

REVISTA DE PATOLOGIA DO TOCANTINS

USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS NA PEDIATRIA: ENTRE INOVAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO

OFF-LABEL USE OF MEDICATIONS IN PEDIATRICS: BETWEEN INNOVATION AND REGULATION

Editor: Anderson Barbosa Baptista

Publicado: janeiro/dezembro 2025.

Direitos Autorais: Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de Interesses: os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

DOI: <https://doi.org/10.20873/RPTfluxocontinuo21261>

Luís Felipe Ximenes Araújo*

Bacharel em Farmácia. Centro Universitário de Ciências e Tecnologias do Maranhão (UniFacema), Caxias - MA, Brasil. E-mail: luisfelipeximenesaraujo@gmail.com | <https://orcid.org/0009-0007-1041-8434>

Gabriel Rodrigues Côra

Mestre em Biodiversidade, Ambiente e Saúde. Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil. E-mail: gabrielrcora@gmail.com | <https://orcid.org/0000-0002-1774-4853>

Jociel Ferreira Costa

Doutor em Ciência Animal, Departamento de Educação - Campus Caxias - Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) Caxias, MA, Brasil. E-mail: jocielfcosta@gmail.com | <https://orcid.org/0000-0002-3912-9587>

***Autor correspondente:** Rua Aarão Reis, 1230, centro. Caxias - MA, Brasil, CEP 65604-060, luisfelipeximenesaraujo@gmail.com.

RESUMO:

Introdução: A prática *off label* consiste na utilização de medicamentos para indicações, faixas etárias, doses ou vias de administração diferentes das descritas na bula. Na pediatria, observa-se grande dificuldade no uso da terapia farmacológica, visto que as respostas fisiológicas das crianças diferem significativamente das de adultos, tornando o uso *off label* uma alternativa terapêutica relevante. **Objetivo:** Verificar a eficácia do uso *off label* de medicamentos na prática pediátrica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores e termos *MeSH* e *DeCS*: “pediatrics”, “children”, “off label” e “medicament”. Foram excluídos teses, sites e artigos anteriores a 2017. A amostra final foi composta por nove estudos publicados entre 2017 e 2024, sendo sete ensaios clínicos randomizados e duas notas técnicas. **Resultados:** Os estudos evidenciaram indícios de eficácia clínica no uso *off label* de medicamentos em crianças, mesmo diante da ausência de regulamentações específicas para essa prática. Os fármacos que apresentaram melhores resultados foram o Dupilumabe e a Anfotericina B. Ademais, a comparação entre o uso *on label* e *off label* revelou lacunas na padronização das condutas dos órgãos regulatórios. **Considerações finais:** A relevância dos estudos sobre o uso *off label* de medicamentos na pediatria reside na possibilidade de comprovar sua eficácia e segurança, fornecendo subsídios para futuras regulamentações. É fundamental que a conduta médica se mantenha pautada em evidências científicas, priorizando o cuidado, a segurança e a preservação da saúde do paciente pediátrico.

Palavras-chaves: Eficácia; Farmacovigilância. Uso Não Aprovado de Medicamentos, Prescrição de Medicamentos, Crianças.

ABSTRACT:

Introduction: *Off-label* practice consists of using a medication for a purpose different from that described in its package insert. In pediatrics, there is a notable difficulty regarding pharmacological therapy, since patients do not always physiologically adapt to certain treatments, making *off-label* use an alternative therapeutic option. **Objective:** The study aimed to verify the effectiveness of *off-label* medication use in pediatrics. **Methodology:** This is an integrative literature review conducted in the PubMed, SciELO, and LILACS databases, using *MeSH* and *DeCS* terms such as “pediatrics,” “children,” “off label,” and “medicament.” Exclusion criteria included theses, websites, and articles published before 2017. A total of nine studies published between 2017 and 2024 were selected, including seven randomized clinical trials and two technical notes. **Results:** The studies indicated clinical evidence of efficacy in the *off-label* use of medications in children, despite the absence of specific regulations for this practice. The drugs that demonstrated the best efficacy were Dupilumab and Amphotericin B. Furthermore, the comparative analysis between *on-label* and *off-label* use revealed gaps in the standardization of regulatory agency practices. **Final Considerations:** The relevance of studies on *off-label* medication use in pediatrics lies in the potential to demonstrate efficacy and safety, which may support future regulatory development. It is essential to ensure that medical practice is grounded in scientific evidence, always prioritizing patient care and the preservation of health.

Keywords: Efficacy; Pharmacovigilance; Off-Label Use of Drugs; Drug Prescription; Children.

INTRODUÇÃO

A prática *off label* consiste no uso de um medicamento para uma finalidade diferente da que foi descrita em sua bula. Essa prática alternativa pode salvar vidas e trazer soluções com menor custo-benefício para os pacientes. Porém, para os órgãos competentes de fiscalização, é gerada certa desconfiança sobre a sua eficácia e, outrossim, necessita da comprovação de evidências, o que acarreta o aumento da responsabilidade do prescritor. Além disso, muitas pessoas fazem o uso da terapia *off label* de forma insensata, visando apenas benefícios circunstanciais e temporários, sem se preocupar com os eventos adversos (EAs)¹.

No âmbito da pediatria, é notória a dificuldade quanto ao uso da terapia farmacológica em determinados quadros clínicos, já que muitas vezes os pacientes não se adequam fisiologicamente a elas. A partir disso, a prática *off label* surge como uma alternativa de tratamento, seja em medicamentos fora de indicação, alteração da dose, via de administração, ou faixa etária. Para essa prescrição, é necessária a interação entre a equipe multiprofissional, composta por pediatras, farmacêuticos clínicos e enfermeiros infantis, visando a segurança do paciente e a minimização de possíveis riscos².

É visto que, gradativamente cresce o número de medicamentos utilizados de uso *off label*, pela necessidade de tratar diferentes tipos de doenças. A amoxicilina é um exemplo, geralmente utilizada para combater infecções bacterianas, o que a coloca na primeira prateleira dos medicamentos mais utilizados na prática *off label* na pediatria, já que é extremamente eficiente em tratar infecções inespecíficas do trato respiratório superior. Ainda assim, existem divergências quanto ao seu uso em países como os Estados Unidos, em países da União Europeia, e no Brasil. Entretanto, entende-se que se deve visar o cuidado particular do profissional no ato da prescrição e administração³.

O uso *off label* em crianças não é considerado uma prática irresponsável, mas sim uma alternativa que, em determinadas circunstâncias, pode ser até mesmo única. Se essa prática for utilizada com um embasamento científico, pode trazer soluções em tratamentos de pacientes pediátricos, podendo servir como opção em diferentes quadros clínicos⁴. A prática *off label* existe há décadas e, muitas vezes, salvou vidas; por isso, é importante o conhecimento de sua eficácia⁵.

No Brasil, a ANVISA não possui competência para controlar a prática médica, com base na Lei 9.782/1999. Então entende-se que embora seja legal, o uso dessa prática, trata-se de responsabilidade integral do médico prescritor, a ANVISA age apenas combatendo propagandas desse uso, que por não ser regulamentado, é vetada¹.

Com base na discussão apresentada sobre o uso *off label* em pacientes pediátricos na sociedade atual, surge a seguinte dúvida: Qual a eficácia do uso *off label* de medicamentos no tratamento pediátrico? Nesse contexto, o estudo teve como objetivo verificar a eficácia do uso *off label* de medicamentos no tratamento pediátrico, além de citar medicamentos de uso *off label* no tratamento pediátrico; discutir a regulamentação do uso *off label* a partir de documentos oficiais, buscando esclarecer e difundir essa prática para farmacêuticos clínicos e hospitalares, bem como acadêmicos de cursos de Farmácia, visando disseminar a importância do conhecimento dessa prática em busca de melhora e inovação na área abordada.

METODOLOGIA

O estudo teve base em uma pesquisa de revisão bibliográfica integrativa. O levantamento bibliográfico foi feito utilizando instrumentos como artigos científicos. Utilizando Mesh e Decs, como: “pediatrics”, “children”, “off label”, “efficacy”, “medicament”. Os critérios de inclusão e exclusão estão listados no fluxograma PRISMA, após a primeira filtragem, de todos os artigos foram lidos os resultados. Este método foi selecionado por possibilitar a síntese e análise do conhecimento científico já existente sobre o tema “A EFICÁCIA DO USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS NA PEDIATRIA: uma revisão integrativa de literatura”.

Encontraram-se 132 estudos como busca geral na Scielo, limitando a busca para artigos com textos completos realizados com humanos nos últimos sete anos, ensaios clínicos e ensaios controlados randomizados. Obtiveram-se 14 estudos, destes foram analisados títulos e resumos, nos quais 3 estudos foram condizentes com as questões desta pesquisa.

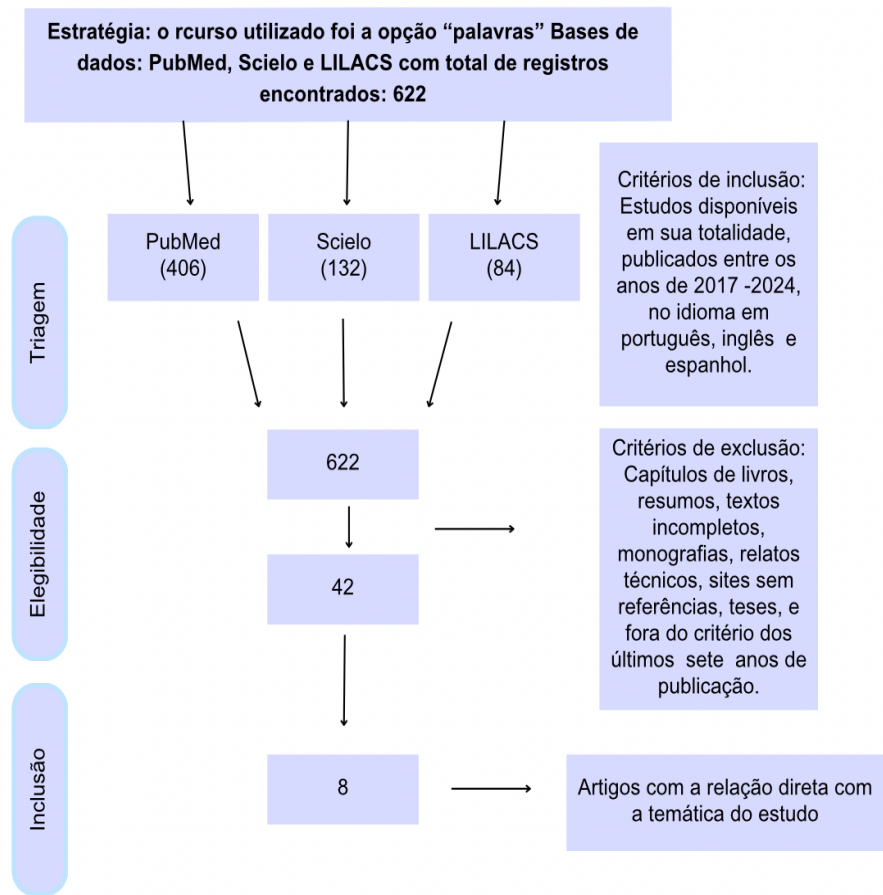
Na PubMed, foram obtidos 406 estudos como busca geral, limitando a busca para artigos com texto completo e estudos primários realizados nos últimos sete anos com humanos, 20 estudos, sendo 4 condizente com a questão desta pesquisa após a análise dos títulos e resumos.

Na LILACS, foram obtidos 84 estudos com busca geral, limitando a busca para artigos com texto completo, realizados nos últimos sete anos com humanos. Destes, 8 estudos identificados, sendo 1 condizentes com as questões da pesquisa.

Na segunda fase, os estudos foram analisados quanto ao potencial de participação no estudo, avaliando o atendimento à questão de pesquisa, bem como o tipo de

investigação, objetivos, amostra, método, desfechos, resultados e conclusão, resultando em 8 artigos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa – Caxias, MA, Brasil, 2024, adaptado de acordo com o fluxograma PRISMA (2015).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

RESULTADOS

Os resultados analisados demonstram a eficácia variável dos medicamentos estudados em diferentes contextos clínicos pediátricos. O Dupilumabe, utilizado no tratamento da dermatite atópica em crianças de 6 meses a 5 anos, mostrou resultados positivos ao longo de um ano de acompanhamento, com 96,6% dos pacientes apresentando melhora de pelo menos 50% e 36,2% atingindo o maior grau de eficácia⁶. Na comparação entre Levetiracetam e fenobarbital como primeira linha no tratamento de

convulsões neonatais, o Levetiracetam demonstrou superioridade, com eficácia de 65,9%, enquanto o fenobarbital apresentou 34,2%, destacando-se como uma alternativa viável⁷.

No estudo sobre o uso de Dexmedetomidina para sedação em exames de ressonância magnética, a administração de altas doses mostrou maior eficácia, permitindo que 63,2% dos pacientes completassem o exame sem necessidade de propofol adicional, em comparação a apenas 14,3% no grupo de baixa dose⁸. Já no tratamento do refluxo vesico-ureteral primário em crianças, o uso *off label* do agente DEXP apresentou uma taxa de sucesso radiológico de 84,2% no curto prazo, reduzindo para 69,4% após um ano, indicando uma eficácia considerável, porém com risco de recorrência⁹.

Na abordagem da leishmaniose visceral pediátrica, tanto a Anfotericina B quanto o Antimoniato de N-metilglucamina demonstraram alta eficácia, com taxas de cura de aproximadamente 94%, embora todos os pacientes tenham apresentado eventos adversos, com cinco casos graves resultando na exclusão do estudo¹⁰. Por fim, a análise do uso *off label* de imunoglobulina G endovenosa (IgG EV) em um hospital pediátrico argentino revelou que 22% das infusões ocorreram sem indicação formal, sendo associadas a uma maior frequência de eventos adversos em comparação ao uso *on label*, reforçando a necessidade de um monitoramento rigoroso nesses casos¹¹.

Quadro 1. Artigos que citam medicamentos de uso *off label* utilizados no tratamento pediátrico e verificam a eficácia do uso *off label* desses medicamentos, revisão integrativa da literatura.

Nº de Ordem/ Base	Título do artigo	Autor/Ano	Objetivo	Delineamento	Perfil Amostral	Medicamentos e eficácia
A1 PubMed	Segurança e eficácia do Dupilumabe por até 1 ano em crianças de 6 meses a 5 anos com dermatite atópica: resultados de um estudo de extensão aberto de fase 3.	Paller, A. S. <i>et al.</i> , 2024 ⁶	Determinar a segurança e eficácia a longo prazo do tratamento com Dupilumabe por até 1 ano em um estudo de extensão aberto em crianças de 6 meses a 5 anos com DA	Estudo de extensão aberto.	142 pacientes pediátricos, de 6 meses a 5 anos de idade.	A partir da semana 52, apenas 60 estavam ativos, dos quais 36,2% atingiram uma pontuação de 0/1, o maior grau de eficácia possível. 96,6%, 79,3% e 58,6% dos pacientes chegaram a 50%, 75% e 90%, de

			moderada a grave.			cura, respectivamente.
A2 PubMed	Levetiracetam ou Fenobarbital como Anticonvulsivante de Primeira Linha em Recém-Nascidos a Termo Asfixiados?	Susnerwalla, S. <i>et al.</i> , 2022 ⁷	Comparar a eficácia do Levetiracetam com o fenobarbital para bebês asfixiados a termo como um medicamento de primeira linha.	Ensaio aberto, de centro único, randomizado, controlado e pragmático.	103 bebês, com no máximo 48 horas vida.	82 foram designados; 44 para uso de Levetiracetam, e 38 para Fenobarbital. No Levetiracetam, foi vista uma eficácia de 65,9% e de 34,2% no fenobarbital. Dos bebês que o uso do Fenobarbital não foi desejado, 57,8% foram controlados após a adição de Levetiracetam.
A3 PubMed	Um estudo controlado por dose do uso de Dexmedetomidina isoladamente para sedação procedural de crianças e adolescentes submetidos a exames de ressonância magnética.	Khan, U. <i>et al.</i> 2024 ⁸	Avaliar a eficácia e a segurança da Dexmedetomidina para sedação em procedimentos de ressonância magnética de crianças ≥1 mês <17 anos em três doses crescentes.	Um estudo randomizado, duplo-cego.	128 crianças e adolescentes de 1 mês a 17 anos.	Foram utilizadas altas, médias e baixas doses, em diferentes pacientes. Para o grupo de alta dose, 24/38 (63,2%) pacientes completaram a ressonância magnética sem propofol concomitante versus 6/42 (14,3%) pacientes no grupo de baixa dose.

A4 SciELO	Durasphere® (DEXP): um agente não biodegradável para tratamento de refluxo vesicoureteral primário em crianças.	Özkuvanci, U. <i>et al.</i> , 2018 ⁹	Avaliar a durabilidade do uso <i>off label</i> de DEXP no tratamento do refluxo vesicoureteral (RVU) primário em crianças.	Ensaio clínico randomizado.	38 crianças e adolescentes.	Após o primeiro exame, 6 pacientes apresentaram recorrência do RVU. O sucesso radiológico a curto prazo da DEXP foi de 84,2%. A taxa de sucesso radiológico ao final do primeiro ano foi de 69,4%.
A5 SciELO	Eficácia e segurança do Desoxicolato de anfotericina B versus Antimoniato de Nmetilglucamina em doenças viscerais pediátricas leishmaniose.	Borges, M. <i>et al.</i> , 2017 ¹⁰	Avaliar a eficácia e a segurança do Desoxicolato de anfotericina B vs. Antimoniato de N-metilglucamina no tratamento de Leishmaniose Visceral (LV) pediátrica no Brasil.	Um estudo aberto, randomizado e ensaio piloto controlado no Brasil.	101 pacientes de 6 meses a 12 anos.	A eficácia foi semelhante para ambos os grupos. Os grupos antimonial (n=51) e Anfotericina B (n=50) tiveram uma taxa de cura de 94,1%, e 94% e, respectivamente. Todos os pacientes apresentaram EAs (anemia, hipomagnesemia). Apenas 5 apresentaram EAs graves (enzimas hepáticas anormais) que foram excluídos do estudo para tratamento.
A6 LILACS	Uso “ <i>off label</i> ” de imunoglobulina G (IgG) intravenosa em um hospital pediátrico de	Rivero, R. <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	Descrever e analisar o perfil de indicação do IgG EV (Endovenosa) em relação a: natureza da	Estudo observacional prospectivo.	111 crianças e adolescentes de 3 meses	Foram estudadas 305 infusões, das quais 22% (n=67) eram <i>off label</i> . Das 67 infusões 42 foram feitas em pacientes de

	alta complexidade na Argentina.		indicação “ <i>off label</i> ”, “ <i>on label</i> ”, horário de administração e segurança.		a 19 anos.	0 a 9 anos. As infusões <i>off label</i> apresentaram 8 EAs, sendo um número maior que as de uso <i>on label</i> .
--	---------------------------------	--	--	--	------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Quanto a regulamentação do uso *off label* o estudo de Silveira, Marilusa¹² destaca a importância de ensaios clínicos para validar a eficácia e segurança do uso *off label*, mesmo sem regulamentação específica. Já Aniceto, Dalmo¹³ aponta que essa prática é inevitável na pediatria devido à dificuldade de conduzir estudos clínicos, sendo reconhecida pela Anvisa como necessária, apesar das limitações regulatórias.

Quadro 2. Artigos que discutem a regulamentação do uso *off label* a partir de documentos oficiais, revisão integrativa de literatura, 2024.

Nº de ordem/ Base	Título do artigo	Autor/A no	Objetivo	Delineamento	Perfil Amostral	Principais Resultados
A7 Scielo	O uso <i>off label</i> de Medicamentos no Brasil.	Silveira, Marilusa, 2019 ¹²	Analisar o uso <i>off label</i> de medicamentos no Brasil, buscando o papel da regulação sanitária de registro de medicamento e do ato médico profissional.	Estudo qualitativo documental.	Legislações e normas relacionadas ao registro de medicamentos.	É importante ressaltar que mesmo com a inexistência de regulação, dados de ensaios clínicos randomizados e controlados são importantes, sob o ponto de vista da legislação nacional, para demonstrar a eficácia do medicamento para os fins estudados, além de fornecer informações sobre eventos adversos, para que, futuramente possa ser regularizado para uso comum.

A8 Scielo	Anvisa e o uso <i>off label</i> de medicamentos: as relações entre evidência e regulação.	Aniceto, Dalmo, 2019 ¹³	Discutir as relações entre o uso <i>off label</i> de medicamentos e a regulação pela Anvisa.	Nota técnica.	Documentos oficiais.	O uso <i>off label</i> é atual e global e muito provavelmente continuará a ser. É importante dizer que ele é intencional e inevitável, não satisfatório, mas necessário. As dificuldades em se conduzir determinados estudos clínicos, especialmente em pediatria, pode ser a razão de sua permanência no cenário da prática clínica.
--------------	---	------------------------------------	--	---------------	----------------------	---

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

DISCUSSÃO

Verificando a eficácia de medicamentos de uso *off label*

O Dupilumabe (Dupixent®) foi aprovado em março de 2017 pela FDA para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos, porém já é utilizada em crianças a partir de 6 anos de maneira legal, em todo o mundo. Sua utilização se expandiu para outras doenças, a exemplo da asma e da rinite alérgica, refletindo sua eficácia no tratamento de doenças alérgicas e inflamatórias. O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal que age como um inibidor da interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), que são citocinas envolvidas em respostas alérgicas e inflamatórias¹⁴. As doses de Dupilumabe podem variar dependendo da condição tratada. Dosagens típicas para dermatite atópica têm a dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg a cada duas semanas, mas pode ser ajustada com base no peso do paciente¹⁵.

O Levetiracetam (Étira®) possui propriedades anticonvulsivantes, sua primeira aprovação para uso clínico foi na Europa, em 1999 e, desde sua introdução, tem sido amplamente utilizado devido à sua eficácia e perfil de segurança relativamente favorável. Ele age se ligando a uma proteína específica, chamada sinaptobrevina 2, que está presente nas vesículas sinápticas. Essa ligação interfere na liberação de

neurotransmissores, contribuindo para a estabilização da atividade elétrica no cérebro. Além disso, o levetiracetam pode modular a liberação de neurotransmissores excitatórios, a exemplo do glutamato, e influenciar a atividade de canais iônicos, ajudando a aumentar a excitabilidade neuronal. Ele pode ser utilizado a partir do primeiro mês de vida, para tratar crises epiléticas, ajustando a dose de acordo com a idade¹⁶.

O Cloridrato de Dexmedetomidina (Precedex®) é um sedativo e analgésico aprovado no início dos anos 2000, desenvolvido a partir da clonidina, sendo útil na sedação de pacientes na UTI e em procedimentos cirúrgicos, devido à sua capacidade de proporcionar sedação sem causar uma profunda depressão respiratória, diferentemente das outras drogas utilizadas para este fim. É um agonista adrenérgico de receptores alfa-2 potente e altamente seletivo, não possui afinidade pelos demais receptores¹⁷. De acordo com a bula de Precedex® (2019)¹⁸, é recomendável iniciar com uma dose de 1,0 mcg/kg por dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção que pode variar de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h, podendo ser ajustada para se obter o efeito clínico desejado. Em estudos clínicos com infusões por mais de 24 horas de duração, foram utilizadas doses baixas, como 0,05 mcg/kg/h. É regulamentada para pacientes acima de 2 anos no mundo todo.

De acordo com Gao *et al.* (2024)¹⁹, a busca por alternativas para melhorar a administração da Dexmedetomidina em pacientes pediátricos, motivou o estudo sobre o desempenho de um spray nasal à base dessa substância, na tentativa de tornar a sedação mais cômoda ao paciente. Foram analisadas 159 crianças de 2 a 6 anos, viu-se uma eficácia amplamente superior do spray (94,4%) em comparação ao placebo (Cloreto de Sódio 0,9%), 90% dos pacientes tiveram EAs leves ou moderados (bradicardia e hipotensão).

O Durasphere® (partículas de óxido de zircônio cobertas com carbono pirolítico) foi desenvolvido na década de 1990, mas só foi aprovado em 2002. A necessidade de opções para o tratamento da incontinência urinária levou ao seu desenvolvimento, a ideia era criar um material que pudesse proporcionar suporte na uretra sem causar reações adversas significativas. O Durasphere® é injetado na área ao redor da uretra, ajudando a fechá-la durante o ato de tossir, espirrar ou rir, reduzindo, assim, os episódios de incontinência. As doses usuais estão entre 1 e 3 ml, de acordo com o quadro do paciente, e o uso regulamentado se dá a partir dos 18 anos em todo o mundo²⁰.

O Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) foi desenvolvido na década de 1940. O primeiro uso clínico significativo ocorreu em locais onde a leishmaniose era endêmica, principalmente na América do Sul e no Mediterrâneo. Ele atua inibindo a síntese de DNA e RNA nos parasitas da leishmaniose, sendo internalizado pelas células do sistema

imunológico. Uma vez dentro dessas células, o medicamento interfere nas funções metabólicas dos parasitas, causando a morte celular e, além disso, também pode modular a resposta imune do hospedeiro, aumentando a atividade dos macrófagos e a produção de citocinas que ajudam a controlar a infecção²¹. De acordo com a bula, Glucantime® (2011)²² na LV, a dose recomendada é de 20 mg/kg/dia, durante 20 dias consecutivos, sendo usado de forma regulamentada por crianças a partir de 6 anos.

A imunoglobulina G (Gammagard®) foi descoberta em 1939, quando pesquisadores identificaram os anticorpos no sangue. O primeiro uso terapêutico de imunoglobulina foi durante a Segunda Guerra Mundial, sendo utilizada para tratar infecções e doenças imunológicas. Desde então, as imunoglobulinas têm sido amplamente utilizadas para tratar uma variedade de doenças, incluindo imunodeficiências primárias e algumas doenças autoimunes. Ela se liga a vírus, bactérias e toxinas, neutralizando sua capacidade de infectar células ou causar dano. A dose típica é de 300 a 800 mg/kg a cada 3 a 4 semanas, a FDA regulamenta o uso sem restrições de idade²³.

Regulamentação do uso *off label*

O paciente, em total consciência, deve ter a decisão sobre a escolha entre tratamentos convencionais ou alternativos, buscando sempre o diálogo com o médico. Visto isso as operadoras de saúde não podem avaliar a conveniência das substâncias prescritas, pois a autonomia do paciente é um aspecto fundamental da dignidade humana. E a obrigação do Estado é garantir a revisão contínua de protocolos e diretrizes terapêuticas, assegurando que os serviços médicos estejam atualizados em relação aos avanços da ciência²⁴.

O Código de Ética Médica, aprovado pela Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 2217, de 27 de setembro de 2018, relata como negligência médica: “Deixar de usar todos os meios disponíveis de promoção de saúde e de prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, em favor do paciente.”. Por outro lado, o CFM, em seu Parecer nº 2/2016, explicita que a indicação e prescrição de procedimentos médicos *off label* são de responsabilidade do médico e deve haver concordância do paciente. Desta forma, os profissionais que procederem com a indicação de fármacos *off label* estão cientes das responsabilidades que assumem, bem como das possíveis penalidades que poderão suportar, caso ocorram danos que possam caracterizar erro médico^{25,26}.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, permitiu ao SUS realizar a prescrição e administração de medicamentos *off label*, desde que essas tecnologias tenham sido recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), resultando numa ampliação do uso desses fármacos. É importante, também, destacar a visão da ANVISA sobre os medicamentos *off label*, a qual divulgou nota (Lei nº 14.313/2022) afirmando que o uso *off label* é reconhecido como condição por vezes necessária e restrita à prática clínica²⁷.

Já a Lei nº 12.401/2011 visa reduzir os gastos do Poder Público com medicamentos experimentais, importados e de alto custo, obtidos por meio de ações judiciais. Essa lei proíbe a dispensação, pagamento, ressarcimento ou reembolso de medicamentos e produtos que não sejam autorizados pela Anvisa. O Ministério da Saúde defende que o acesso a medicamentos no SUS está limitado aos planos projetados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)²⁴.

No julgamento do Recurso Especial nº 1.721.705/SP, decidiu-se que a prescrição *off label* de medicamentos registrados na Anvisa é lícita e que as operadoras de planos de saúde não podem negar o custeio desses tratamentos. A Amil®, que contestou a decisão, argumentou que o fornecimento de Temodal® configuraria um tratamento experimental vedado pela Lei dos Planos de Saúde. No entanto, o Supremo Tribunal de Justiça (STJ) deixou claro que apenas o médico está legitimado a decidir a melhor orientação terapêutica para o paciente e que a negativa da operadora, com base na bula do medicamento, seria uma ingerência inaceitável na prática médica. Concluiu-se que, mesmo sendo para uma finalidade diferente da indicada na bula, a prescrição *off label* deve ser custeada pelo plano de saúde, já que o medicamento é regularmente disponível no Brasil²⁴.

O uso *off label* de medicamentos, é prática reconhecida mundialmente e baseada na autonomia médica, sendo os órgãos reguladores responsáveis apenas por registro, rotulagem e propaganda. No Brasil, a ANVISA não regula a prescrição, mas restringe a divulgação comercial, conforme a RDC nº 96/2008 e a IN nº 5/2009, permitindo apenas comunicação científica. O cenário é semelhante nos Estados Unidos, Austrália, Reino Unido e União Europeia, onde FDA (*Food and Drug Administration*), TGA (*Therapeutic Goods Administration*), MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) e EMA (*European Medicines Agency*) respectivamente também proíbem a promoção de usos não aprovados, mas aceitam a circulação de evidências científicas sob critérios de transparência¹.

O Japão diferencia-se ao institucionalizar a prática por meio do sistema “public knowledge-based application”, que permite incorporar usos reconhecidos com base em literatura científica e aprovações internacionais. Já na África do Sul, a ausência de diretrizes específicas gera insegurança ética e jurídica, embora a prática seja disseminada. De modo geral, há convergência internacional quanto o uso, a responsabilidade recai sobre o prescritor. Países como Japão e EUA avançam na formalização da prática, enquanto o Brasil ainda carece de mecanismos regulatórios que equilibrem inovação e segurança^{28,29,30}.

A discussão tem um papel importante na estrutura do trabalho, de forma que aborda um tema recorrente, mas pouco abordado de forma minuciosa, que é o uso de medicamentos fora de indicação. O presente trabalho mostrou, por meio da discussão, diferenças e semelhanças do uso *on label* para o *off label* dos medicamentos selecionados para os resultados. Além disso, abordou empecilhos encontrados para o uso e mostrou, também, o parecer de órgãos envolvidos nessa prática, por meio de documentos oficiais.

CONCLUSÃO

Foi visto que a eficácia do uso *off label* na pediatria foi comprovada na maioria dos artigos analisados, embora seja observado um grande número de EAs presentes nos estudos. Entende-se que a eficácia dessa prática não pode ser avaliada de forma geral, mas sim por usos individuais de medicamentos. Foram 6 os medicamentos citados nos resultados afins de verificar essa eficácia, notou-se que essa prática é efetiva. A prática é geralmente utilizada com medicamentos inovadores, pela necessidade, são utilizados na intenção de encontrar alternativas para algumas doenças que possuem uma dificuldade de tratamento nessa classe de pacientes.

Percebe-se a dificuldade de regulamentar essa prática, pelo vasto número de estudos já realizados sobre o uso *off label*. Deveria ser de interesse dos órgãos regulatórios a busca da regulamentação para medicamentos de uso *off label* com eficácia e segurança bem estabelecidas. Um fator que limita a ação do uso *off label* no Brasil, é a falta de protocolos no setor público que permitam a liberdade terapêutica, visando à saúde do paciente, além do financiamento no setor privado, que por muitas vezes se recusa a custear medicamentos de uso *off label*. Este trabalho contribuiu na disseminação do tema “Eficácia do uso *off label* de medicamentos na pediatria” como forma de expandir o conhecimento sobre o uso *off label*. Ainda assim, entende-se que são necessários mais

estudos que entrem nesse tema, com a intenção de tornar global a pauta em questão, para que seja abordado também no meio acadêmico.

REFERÊNCIAS

1. Guimaraes CR, Sousa EF, Pinto RR. Riscos e benefícios do uso de *off label* de medicamentos: Revisão de literatura / Risks and benefits of the use of off label of medicines: Literature review. Braz J Dev. 2021;7(11):104149-57. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n11-166>.
2. Barbosa BA, Guimarães BD, Teixeira EL, Lima IS, Silva EM, Costa LA, Sousa FR, Batista AL, Dias LP, Silva MK, Silva PD, Galato D. Uso *off-label* de medicamentos em pediatria: uma reflexão a respeito dos aspectos para o uso racional. Farmacoterapeutica. 2023;27(1):1-13. <https://doi.org/10.14450/farmacoterapeutica.2023273073>.
3. Diel JD, Heineck I, Santos DB, Pizzol TD. Uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. Rev Bras Epidemiologia. 2020;23. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200030>.
4. Appler, WD, Mcmann, GL. View from the nation's capital." off-label" uses of approved drugs: limits on physicians' prescribing behavior. J Clin Psychopharmacol. 1989;8(5):368-370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2794099/>.
5. Ambrosio, G. O uso *off label* de medicamentos pela população pediátrica. Revista Saberes da Fapan. 2020;8(1). <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/revistasaberesfapan/article/view/2034/1687>
6. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Sidbury R, Chen IH, Khokhar FA, Xiao J, Dubost-Brama A, Bansal A. Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study. Am J Clin Dermatol. 2024;25(4):655-668. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00859-y>.
7. Susnerwala S, Joshi A, Deshmukh L, Londhe A. Levetiracetam or Phenobarbitone as a First-Line Anticonvulsant in Asphyxiated Term Newborns? An Open-Label, Single-Center, Randomized, Controlled, Pragmatic Trial. Hosp Pediatr. 2022;12(7). <https://doi.org/10.1542/hpeds.2021-006415>.
8. Khan U, Hammer GB, Duncan-Azadi C, Suzuki Y, Chiles D, Chime S, Chappell P. A randomized, double-blind, dose-controlled study of the use of dexmedetomidine alone for procedural sedation of children and adolescents undergoing MRI scans. Pediatr Anesthesia. 2024;34(5):405-414. <https://doi.org/10.1111/pan.14857>.
9. Ozkuvanci U, Donmez MI, Ozgor F, Erbin A, Pasin Ö, Muslumanoglu AY. Durasphere® EXP: a non-biodegradable agent for treatment of primary Vesico-Ureteral reflux in children. Int Braz J Urol. 2018;44(3):585-90. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0514>.
10. Borges MM, Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GA, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: an open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. Rev Soc Bras Medicina Trop. 2017;50(1):67-74. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0455-2016>.

11. Rivero R, Strusberg I, Joekes S, Yori S, Barros Herrero C, Rousseau MN, Fontana D. Uso “off label” de imunoglobulina g endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad de Argentina. Rev Fac Cienc Medicas Cordoba. 2024;81(2):254-69. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n2.42261>.
12. Silveira, M. O uso *off label* de medicamentos no Brasil [dissertação]. Fundação Oswaldo Cruz, Brasília; 2019. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39683>.
13. Aniceto, D. Anvisa e o uso *off label* de medicamentos: as relações entre evidência e regulação [dissertação]. Programa de Pós-graduação em Farmacologia – Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza – CE; 2019. <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/274>.
14. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. Drugs. 2017;77(10):1115-21. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3>.
15. Zhao Y, Wu L, Lu Q, Gao X, Zhu X, Yao X, Li L, Li W, Ding Y, Song Z, Liu L, Dang N, Zhang C, Liu X, Gu J, Wang J, Geng S, Liu Q, Guo Y, Dong L, Su H, Bai L, O'Malley JT, Luo J, Laws E, Mannent L, Ruddy M, Amin N, Bansal A, Ota T, Wang M, Zhang J. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2021;186(4):633-641. <https://doi.org/10.1111/bjd.20690>.
16. Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy. Brain Dev. 2023;45(5):285-292. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.01.007>.
17. U.S. Food and Drug Administration. Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection label. U.S. Department of Health and Human Services. 2013. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021038s021lbl.pdf.
18. Precedex. Bula do medicamento. Pfizer. 2019. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Precedex_Profissional_de_Saude_19.pdf.
19. Gao J, Wang F, Wang X, Zou X, Liu HC, Song X, Chai X, Jiang R, Zhao P, Zhang J, Wang SY, Ma H, Zhao Z, Wang Q, Zhou N, Bai J, Zhang J. Safety and efficacy of a novel dexmedetomidine nasal spray for pre-anesthetic sedation in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Anesthesiol. 2024;24(1). <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02708-1>.
20. U.S. Food and Drug Administration. Durasphere injectable bulking agent. U.S. Department of Health and Human Services. 1999. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980053b.pdf.
21. Zijlstra EE. Precision Medicine in Control of Visceral Leishmaniasis Caused by *L. donovani*. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.707619>.
22. Glucantime. Bula do medicamento. Sanofi, 2011. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/glucantime.pdf>.
23. U.S. Food and Drug Administration. Implementing a Collection Program for Source Plasma Containing Disease Associated and Other Immunoglobulin G (IgG) Antibodies. U.S. Department of Health and Human Services. 2006. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/72196/download>.
24. Sá MFF, Ferreira PHM. A prescrição off label de medicamentos: análise do entendimento do Superior Tribunal de Justiça por ocasião do julgamento dis

- Recursos Especiais nº 1.721.705SP e nº 1.729.566SP. Rev Bras Direito Civ. 2019;21(02). <https://doi.org/10.33242/rbdc.2019.03.008>.
25. Conselho Federal de Medicina. 2018. Código de Ética Médica. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf>.
26. Conselho Federal de Medicina. 2016. Parecer CFM nº 2/16. Disponível em: [https://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016-Prescri%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-de-Medicamentos-Off-Label-e-Resolui%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-CFM-1.982-2012.pdf](https://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016Prescri%C3%A7%C3%A3o-de-Medicamentos-Off-Labelhttps://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016-Prescri%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-de-Medicamentos-Off-Label-e-Resolui%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-CFM-1.982-2012.pdf) e [Resolui%C3%A7%C3%A3o-CFM-1.982-2012.pdf](https://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016-Prescri%C3%A7%C3%A3o-de-Medicamentos-Off-Labelhttps://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016-Prescri%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-de-Medicamentos-Off-Label-e-Resolui%252525C3%252525A7%252525C3%252525A3o-CFM-1.982-2012.pdf).
27. Conselho Regional de Enfermagem da Bahia. (2024). PARECER TÉCNICO Nº 03/2024. Disponível em: <https://www.coren-ba.gov.br/parecer-tecnico-no-03-2024/>.
28. Brasil (caso nacional citado nos documentos complementares) * AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica nº 57/2023: orientações sobre prescrição e uso off label de medicamentos no Brasil. Brasília: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 8 out. 2025.
29. União Europeia / Reino Unido / EUA (contexto comparativo) * BRASIL, Conselho Federal de Medicina. Uso off label de medicamentos: aspectos éticos e regulamentares internacionais e nacionais. Brazilian Journal of Clinical Pharmacy, v. 83, n. 2615, 2023.
30. MAEDA, Hideki; FUKUDA, Yuka; UCHIDA, Marika. Assessment of drugs approved by public knowledge-based applications (Kouchi-shinsei) during the last two decades in Japan. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 110, n. 4, p. 1127-1134, 2021. DOI: 10.1002/cpt.2332.
-