

USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

OFF-LABEL USE OF MEDICINES IN BRAZIL: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Kelvin Câmara¹, Matheus Mônico Lemos¹, Bruna Rossi², Matthaeus de Oliveira Gerdes², Pedro Arthur Coelho Smith³, Ana Livia Amaral Ferreira Finocchio⁴, Bruna Rafaela de Araújo Silva⁵, Esley da Silva Santos⁶

¹Universidade Cesumar, Maringá, Paraná, Brasil.

²Universidade Estácio de Sá, Angra dos Reis, Rio de Janeiro, Brasil.

³Universidade Federal do Espírito Santo, São Mateus, Espírito Santo, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

⁵Centro Universitário Maurício de Nassau, Aracaju, Sergipe, Brasil.

⁶Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, Piauí, Brasil.

Resumo

Introdução: A aplicação off-label de medicamentos é representada pelo uso de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou em uma dosagem/via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar, na literatura científica, o uso off-label de medicamentos no Brasil. **Metodologia:** A pesquisa consistiu em uma revisão integrativa da literatura, realizada no mês de março de 2023, tendo como base periódicos o PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciElo) e Science Direct, para a seleção de estudos relevantes, utilizando na busca os seguintes descritores, da seguinte forma: uso off-label de medicamentos no brasil e prescrição de off-label no brasil. **Resultados:** Foram identificados, inicialmente, 58 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão levando em conta artigos originais de estudos primários, sem corte temporal, disponíveis na íntegra, publicados nas bases de dados e que continham no título ou resumo “Uso off label de medicamentos no Brasil ou prescrição de off-label no Brasil”, seguido dos critérios de exclusão como estudos de revisão narrativa de literatura/revisão tradicional, sistemática e integrativa, artigos duplicados e que não respondem ao objetivo, paralelamente, com a leitura na íntegra destes, foram selecionados 14 artigos. **Conclusão:** Por fim, o uso off-label de medicamentos é prática muito difundida atualmente, nos diversos tratamentos das

comorbidades existentes, seja em níveis de atenção básica, UTI e UTIN, e deve-se levar em consideração o risco e o benefício ao paciente para sua aplicação.

Palavras-chave: Off-Label; Medicamentos No Brasil; Fármacos Sem Prescrição.

Abstract

Introduction: The off-label application of drugs is represented by the use of drugs for an indication, population subgroup or in a dosage/route of administration not approved by the competent regulatory entity. **Objective:** This study aimed to evaluate the off-label use of drugs in Brazil in the scientific literature. **Methodology:** The research consisted of an integrative literature review, carried out in March 2023, based on PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Science Direct journals, for the selection of relevant studies, using the following descriptors in the search, as follows: off-label use of medication in Brazil and off-label prescription in Brazil. **Results:** Initially, 58 articles were identified, and after applying the inclusion criteria, taking into account original articles from primary studies, without temporal cut, available in full, published in the databases and that contained in the title or abstract "Use off-label of medicines in the Brazil or off-label prescription in Brazil", followed by exclusion criteria such as narrative literature review studies/traditional, systematic and integrative review, duplicate articles and articles that do not respond to the objective, in parallel, with the reading of these in full, were selected 14 articles. **Conclusion:** Finally, the off-label use of medications is currently a widespread practice in the various treatments for existing comorbidities, whether at primary care, ICU or NICU levels, and should take into account the risk and benefit to the patient for its application.

Keywords: Off-Label; Drugs in Brazil; Non-Prescription Drugs.

Recebido em: 17-08-2023

Publicado em: 14-07-2025

Autor correspondente

Kelvin Câmara

Endereço: Avenida São Paulo nº 3066, ap. 205, Vila Bosque, CEP: 87005-040, Maringá, PR, Brasil.

Email: kelvincamara@gmail.com

1. Introdução

A aplicação *off-label* (OL) de medicamentos é representada pelo uso de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou em uma dosagem/via de administração não

aprovada pela entidade reguladora competente, cabendo aos médicos os riscos pelas prescrições e pelo bem-estar dos pacientes¹. No Brasil, todo medicamento é catalogado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que adota aprovação para uma ou

diversas situações, as quais passam a constar nas bulas².

A aprovação de um medicamento para uma nova indicação no Brasil pode demorar anos, exigindo uma média de 13 anos, ensaios clínicos e recursos financeiros¹. Como exemplo, o tratamento com aspirina para síndromes coronárias agudas só foi aprovado após diversas validações científicas que comprovaram seu benefício³. Um dos motivos para o uso *off-label* de medicamentos ocorre quando a empresa farmacêutica responsável pelo registro não solicita a anexação de uma nova indicação ao órgão regulador, seja por estratégia de marketing ou pela ausência de experimentos clínicos conduzidos sob os padrões exigidos⁴.

As prescrições *off-label* são frequentes em protocolos pediátricos. De acordo com Gonçalves e Heineck⁵, os anti-histamínicos foram os fármacos mais prescritos para usos não aprovados (por exemplo, a loratadina foi prescrita em 85,3% dos casos, inclusive em superdosagens). Conforme observado, a prescrição desses medicamentos foi realizada para lactentes de 0 a 2 anos, público para o qual seu uso não é recomendado. Assim, a administração de anti-histamínicos orais não deve ser empregada para o tratamento de rinites em lactentes devido aos seus efeitos colaterais⁶. Além disso, alguns fármacos podem ocasionar uma resposta paradoxal – caracterizada por agitação, alucinações, confusão e convulsões, que podem evoluir para coma – mesmo quando empregados com o intuito de obter efeitos sedativos em crianças⁷.

Sabe-se também que o Estado tem a responsabilidade de disponibilizar tratamentos terapêuticos que estejam cientificamente validados e aprovados

pelas autoridades sanitárias, sempre que necessário⁸. O uso *off-label* de medicamentos tem sido observado em solicitações judiciais, e, em uma análise de 1.981 notas, 212 foram requeridas para uso em patologia diversa da recomendada na bula, sugerindo uma prática rotineira em contextos de escassez de medicamentos para certas condições⁹.

Caso ocorram reações adversas ou interações medicamentosas, o médico poderá ser responsabilizado, cabendo-lhe justificar clinicamente a decisão pela prescrição *off-label*, considerada a mais favorável para o paciente⁴. A jurisprudência brasileira tem reconhecido, inclusive, a possibilidade de indenização pela ausência de chance de cura ou sobrevida, reconhecendo que o paciente pode não ter sido informado de alternativas terapêuticas mais eficazes^{10 11}.

Adicionalmente, a discussão sobre os impactos sociais e éticos do uso *off-label* – tais como a vulnerabilidade dos grupos pediátricos e os dilemas éticos relacionados à autonomia do paciente – será aprofundada nas seções subsequentes.

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o uso *off-label* de medicamentos no Brasil, abordando o conceito, os fatores que levam à aprovação de um medicamento para outras indicações, as causas do uso *off-label*, exemplos de medicamentos utilizados, os efeitos colaterais e reações adversas, e a relevância de se empregar terapias fora das bulas como uma alternativa de redirecionamento terapêutico, considerando a eficácia e agilidade na busca por novas opções.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, pois essa abordagem permite a síntese e análise de resultados de estudos primários e secundários de forma ampla e abrangente, está estruturada em cinco etapas: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação da revisão^{12 13}.

A revisão foi realizada em março de 2023. A pesquisa foi orientada pela pergunta: "Quais os principais medicamentos recomendados para uso *off-label* no Brasil e para quais doenças?". Foram selecionados artigos publicados nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciElo) e Science Direct, utilizando os descritores: "USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL" e "PRESCRIÇÃO DE OFF-LABEL NO BRASIL".

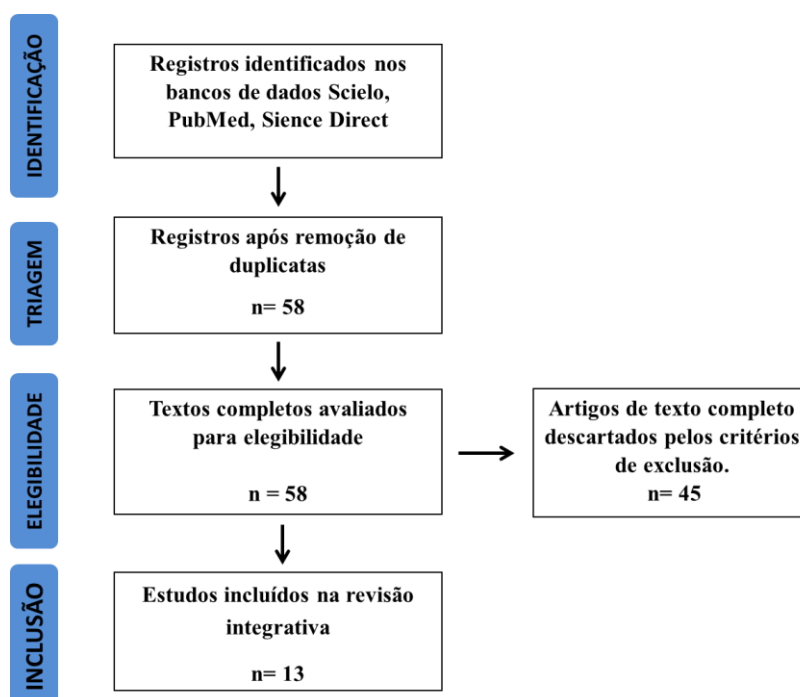
Foram estabelecidos os seguintes

critérios:

- **Inclusão:** Artigos originais de estudos primários, sem corte temporal, disponíveis na íntegra e publicados em português ou inglês, que contivessem, no título ou resumo, os termos indicados.
- **Exclusão:** Estudos que não abordavam diretamente o uso *off-label* no Brasil, revisões narrativas, sistemáticas e integrativas, artigos duplicados e estudos que não continham informações suficientes para responder à pergunta de pesquisa.

Após a busca, foram identificados 58 artigos, dos quais 14 foram selecionados, mediante leitura integral e aplicação dos critérios, para a construção dos resultados e discussão (vide FIGURA 01).

FIGURA 01 - Fluxograma da seleção dos estudos primários.



Fonte: Autoria própria, 2023.

3. Resultados

Os resultados foram organizados em duas tabelas:

- **Tabela 01:** Caracterização dos artigos (título, autor, ano, medicamento, doença e conduta terapêutica).
- **Tabela 02:** Análise de conteúdo dos artigos (objetivos e conclusões).

Dessa forma, a Tabela 01 apresenta 1 artigo na Anales de Pediatria, 2 na Revista Paulista de Pediatria, 1 na Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 1 na Revista Brasileira de Epidemiologia, 1 no Jornal de Pediatria, 2 no Cadernos de Saúde Pública, 2 na Ciência & Saúde Coletiva, 1 na Revista Interface, 1 na Revista Einstein (São Paulo), e, por fim, 1 na Revista *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

Os treze artigos selecionados estão compreendidos entre os anos de 2009 a 2023, obtendo maior concentração do número de artigos publicados no ano de 2021 (30,77 %), seguido dos anos de 2020 (23,08 %), 2022 (15,39 %), e, por fim, os demais anos de 2009, 2016, 2019 e 2023 (7,69 %) cada.

Na análise dos resultados, observou-se que a principal utilização dos medicamentos *off-label* ocorreu em função de desvios na faixa etária, na modificação da dose e na posologia. Ademais, os dados indicam que há uma maior prevalência de prescrições *off-label*, no período de 2020 a 2022, com destaque para classes como antimicrobianos, psicotrópicos e analgésicos.

4. Discussão

Os resultados evidenciam que, conforme os estudos de Costa¹⁴, Koszma¹⁵, Vieira¹⁶ e Chaves¹⁷, a classe terapêutica mais prescrita no uso *off-label* foram os anti-infecciosos sistêmicos – exemplificados por meropenem e polimixina B na UTI (adultos) e gentamicina, ampicilina e fluconazol na UTIN (neonatal). Outros medicamentos com ações sobre os sistemas nervoso, gastrointestinal, cardiovascular e respiratório também foram destacados, embora em menor número os medicamentos hormonais e anti-inflamatórios.

Na UTIN, os desvios quanto às indicações terapêuticas, doses, idade, formas de dosagens e frequência de administração – além das diferenças entre as autorizações da ANVISA e da FDA – justificam a classificação de uso *off-label*. Em contraste, na UTI, destaca-se o uso de soluções mais concentradas ou diferentes em dose, via e tempo de administração em relação ao recomendado pela bula.

A dificuldade em se obter estudos direcionados à população neonatal (menos de 3% dos ensaios clínicos registrados mundialmente) reforça a escassez de evidências que sustentem o uso *off-label* nessa faixa etária, o que gera contraindicações e eleva os riscos de reações adversas, sobretudo em pacientes com condições cardíacas ou em uso concomitante de outros fármacos^{20 21}.

Tabela 1: Caracterização dos artigos. 2023 (N=14).

Nº	TÍTULO E AUTOR	AUTOR/ ANO	MEDICAMENTO	DOENÇA	CONDUTA TERAPÊUTICA
1	Evaluación comparativa de la prescripción <i>off-label</i> y <i>unlicensed</i> de fármacos en cuidados intensivos neonatales: Guías de la FDA versus guías brasileñas	COSTA et al., 2020.	Anfotericina B, milrinona, penicilina G, cefalotina, dobutamina, furosemida, paracetamol e beclometasona.	Infecções bacterianas, insuficiência cardíaca, edema, inflamação e quadros de alergia respiratória.	Utilização em faixa etária não recomendada, modificação da frequência e/ou volume de dose ou via de administração.
2	Uso De Medicamentos <i>Off-Label</i> Em Unidade De Terapia Intensiva Neonatal.	KOSZ et al., 2021	Antimicrobianos (ampicilina, fentanil, metronidazol, cefepime, amicacina, oxacilina e vancomicina) e opióide (fentanil).	Indicação: Infecção bacteriana, analgesia. Uso <i>off-label</i>: Complicações associadas ao nascimento prematuro e doenças respiratórias.	A utilização de fármacos que não apresentam em bula dosagem segura para utilização em RN.
3	Prescrição de medicamentos <i>off-label</i> e sem licença para prematuros de unidade de	VIEIRA et al., 2021.	Anti-infecciosos de uso sistêmico (gentamicina, ampicilina e	Infecções bacterianas.	Utilização em faixa etária inferior à preconizada por bula, reajuste de doses conforme o peso e aumento

	terapia intensiva neonatal.		amicacina).		no intervalo de janela terapêutica.
4	<i>Off-label</i> use of drugs by age in Brazilian children: a population study	DIEL et al., 2020	Amoxicilina, nimesulida e a combinação de fenilefrina com bronfeniramina.	Diabetes, doenças pulmonares crônicas e outras doenças que perduram por mais de seis meses.	Utilização dos fármacos em faixa etária inferior à preconizada por bula.
5	Frequency of prescriptions of <i>off-label</i> drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil.	GONÇALVES., 2016.	Antialérgico (loratadina), broncodilatador (salbutamol spray oral e fenoterol) e antigases (dimeticona).	Asma alérgica, doenças respiratórias (loratadina salbutamol e fenoterol) e desconforto intestinal causado por gases (dimeticona).	Utilização dos fármacos em dose (superdosagem ou subdosagem), idade e frequência de administração diferentes das preconizadas em bula.
6	Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil	COSTA; REY; COELHO, 2009	Antimicrobianos de uso sistêmico (azitromicina e ciprofloxacino), antiepilépticos (fenitoína e fenobarbital), antiasmáticos e analgésicos (diclofenaco e	Infecções bacterianas, epilepsia e convulsão, asma e dor.	Utilização dos fármacos em faixa etária e peso distintas das preconizadas em bula.

			dipirona).		
7	Sales of "COVID kit" drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency.	HENTSCHKE-LOES et al., 2022	Antimicrobiano (azitromicina), antimalárico (hidroxicloroquina) e antiparasitário (ivermectina).	Indicação: Infecção bacteriana (azitromicina), lúpus, doenças reumáticas, artrite, doenças fotossensíveis (hidroxicloroquina) e parasitoses (ivermectina) Uso off-label: COVID-19.	Prescrição como tratamento/profilaxia de sintomas da COVID-19.
8	Controle e utilização da talidomida: adequados à ampliação do uso e mitigação do risco de teratogenicidade no Brasil?	CAMPOS et al., 2021	Talidomida.	Indicação: Eritema nodoso hansênico. Uso off-label: Doença de Behçet, Estomatite, Líquen, Prurigo Nodular E Doenças Pulmonares.	Indicações terapêuticas para patologias diferentes daquelas aprovadas pela RDC 11/2011.
9	Percepções e uso do metilfenidato entre universitários da área da Saúde em Ceilândia, DF, Brasil.	MEINERS et al., 2022	Metilfenidato.	Indicação: TDAH e Narcolepsia. Uso off-label: Neuroaprimoramento.	É utilizado de forma indiscriminada por parte de estudantes que buscam por aumento no rendimento acadêmico, por meio de um possível mecanismo de elevação da concentração.

10	Prevalência e fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários.	CÂNDIDO et al., 2020	Metilfenidato.	Indicação: TDAH e Narcolepsia. Utilização Uso <i>off-label</i>: Fins recreativos e neuroaprimoramento.	Estudantes realizam a automedicação, com finalidade recreativa ou busca de neuroaprimoramento.
11	Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos para tratamento em segunda linha do edema macular diabético no SUS sob a perspectiva da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Brasil.	IZIDORO, et al., 2019	Ranibizumabe, aflibercepte e bevacizumabe	Indicação: Degeneração macular neovascular (ranibizumabe), câncer colorretal metastático (aflibercepte e bevacizumabe) Uso <i>off-label</i>: Edema macular diabético.	Avaliação do custo da inclusão de segunda linha terapêutica para tratamento de edema macular diabético com terapia antiangiogênica.
12	<i>Off-label</i> drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital	CHAVES et al., 2022	Meropenem, polimixina B e norepinefrina	Infecções bacterianas e cardiopatias.	Aumento de dosagem dos anti-infecciosos, sem realizar ajuste renal e uso de soluções mais concentradas para diluição de norepinefrina, para evitar sobrecarga hídrica.

13	Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância	PANDE; AMARANTE; BAPTISTA, 2020	Psicotrópicos (metilfenidato, carbamazepina, risperidona).	Transtornos mentais e comportamentais.	Utilização dos fármacos em faixa etária, peso dose, frequência, via de administração e apresentação distintas das preconizadas em bula.
----	---	--	--	--	---

Fonte: Autoria própria, 2023.

Tabela 2: Análise de conteúdo dos artigos. 2023 (N=14).

Nº	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
1	Determinar a frequência de prescrição de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciado em uma amostra de pacientes em terapia intensiva neonatal de acordo com os critérios estabelecidos pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, analisando as diferenças nos resultados obtidos com os critérios de cada agência.	A prescrição de medicamentos OL e UL é frequente nos cuidados intensivos neonatais aplicando-se os critérios de ambas as agências, embora a FDA tenha estabelecido critérios mais detalhados quanto às idades e indicações para as quais a prescrição é autorizada.
2	Analisar o uso de medicamentos <i>off-label</i> , segundo a agência reguladora nacional, em unidade de terapia intensiva neonatal de uma maternidade de alto risco em Aracaju.	Quase todos os RN internados, principalmente os prematuros, foram expostos a pelo menos um medicamento OL, de acordo com a agência reguladora nacional e internacional, durante a internação. Entretanto, isso não teve relação com a frequência de complicações nem de óbitos neonatais.

3	Avaliar o uso de medicamentos <i>off-label</i> e sem licença em recém-nascidos prematuros hospitalizados em unidade de terapia intensiva neonatal.	A prevalência de neonatos expostos a medicamentos <i>off-label</i> ou sem licença durante a internação hospitalar foi elevada e associou-se com os prematuros mais imaturos, com pesos menores, escores de Apgar no quinto minuto mais baixos, que receberam reanimação neonatal e evoluíram para o óbito. Os antibióticos e a cafeína foram, respectivamente, os medicamentos <i>off-label</i> e sem licença mais utilizados.
4	Quantificar o predomínio do uso de fármacos <i>off-label</i> de acordo com a faixa-etária infantil de 0-12 anos no Brasil.	A prescrição de fármacos <i>off-label</i> é comum no Brasil para o público infantil, principalmente para crianças menores de 2 anos de idade.
5	Avaliar a incidência de prescrições de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados para crianças na atenção primária numa cidade de médio porte no Rio Grande do Sul, Brasil.	Não foi verificada prescrição de medicamentos não licenciados para a população pediátrica nas duas unidades avaliadas, em contrapartida a prescrição <i>off label</i> é frequente nelas.
6	Detectar medicamentos no Brasil de difícil administração na população infantil.	A escassez de medicamentos produzidos para aplicação pediátrica envolve muitos produtos clinicamente importantes. Existem formulações e dosagens vendidas em outros países, porém não estão em circulação no Brasil sem nenhuma justificativa razoável.
7	Determinar se a comercialização dos medicamentos componentes do "Kit-COVID" (azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina) possuem ligação com o aumento de reações	Existe correlação entre o aumento do desenvolvimento de reações adversas com o uso aumentando e indiscriminado do "Kit-COVID" durante a pandemia.

	adversas após o início da pandemia da COVID-19.	
8	Identificar e descrever os sistemas de controle da talidomida nas unidades federativas brasileiras e caracterizar a utilização em Minas Gerais, inclusive, <i>off-label</i> , tendo em vista seu potencial teratogênico.	A vigilância da talidomida é um grande desafio em saúde pública, não obstante toda a trágica história. Logo, é necessário fiscalização do funcionamento da estrutura existente para mitigar eventos adversos, sobretudo a teratogenicidade, e melhorar a qualidade do cuidado.
9	Este estudo propôs-se a conhecer a percepção e a prevalência de uso de metilfenidato entre estudantes de cursos de Saúde do campus Ceilândia da Universidade de Brasília (UnB).	O estudo contribui para retratar as características e motivações do uso de medicamentos psicoativos entre universitários da saúde em instituição pública, ampliando a percepção acerca do tema.
10	Estimar a prevalência e os fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento entre estudantes universitários.	A prevalência de uso do metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico é considerável dentro de uma perspectiva de saúde pública, devendo ser compreendida e abordada como tal, seja na produção de novos conhecimentos, seja no estabelecimento de políticas de controle do problema. As evidências destacadas retratam a realidade desse consumo no meio universitário e aprofundam a discussão do problema, colaborando para a construção de políticas públicas que possam solucioná-lo.

11	Examinar as implicações financeiras da implementação de uma segunda linha de tratamento com terapia antiangiogênica de aplicação intravítrea para tratamento do edema macular diabético no Sistema Único de Saúde, analisando sua executabilidade em relação ao orçamento estadual de Minas Gerais.	A implantação de segunda linha para tratamento do edema macular diabético é executável dentro do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais, porém se faz necessário uma gestão que a priorize.
12	Determinar a prevalência e descrever os fatores associados ao uso <i>off-label</i> de medicamentos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) adulto de um hospital brasileiro.	O estudo apontou que não havia nenhuma associação entre o uso <i>off-label</i> de medicamentos e escores de gravidade, enquanto o uso <i>off-label</i> de drogas teve um efeito inverso correlacionado com o uso de PIM, tendo volume de diluente, indicação terapêutica e sondas enterais para administração de medicamentos, como principais motivos para o uso <i>off-label</i> de medicamentos.
13	Abordar e discutir prescrição e administração de psicofármacos em menores de seis anos.	Existem evidências de um aumento importante de crianças diagnosticadas e tratadas com psicofarmacologia dentro e fora do território brasileiro. No entanto, a prescrição e uso de psicotrópicos na população pediátrica é pouco pesquisada no Brasil, o que gera por consequência um desconhecimento de sua eficácia e segurança, principalmente na primeira infância.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Em crianças hospitalizadas, especialmente as com menos de 2 anos, a prática *off-label* é frequente, com predominância na utilização de fármacos como amoxicilina, nimesulida, bronfeniramina e fenilefrina. A falta de estudos específicos nessa população leva a adaptações de dose – por exemplo, a manipulação de comprimidos ou a diluição de líquidos – aumentando o risco de subdose ou sobredose⁴.

Nas unidades básicas de saúde, os registros apontam maior incidência de prescrição *off-label* relacionada à dose e idade, destacando-se o uso de analgésicos, antitérmicos, e, em menor proporção, medicamentos para doenças pulmonares e anti-histamínicos (com a loratadina como principal representante). Ainda, a prescrição de psicofármacos, como o metilfenidato, tem sido observada entre estudantes universitários para fins de neuroaprimoramento, apesar dos riscos adversos relatados, incluindo taquicardia, alucinações e distúrbios do sono^{26–29}.

Durante a pandemia, o uso *off-label* do “kit-COVID” (azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina) foi amplamente disseminado, embora o CONITEC não recomende sua utilização, evidenciando os riscos das reações adversas e do desequilíbrio risco-benefício na prática clínica^{20 31 32}.

Por fim, a análise orçamentária entre inibidores dos receptores de VEGF (ranibizumabe, aflibercepte e bevacizumabe) para o tratamento de edema macular diabético no SUS revelou que, sob uma estratégia de investimento de 5 anos, o bevacizumabe apresenta custo consideravelmente inferior, mesmo não estando aprovado formalmente pelos órgãos competentes^{33 34}.

Adicionalmente, ampliou-se a discussão dos aspectos éticos e legais do uso *off-label*, enfatizando a necessidade de políticas que orientem a prática médica, minimizando riscos e protegendo os pacientes. Também foram destacados os desafios sociais decorrentes da carência de estudos específicos, principalmente na população pediátrica, e a importância de uma fiscalização rigorosa para garantir a segurança dos tratamentos.

5. Conclusões

Os achados desta revisão demonstram que o uso *off-label* de medicamentos é uma prática disseminada em diversas áreas da saúde – desde a atenção básica até as unidades de terapia intensiva – envolvendo crianças, adultos e idosos. Muitos desses usos baseiam-se na experiência clínica acumulada, considerando o dilema ético do risco versus benefício.

Destaca-se que, na UTI e UTIN, os anti-infecciosos sistêmicos são os mais prescritos *off-label*, seguidos por medicamentos que atuam no sistema nervoso, gastrointestinal, cardiovascular e respiratório. Na atenção básica, prevalecem os antitérmicos, analgésicos, medicamentos para doenças respiratórias, anti-histamínicos e antibióticos.

Contudo, a revisão identificou lacunas importantes na literatura, como a escassez de estudos que comprovem a eficiência, efetividade e segurança do uso *off-label*, o que pode resultar em prejuízos para os pacientes. Assim, conclui-se que há necessidade urgente de estudos adicionais que promovam uma prática *off-label* mais segura, fundamentada em evidências científicas, e que incentivem a regularização e o uso

racional dos medicamentos.

6. Declaração de conflito de interesses

Os autores afirmam que não há nenhum de conflito de interesse no desenvolvimento e escrita deste trabalho.

7. Referências

1. CARDOSO, L. A. G. **Uso Off label de Medicamentos**. 2014. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde e Escola Superior de Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.
2. ANVISA. **Nota de esclarecimento sobre a ivermectina**. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina>. Acesso em 10 de Março de 2023.
3. O'MALLEY, P. G. **What does off-label prescribing really mean?** Archives of internal medicine, v. 172, n. 10, p. 759-760, 2012.
4. SILVEIRA, M. C. **O uso off label de medicamentos no Brasil**. 2019. Tese (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/39683/2/ve_Marilusa_Cunha_ENSP_2019. Acesso em: 09/03/23.
5. GONÇALVES, M. G, HEINECK, I. **Frequency of precriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil**. Revista Paulista de Pediatria, v. 34, p. 11-17, 2016.
6. BROŽEK, J. L.; BOUSQUET, J.; AGACHE, I.; AGARWAL, A.; BACHERT, C.; BOSNIC-ANTICEVICH, S.; et al. **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision**. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 140, n. 4, p. 950-958, 2017.
7. PASTORINO, A. C. **Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração**. Rev bras alerg imunopatol, v. 33, n. 3, p. 88-92, 2010.
8. RAMOS, Karina Alves; FERREIRA, Anísia da Soledade Dias. **Análise da demanda de medicamentos para uso off label por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**. Revista de Direito Sanitário, v. 14, n. 1, p. 98-121, 2013.
9. GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J. R.; GRAUDINS, L. V.; WARD, R. L.; CAMPBELL, T. J. **Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness**. Medical Journal of Australia, v. 185, n. 10, p. 544-548, 2006.
10. JOSÉ, J. **Responsabilidade civil dos médicos: um estudo quanto à possibilidade de sua aplicação no uso off label de medicamentos em quadros leves de doenças**. TCC (Graduação em Direito) – Universidade do Sul de Santa Catarina. Florianópolis, p. 81. 2021.
11. THEODORO JÚNIOR, H. **O erro médico e a responsabilidade civil: Parte 2**. Gen Jurídico, 2020. Disponível em: http://genjuridico.com.br/2020/01/13/dano-reparavel-erromedico/#_ftnref9. Acesso em: 09/03/23.
12. BATISTA, L. S.; KUMADA, K. M. O. **Vista da Análise metodológica sobre as**

diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Revista brasileira de iniciação científica*, v. 8, p. e021029-e021029, 2021.

13. LOPES, J. C. J.; MACIEL, W. R. E.; CASAGRANDE, Y. G. CHECK-LIST DOS ELEMENTOS CONSTITUINTES DOS DELINEAMENTOS DAS PESQUISAS CIENTÍFICAS. *Desafio Online*, v. 10, n. 1, 20 dez. 2021.

14. COSTA, H. T. M. L.; FLORENCIO, A. P.; BEZERRA, P. K. do V.; CAVALCANTI, J. E. C.; COSTA, T. X.; FERNANDES, F. E. M.; et al. **Evaluación comparativa de la prescripción off-label y unlicensed de fármacos en cuidados intensivos neonatales: Guías de la FDA versus guías brasileñas.** In: *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2021. p. 153-160.

15. KOSZMA, E. I. A.; BISPO, A. J. B.; SANTANA, I. A. de O.; SANTOS, C. N. O. D. B. dos. **Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal.** *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, 2021.

16. VIEIRA, V. C.; COSTA, R. S.; LIMA, R. C. G.; QUEIROZ, D. B.; MEDEIROS, D. S. de. **Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, p. 266-275, 2021.

17. CHAVES, E. F.; NETO, J. M. de A.; MOREIRA, L. M. P.; MEDEIROS, P. H. Q. S. de; FIRMINO, P. A. M.; ABREU, G. A. de; et al. **Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 58, 2023.

18. ALLEGAERT, K. **Better medicines for neonates: Improving medicine development, testing, and prescribing.** *Early Human Development*, v. 114, p. 22-

25, 2017.

19. CASAÑ, V. A.; ESCRIBANO, B. C.; GARRIDO-CORRO, B.; MURIE, P. D. la C.; ÁLVAREZ, J. B.; NIETO, A. D. la R. **Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit.** *Farmacia Hospitalaria*, v. 41, n. 3, p. 371-381, 2017.

20. SMITHBURGER, P. L.; BUCKLEY, M. S.; CULVER, M. A.; SOKOL, S.; LAT, I.; HANDLER, S. M.; et al. **A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical intensive care units.** *Critical care medicine*, v. 43, n. 8, p. 1612, 2015.

21. SOUSA, I. A.; LUZ, V. S.; ARAUJO, J. L. **Reações adversas e interações medicamentosas em fármacos usados na cardiologia.** *Revista de Casos e Consultoria*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. e30943, 2023.

22. DIEL, J. A. C.; HEINECK, I.; SANTOS, D. B. dos; PIZZOL, T. da S. D. **Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, 2020.

23. OLIVEIRA, A. P.; COELHO, S. M. F.; OLIVEIRA, A. E. B. de; FILHO, E. A. da S.; SANTOS, A. R. A. dos; SOUSA, Y. A. S.; et al. **Pneumonia associada a ventilação mecânica nas Unidades de Terapia Intensiva: fatores que influenciam em seu desenvolvimento e os meios de prevenção.** *Revista de Casos e Consultoria*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. e30514, 2022.

24. COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. **Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil.** *Jornal de pediatria*, v. 85, p. 229-235, 2009.

25. PANDE, M. N. R.; AMARANTE, P. D. C.; BAPTISTA, T. W. F. **Este ilustre desconhecido: considerações sobre a**

prescrição de psicofármacos na primeira infância. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2305-2314, 2020.

26. CÂNDIDO, R. C. F.; PERINI, E.; PÁDUA, C. M. de; JUNQUEIRA, D. R. **Prevalência e fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários.** *Einstein (São Paulo)*, v. 18, 2019.

27. SORGI, R. M.; AZEVEDO, L. A.; MAINARDES, S. C. C. **Abuso de metilfenidato entre os estudantes universitários de Maringá - PR.** *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 21376-21392, 26 out. 2022.

28. CARNEIRO, N. B. R.; GOMES, D. A. dos S.; BORGES, L. L. **Perfil de uso de metilfenidato e correlatos entre estudantes de medicina.** *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 2, p. e5419, 2 fev. 2021.

29. MEINERS, M. M. M. A.; BARBOSA, B. A. dos S.; SANTANA, M. G. L.; GERLACK, L. F.; GALATO, D. **Percepções e uso do metilfenidato entre universitários da área da Saúde em Ceilândia, DF, Brasil.** *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, v. 26, 2022.

30. HENTSCHKE-LOPES, M.; BOTTON, M. R.; BORGES, P.; FREITAS, M.; MANCUSO, A. C. B.; MATTE, U. **Sales of "COVID kit" drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency.** *Cadernos de saúde pública*, v. 38, p. e00001022, 2022.

31. Apsen Farmacêutica. **Posicionamento. Informações sobre hidroxycloquina.** https://www.apsen.com.br/na_midia/posicionamento-informacoes-sobre-hidroxycloquina/. Acesso em 10 de Março de 2023.

32. EMS Pharma. **Esclarecimentos sobre**

o uso da hidroxycloquina.

<https://www.ems.com.br/esclarecimentos-sobre-o-uso-da-hidroxycloquina-release,1082.html>. Acesso em 10 de Março de 2023.

33. IZIDORO, J. B.; PIAZZA, T.; ANDRADE, E. I. G.; ALVARES-TEODORO, J. **Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos para tratamento em segunda linha do edema macular diabético no SUS sob a perspectiva da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, p. e00145518, 2019.

34. MARTIN, D. F.; MAGUIRE, M. G.; FINE, S. L.; YING, G.; JAFFE, G. J.; GRUNWALD, J. E.; et al. **Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.** *Ophthalmology*, v. 127, n. 4, p. S135-S145, 2020.