32,6)	
	D/E	27,0 (24,2 – 30,0)	29,1 (25,6 – 33,0)	
Doença crônica	Sim	9,9 (8,6 – 11,3)	72,1 (65,1 – 78,1)	0,000
	Não	90,1 (88,7 – 91,4)	24,2 (22,1 – 26,5)	
Consultas de emergência**	Nenhuma	84,1 (81,9 – 86,0)	23,3 (21,3 – 25,5)	0,000
	Uma	9,5 (8,2 – 11,1)	47,1 (40,3 – 54,0)	
	Duas ou mais	6,4 (5,4 – 7,6)	73,9 (68,6 – 78,7)	
Hospitalizações**	Nenhuma	95,1 (94,1 – 95,9)	27,3 (25,1 – 29,6)	0,000
	Uma	4,0 (3,3 – 5,0)	57,5 (48,5 – 66,1)	
	Duas ou mais	0,9 (0,6 – 1,2)	84,1 (73,2 – 91,1)	
Informante da criança	Mãe/pai	84,7 (82,4-86,7)	30,4 (28,1 – 32,9)	0,000
	Outro***	15,3 (13,3 – 17,6)	20,7 (16,6 – 25,4)	
Escolaridade do informante (anos)	0 a 8	48,8 (44,7 – 52,9)	25,7 (23,1 – 28,5)	0,006
	9 a 11	41,6 (37,8 – 45,5)	32,0 (28,1 – 36,2)	
	12 ou mais	9,6 (8,1 – 11,4)	34,2 (27,8 – 41,1)	

IC95%: índice de confiança de 95%; ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; *teste do χ^2 de Pearson; **referente aos 12 meses anteriores a entrevista; ***avô(ó), tio(a), irmão(a), sobrinho(a), primo(a), outro familiar.

populacional, incluindo tanto medicamentos prescritos quanto aqueles utilizados por auto-medicação^{5,11,13}. Após extensa revisão da literatura, não foi localizado um único estudo em que o uso *off-label* em crianças tenha sido investigado por meio de entrevistas com os pais ou cuidadores das crianças, a fim de medir a prevalência total dessa utilização, prescrita ou não¹³.

Tabela 2. Uso *off-label* de medicamentos segundo a idade nas crianças participantes da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) que utilizaram pelo menos um medicamento, 2013–2014.

Características		Prevalência de crianças com uso <i>off-label</i> de ≥ 1 medicamento (%) (IC95%)	p*
TOTAL		18,7 (16,4 – 21,3)	
Sexo	Masculino	19,4 (16,1 – 23,1)	0,586
	Feminino	18,1 (15,0 – 21,6)	
Idade	< 1 ano	29,3 (24,5 – 34,7)	0,000
	1 a < 2 anos	31,0 (26,2 – 36,3)	
	2 a < 5 anos	13,2 (10,5 – 16,4)	
	5 a 12 anos	17,5 (13,4 – 22,5)	
Classificação econômica (ABEP)	A/B	20,4 (14,2 – 28,4)	0,837
	C	18,7 (15,7 – 22,2)	
	D/E	18,1 (14,3 – 22,5)	
Doença crônica	Sim	19,7 (15,1 – 25,2)	0,677
	Não	18,4 (15,8 – 21,4)	
Consultas de emergência**	Nenhuma	18,1 (15,3 – 21,2)	0,066
	Uma	23,9 (17,6 – 31,7)	
	Duas ou mais	14,6 (11,0 – 19,1)	
Hospitalizações**	Nenhuma	18,4 (15,9 – 21,1)	0,665
	Uma	20,8 (14,1 – 29,6)	
	Duas ou mais	14,9 (7,5 – 27,4)	
Informante da criança***	Mãe/pai	18,3 (15,9 – 20,9)	0,353
	Outro	22,5 (14,5 – 33,2)	
Escolaridade do informante (anos)	0 a 8	18,9 (14,9 – 23,6)	0,946
	9 a 11	18,2 (14,7 – 22,2)	
	12 ou mais	19,4 (12,8 – 28,2)	

IC95%: índice de confiança de 95%; ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; *teste do χ^2 de Pearson; **referente aos 12 meses anteriores a entrevista; ***avô(ó), tio(a), irmão(a), sobrinho(a), primo(a), outro familiar.

A prevalência de uso *off-label* segundo a idade (18,7%; IC95% 16,4 – 21,3), verificada no presente estudo, é superior à encontrada para a mesma categoria em estudo realizado na Alemanha¹³, mas inferior à descoberta no estudo norte-americano¹¹; entretanto, esse último agrupou o uso *off-label* segundo idade e a indicação no mesmo percentual. É possível aventar que essa utilização por cerca de um quinto das crianças brasileiras é alta, se for considerado que a amostra investigada caracteriza-se por crianças predominantemente saudáveis (apenas 9,9% do total da amostra referiram doença crônica).

O uso *off-label* segundo a idade ocorreu com mais frequência em crianças com menos de dois anos de idade. No estudo de Knopf et al.¹³, que incluiu medicamentos prescritos e utilizados por automedicação, a prevalência dessa utilização foi de 42,4% entre crianças de 0 a 2 anos de idade; 48,7% entre aquelas com idades entre três e seis anos; 41,3% entre aquelas na faixa etária dos 7 aos 10 anos; e 36,9% entre aquelas com idades que vão dos 11 aos 13 anos. Outros estudos, realizados na França, nos Estados Unidos, na Itália e na Estônia, revelaram que crianças menores de dois anos de idade apresentaram maior prevalência de uso *off-label*^{10,11,20,21}. Esses achados sugerem que, em vários países, além do Brasil, medicamentos registrados e disponíveis em formulações adequadas a essa faixa etária estão menos disponíveis para prescrição e utilização, aumentando a probabilidade de uso *off-label*³.

A amoxicilina apresentou a maior frequência de uso *off-label* segundo a idade dentre os medicamentos analisados. No estudo de Bazzano et al.¹¹, a amoxicilina também figurou como o *off-label* mais prescrito. Nessa pesquisa, os autores verificaram que a maioria dos antibióticos prescritos era indicada para tratar resfriados e infecções inespecíficas do trato respiratório superior¹¹. No presente estudo, a indicação não foi avaliada. Apesar de a amoxicilina ter emprego bem estabelecido na pediatria²², seria possível esperar um percentual maior de uso *off-label* se esse critério também fosse observado.

Nesta pesquisa, produtos de diferentes fabricantes contendo amoxicilina registrados pela ANVISA mostraram divergências da própria agência reguladora nas indicações de idade para as mesmas apresentação e concentração. Discordâncias entre bulas brasileiras, britânicas e norte-americanas e fontes de informação de referência (tais como diretrizes e formulários terapêuticos) também foram verificadas em outro estudo, especialmente quanto às doses indicadas e ao modo como elas são expressas²³. Essas diferenças são dignas de nota, pois podem levar a erros de prescrição.

Nimesulida, anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) com indicação de uso a partir dos 12 anos, destacou-se como o segundo medicamento *off-label* segundo a idade mais utilizado. Deve-se notar que, em vários países, esse medicamento nunca foi aprovado para uso pediátrico e sua comercialização foi suspensa por causa do risco de dano hepático, entre outros eventos adversos^{24,25}. No Brasil, até 2007, a nimesulida era aprovada para pediatria e ainda existem produtos com registro ativo em soluções orais com concentrações de 10 ou 50 mg/mL, com dosagens por kg de peso corporal²⁵.

A associação bronfeniramina + fenilefrina, medicamento utilizado como descongestionante e antialérgico indicado para uso em crianças maiores de dois anos de idade, também

se destacou entre os *off-label* mais frequentes. Os anti-histamínicos foram os mais prescritos para uso *off-label* identificados em estudo realizado por Gonçalves e Heineck², sugerindo carência de medicamentos com segurança comprovada para tratar alergias em crianças. De acordo com a revisão de Silva et al.²⁶, os remédios que têm ação no aparelho respiratório e antialérgicos estão entre os mais amplamente usados de forma *off-label*, e o desenvolvimento de pesquisas sobre sua segurança e eficácia, especialmente para aqueles já disponíveis no mercado, não estavam acompanhando esse uso.

Entende-se que os motivos da utilização *off-label* é multifatorial, não sendo possível atribuir a responsabilidade a único indivíduo ou única organização. A prescrição e o uso de um medicamento *off-label* segundo a idade pode ser decorrente do desconhecimento dos potenciais riscos associados a ele, mas pode também advir da indisponibilidade de medicamento registrado para uso na faixa etária em questão ou até mesmo de problemas com as bulas padrão aprovadas.

O desenvolvimento de formulações específicas para crianças necessita de ações dos setores público e privado. Experiências estrangeiras, como nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia, têm sido associadas ao aumento no número de ensaios clínicos com indivíduos menores de 18 anos^{27,28}. Nos EUA, centenas de estudos encorajados pelo *Best Pharmaceuticals for Children Act* e pelo *Pediatric Research Equity Act* foram realizados com a população pediátrica entre 2007 e 2013, permitindo ajustes na rotulagem do medicamento. Um número semelhante de alterações no rótulo também foi realizado na União Europeia desde a *Paediatric Regulation*²⁷. No Brasil, o governo não apresenta incentivos para a questão patentária, embora disponibilize prioridade na revisão do pedido de registro de drogas órfãs. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil publicou, por meio do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica em Pediatria, documento em que recomenda algumas estratégias para o desenvolvimento e a produção de medicamentos em pediatria pela indústria farmacêutica nacional²⁹.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se que, como não foi possível verificar a indicação de uso de uma parcela significativa dos medicamentos utilizados pelas crianças, para a classificação do uso *off-label*, foi considerada a menor idade aprovada quando o medicamento possuía mais de uma indicação e diferentes idades mínimas para cada indicação. Outra limitação é a ausência de dados suficientes para avaliar as outras utilizações *off-label* (de indicação, dose, forma farmacêutica e via de administração).

Este estudo é o primeiro a tratar do uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em uma amostra representativa da população pediátrica brasileira. Ele estimou uma elevada prevalência dessa utilização em crianças, principalmente entre menores de 2 anos de idade. O uso *off-label* pode estar presente na população pediátrica pela indisponibilidade de opções terapêuticas ou ainda por falta de conhecimento ou empirismo. Políticas públicas de saúde que estimulem o desenvolvimento de pesquisas sobre segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis e usados como *off-label* são urgentes e necessárias nesse grupo etário, bem como programas de educação permanente voltadas aos prescritores e ações regulatórias, de vigilância sanitária e de farmacovigilância.

REFERÊNCIAS

- Bonati M, Pandolfini C. Off-label drug use in children should be rational. *Arch Dis Child* 2011; 96(9): 870-1. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300293>
- 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* 2016; 34(1): 11-7. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.rppede.2015.06.023>
- Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89(2): 171-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.004>
- Wertheimer A. Off-Label Prescribing of Drugs for Children. *Curr Drug Saf* 2011; 6(1): 46-8. <https://doi.org/10.2174/157488611794479973>
- Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics* 2015; 135(1): 49-58. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0764>
- Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse Drug Reactions in Children: A Systematic Review. *PLoS One* 2012; 7(3): e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>
- Costa PQ da, Lima JES de, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci* 2009; 45(1): 57-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502009000100007>
- Hsien L, Breddemann A, Frobel A-K, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* 2008; 30: 497-502. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9193-8>
- de Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr* 2016; 16: 13. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8>
- Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83(6): 502-5. <https://doi.org/10.1136/adc.83.6.502>
- Bazzano ATF, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr* 2009; 9(2): 81-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2008.11.010>
- Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002; 324. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1312>
- Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health* 2013; 13: 631. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-631>
- Akerman M, Freitas O. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): métodos do inquérito domiciliar. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 (Supl. 2): 1s-13s. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.201705100supl2ed>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Anvisa [Internet]. [acessado em 11 out. 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
- Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(1): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>
- Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp* 2012; 36(4): 180-6. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.008>
- Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(11): 1111-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0543-1>
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83(6): 498-501. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fadc.83.6.498>
- Carnovale C, Conti V, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Merlino L, et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1679-85. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2111-7>
- Lass J, Irs A, Pisarev H, Leinemann T, Lutsar I. Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common: Off label use of medicines in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(5): 474-81. <https://doi.org/10.1002/pds.2125>

22. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *The Cochrane Library* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4>
23. Souza LO de. Prescrição de antimicrobianos para doenças agudas no trato respiratório superior na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis [dissertação] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018 [acessado em 28 ago. 2019]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/181449>
24. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy: Acute liver injury associated to NSAIDs. *Brit J Clin Pharmacol* 2016; 82(1): 238-48. <https://doi.org/10.1111/bcp.12938>
25. Ferreira TR, Lopes LC. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. *J Pediatr* 2016; 92(1): 81-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.04.007>
26. Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1): 4. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1939-4551-7-4>
27. Ito S. Children: Are We Doing Enough? *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98(3): 222-4. <https://doi.org/10.1002/cpt.167>
28. Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H. Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks. *Clin Ther* 2016; 38(3): 574-81. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.012>
29. 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 88 p.

Recebido em: 03/09/2019

Revisado em: 20/12/2019

Aceito em: 06/01/2020

Contribuição dos autores: Juliana do Amaral Carneiro Diel participou da elaboração do plano de análise, condução das análises, interpretação dos resultados, redação do artigo, revisão crítica e aprovação final do artigo. Isabela Heineck e Djanilson Barbosa dos Santos participaram da elaboração do plano de análise, interpretação dos resultados, revisão crítica e aprovação final do artigo. Tatiane da Silva Dal Pizzol participou da concepção e do desenho do estudo e da elaboração dos questionários, elaboração do plano de análise, condução das análises, interpretação dos resultados, revisão crítica e aprovação final do artigo.

