

O uso *off-label* de antimicrobianos na pediatria

Or off-label use of antimicrobials in pediatrics

El uso no autorizado de antimicrobianos en pediatria

Recebido: 12/05/2021 | Revisado: 04/06/2021 | Aceito: 18/06/2021 | Publicado: 24/06/2021

Camila Cristina da Silva Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1268-9354>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: camilacristinasilva@hotmail.com.br

Ester Carvalho de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9791-448X>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: esterlonepaiiva@gmail.com

Maria Samara da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6987-1224>

Instituição Aprimore, Brasil

E-mail: mariasamara2v@gmail.com

Matheus Henrique Pereira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-1571>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: matheus.alves60.mh@gmail.com

João Felipe Tinto Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-6673>

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil.

E-mail: felipetinto99@gmail.com

Allan Bruno Alves de Sousa Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6412-7164>

Faculdade de Educação São Francisco, Brasil

E-mail: abass@faesf.com.br

Ana Caroline Escórcio de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0962-0911>

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: caroline_escorcio@hotmail.com

Joice Mara Ferreira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3231-750X>

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: joicinha2.2kinha@gmail.com

Cleiciane Remigio Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8823-2102>

Centro universitário Estácio de Sergipe, Brasil

E-mail: enfacleicianeremigionunes2019@hotmail.com

Milton de Castro Fontes Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3186-4843>

Instituto de Ensino Superior Multiplo, Brasil

E-mail: juniorcastro09@hotmail.com

Leonilson Neri dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0739-2265>

Centro Universitário do Piauí, Brasil

E-mail: leonyllson18@hotmail.com

Emanuelle Singlindi Nascimento Falcão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-7479>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: emanuellenascimento10@hotmail.com

Rawenna Machado Dias de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3175-8717>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: rawenna_123@hotmail.com

Thaina Safira Souza da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4147-4160>

Uninassau Parnaíba, Brasil

E-mail: thainasafiraphb@hotmail.com

Bárbara Pereira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0590-2228>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: barbaraenfgomes@gmail.com

Lívia Gabriela da Luz Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8140-3570>

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: enf.liviacarvalho@gmail.com

João Claudio Leite Pierote

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7803-1726>

Email: isamaraejoaoclaudio@hotmail.com

Resumo

Investigar, por meio de uma revisão integrativa acerca do uso *off-label* de antimicrobianos na pediatria. O levantamento dos dados foi consolidado através da busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de artigos indexados nas bases de dados MEDLINE, LILACS e IBECs baseando-se na questão norteadora: “quais motivos e contextos levam a escolha do uso off label de antimicrobianos dentro da pediatria?” Para tanto, utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Off-Label Use, Anti-Bacterial Agents, Pediatrics em língua inglesa e portuguesa. Como inclusão adotou-se publicações de 2012-2019 estudos transversais retrospectivos, observacionais, comparativos e revisão de ensaios clínicos. Foram exclusas publicações incompletas e fugissem da temática. A aplicação dos descritores conduziu a 18 artigos, que após a leitura de títulos, resumos e aplicação dos critérios de exclusão e inclusão reduziram-se a uma amostra final de 6 trabalhos a serem interpretados para extrair as informações mais relevantes sobre o tema. A análise dos estudos permitiu evidenciar que grande parte dos medicamentos prescritos para crianças e neonatos carecem de rotulagem sobre segurança, eficácia e dosagem para tal público. Isso decorre da dificuldade para realização de ensaios farmacológicos infantis, uma vez que as rápidas mudanças fisiológicas dificultam a determinação de uma dosagem apropriada e coexistem ainda muitos desafios éticos para condução dos estudos. Portanto, com o presente trabalho foi possível evidenciar o amplo uso *off-label* de medicamentos antimicrobianos dentro da pediatria, uma vez que

são escassos os ensaios clínicos de fármacos para essa faixa etária sendo necessária a adaptação para a aplicabilidade dentro do ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Uso Off-Label; Antibacterianos; Pediatria.

Abstract

To investigate, through an integrative review about the off-label use of antimicrobials in pediatrics. The data survey was consolidated by searching the Virtual Health Library (VHL) for articles indexed in the MEDLINE, LILACS and IBECS databases based on the guiding question: “which reasons and contexts lead to the choice of using off-label antimicrobials? within pediatrics? ” For that, the Health Sciences Descriptors (DeCS) were used: Off-Label Use, Anti-Bacterial Agents, Pediatrics in English and Portuguese. As an inclusion, we adopted publications from 2012-2019 cross-sectional, retrospective, observational, comparative studies and review of clinical trials. Incomplete publications were excluded and they escaped the theme. The application of the descriptors led to 18 articles, which after reading the titles, abstracts and applying the exclusion and inclusion criteria were reduced to a final sample of 6 works to be interpreted to extract the most relevant information on the topic. The analysis of the studies showed that most of the drugs prescribed for children and neonates lack labeling on safety, efficacy and dosage for such public. This stems from the difficulty in carrying out children's pharmacological tests, since the rapid physiological changes make it difficult to determine an appropriate dosage and there are still many ethical challenges for conducting the studies. Therefore, with the present study, it was possible to evidence the wide off-label use of antimicrobial drugs within pediatrics, since clinical trials of drugs for this age group are scarce and adaptation for applicability within the hospital environment is necessary.

Keywords: Off-Label use; Antibacterials; Pediatrics.

Resumen

Investigar, a través de una revisión integradora sobre el uso off-label de antimicrobianos en pediatría. La encuesta de datos se consolidó mediante la búsqueda en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de artículos indexados en las bases de datos MEDLINE, LILACS e IBECS con base en la pregunta guía: “¿Qué razones y contextos conducen a la elección de utilizar antimicrobianos no aprobados? ¿Dentro de la pediatría? ” Para eso, se

utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): Uso Off-Label, Agentes Antibacterianos, Pediatría en Inglés y Portugués. Como inclusión, adoptamos publicaciones de 2012-2019 estudios transversales, retrospectivos, observacionales, comparativos y revisión de ensayos clínicos. Se excluyeron las publicaciones incompletas y se escapó del tema. La aplicación de los descriptores dio lugar a 18 artículos, que luego de leer los títulos, resúmenes y aplicar los criterios de exclusión e inclusión se redujeron a una muestra final de 6 trabajos para ser interpretados para extraer la información más relevante sobre el tema. El análisis de los estudios mostró que la mayoría de los medicamentos recetados para niños y recién nacidos carecen de etiquetas sobre seguridad, eficacia y dosis para ese público. Esto se debe a la dificultad para realizar las pruebas farmacológicas en niños, ya que los rápidos cambios fisiológicos dificultan la determinación de una dosis adecuada y aún existen muchos desafíos éticos para realizar los estudios. Por tanto, con el presente estudio se pudo evidenciar el amplio uso off-label de fármacos antimicrobianos en pediatría, ya que los ensayos clínicos de fármacos para este grupo de edad son escasos y es necesaria la adaptación para su aplicabilidad dentro del ámbito hospitalario.

Palabras clave: Uso no indicado en la etiqueta; Antibacterianos; Pediatría.

Introdução

O termo *off label* se refere a medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula ou compêndios oficiais, relativamente a dose, indicação, faixa etária, intervalo de administração ou forma de administração. Este tipo de prescrição não é necessariamente incorreta e está contemplado em vários protocolos pediátricos, pois a qualidade da terapia medicamentosa não está relacionada apenas status de licenciamento do medicamento. Entretanto, existem vários fatores clínicos, éticos e de segurança que deveriam ser considerados para auxiliar a prescrição *off label* (GONÇALVES & HEINECK, 2015).

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. O uso off-label e não licenciado é uma prática generalizada, crescente e

internacional que preocupa profissionais de saúde e pacientes por causa da falta de segurança, expondo crianças a alguns riscos. (DIEL et al., 2020).

Frente ao exposto, tem-se como objetivo do presente artigo investigar o contexto que leva a escolha de uma terapia medicamentosa não licenciada dentro da clínica pediátrica utilizando a metodologia referente a uma revisão integrativa da literatura.

Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa, que possibilita sumarizar as pesquisas publicadas e obter conclusões a partir de uma pergunta norteadora. Por sua vez, a revisão integrativa da literatura traz uma abordagem metodológica mais ampla dentre as revisões, visto que permite a utilização de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão mais completa do fenômeno analisado (TEIXEIRA *et al.*, 2013). A consolidação de uma revisão integrativa exige os mesmos padrões de rigor, clareza e replicação utilizada nos estudos primários (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este estudo foi operacionalizado por meio de seis etapas, as quais estão estreitamente interligadas: 1) elaboração da pergunta norteadora, 2) busca na literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Na formulação do problema, adaptou-se a estratégia PICO, apresentando a seguinte questão norteadora: *quais motivos e contextos levam a escolha do uso off label de antimicrobianos dentro da pediatria?*

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), utilizando-se a combinação de descritores controlados, aqueles estruturados e organizados para facilitar o acesso à informação, cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “**Off-Label Use**” AND “**Anti-Bacterial Agents**” AND “**Pediatrics**” em língua inglesa.

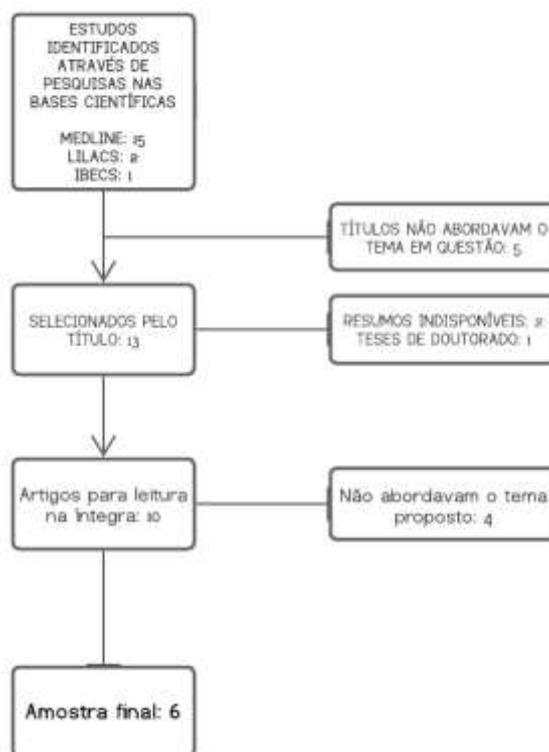
Foram incluídos estudos dos anos de 2012-2019, estudos transversais retrospectivos, observacionais, comparativos e revisão de ensaios clínicos. Exclui-se os

artigos incompletos e aqueles que fugissem do tema em questão. Ao final, as interpretações dos dados coletados foram devidamente organizadas em formato de fluxograma, gráficos e tabelas confeccionados nos programas LucidChart, Microsoft Word e Excel 2010.

Resultados e Discussão

Para alcançar a amostra final da composição desta revisão foi aplicado um delineamento sistemático e minucioso dos artigos que envolvessem o tema, levando em conta: a base, tipo de estudo, recorte temporal, abordagem do tema, indisponibilidade de texto completo, tipo de arquivo encontrado (artigo, dissertação ou tese) esses e outros, foram utilizados como critérios de escolha, assim como demonstra a na Figura 1.

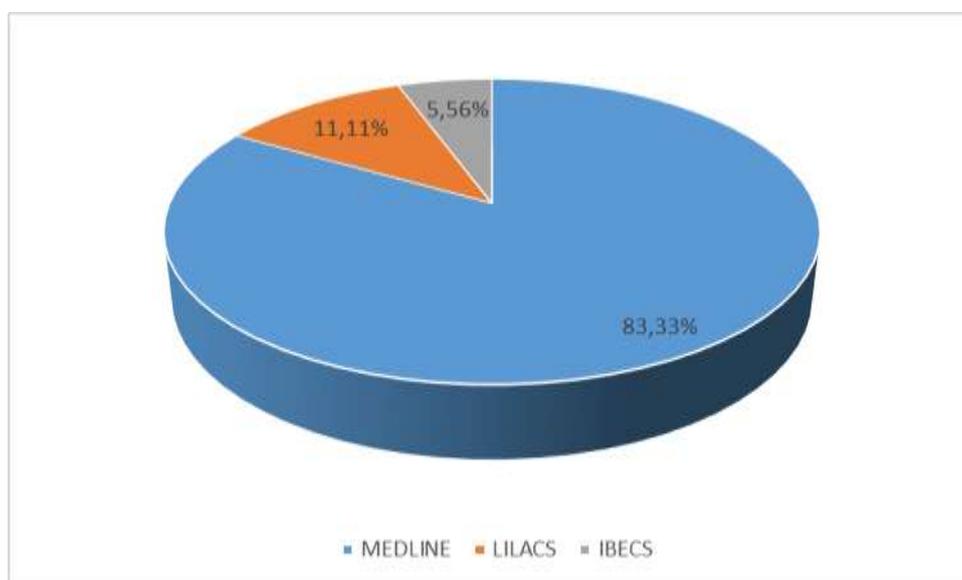
Figura 1. Fluxograma da triagem bibliográfica



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Este estudo teve como embasamento as publicações indexadas nas bases já citadas anteriormente. Outros locais foram consultados, no entanto, devido as limitações de estudos dessa temática não foram encontrados artigos suficientes que se encaixassem com os descritores do tema, como ilustrado acima. Dessa forma, obteve-se a maior pluralidade de estudos presentes no MEDLINE com 83,33%, LILACS com 11,11% e IB ECS com 5,56% (Figura 2), compondo o corpo final de artigos com todos os requisitos adotados para solidificar o objetivo do trabalho.

Figura 2. Distribuição percentual de artigos segundo bases de dados



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A tabela 1 demonstra os artigos finais selecionados para a interpretação dos seus resultados, organizados com base no seu título, nas revistas na qual se encontram indexadas, tipo de estudo, autores e seu ano de publicação.

Tabela 1. Classificação quanto ao número de artigos selecionados, título, revista, tipo de estudo, autor e ano.

Título	Revista	Tipo de Estudo	Autor e Ano
A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica	Revista da Associação Medica Brasileira	Estudo transversal retrospectivo	Ferreira et al., 2012

brasileira.

Uso de drogas pediátricas com foco em prescrições off-label na Lombardia e implicações para abordagens terapêuticas.	Europe Journal Pediatric	Estudo transversal retrospectivo	Carnovale et al., 2013
Tratamento da acne pré-adolescente no Estados Unidos: uma análise de dados representativos	Pediatric Dermatology	Estudo transversal comparativo	Davis et al., 2013
Justificativa para uso de antibióticos off-label em crianças hospitalizadas	Thérapie	Estudo Observacional	Berthod et al., 2017
Quinolonas em Pediatria	Pediatría Atención Primaria	Revisão de ensaios clínicos	López, Alfayate & Miguélez, 2017
Eventos adversos graves associados ao uso off-label de azitromicina ou fentanil em crianças em unidades de terapia intensiva: um gráfico retrospectivo	Pediatric Drugs	Estudo transversal retrospectivo	Oshikoya et al., 2019

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Ferreira et al., (2012) descreveu o uso e prevalência de medicamentos de uso off-label e não licenciados em prescrições na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital no sudeste do Brasil, sendo considerados de uso *off-label*, aquelas prescrições que informações diferentes da licença quanto indicação, idade, peso, dose ou via de administração. Com os resultados, o autor observou que 1.045 itens 62,5% foram medicamentos de uso aprovado, 23,4% de uso off label, 12,6% de uso não licenciado e 1,4% ambas as opções. Outrossim, quanto ao grupo terapêutico, 25% equivaliam a antibacterianos de uso sistêmico expostos em grande parte a pacientes com menos de 2 anos de idade.

Carnovale et al., (2013) avaliou o padrão de prescrição de medicamentos na população pediátrica de ambulatorial 0 a 18 anos da Lombardia (Região italiana). Obteve-se um total de 119 prescrições, das quais 3,3% eram *off-label*. As classes terapêuticas mais registradas foram antimicrobianos de uso sistêmico (33%), trato alimentar e metabolismo (31%) e trato respiratório (31%) sendo a faixa etária mais

presente de 0-1 anos de idade. O estudo revelou também um padrão de prescrição inadequado para fluorquinolonas e medicamentos direcionados aos sistemas cardiovascular e músculo-esquelético. Assim como outros estudos, este ressalta o quão é essencial aumentar os estudos farmacológicos em pacientes pediátricos quando se tratam de classes de medicamentos críticos específicos.

Davis et al., (2013) realizou um estudo comparativo das terapias prescritas para pacientes pré-adolescentes (7- 11 anos) e adolescentes (12-18 anos) com acne para determinar, ainda, se os padrões de prescrição diferem entre dermatologistas e pediatras. Obteve-se que os Médicos prescreveram uma ampla variedade de medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para adolescentes, porém não haviam indicação para pacientes pré-adolescentes. O tratamento desta faixa etária diferiu substancialmente entre as especialidades, dermatologistas frequentemente prescreveram retinóides de uso tópico e médicos da atenção primária optaram por antibióticos orais. Com o número limitado de opções de tratamento aprovadas pela FDA, devido a falta de estudos clínicos entre a amostra infantil, a prescrição *off-label* torna-se comum.

López, Alfayate & Miguélez (2017) em seu artigo oferece uma visão geral da aplicação das quinolonas na pediatria, apresentando suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinética, espectro bacteriano, os possíveis usos autorizados e *off-label*. Com a análise realizada, foi possível constatar que o uso excessivo pode originar artropatia na população mais jovem. Por tudo isso, o autor atenta para a limitação do uso dessa classe para crianças e adolescentes apenas em circunstâncias especiais, em que a infecção é causada por um patógeno multirresistente e /ou não há alternativas eficazes.

Berthod et al., (2017) comparou o nível de evidências científicas de antibióticos prescritos para crianças hospitalizadas. Avaliou-se 72 terapias, mono, bi ou tri-antibióticas, sendo 34% destas *off-label*. Ao final da análise, o autor demonstrou a ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade que justifiquem a prescrição de antibióticos em pediatria. Entretanto, medicamentos licenciados tendem a apresentar dados de eficiência comparados ao de uso *off-label*. Ainda assim, mesmo quando os dados foram encontrados, nenhuma prescrição de antibióticos atingiu o

limiar de estudos de boa qualidade, tal fato alerta para a necessidade de ensaios clínicos que devem atender às necessidades do paciente.

Oshikoya et al., (2019) buscou determinar o risco de eventos adversos graves (EAG) relacionados ao azitromicina oral (AZT) ou fentanil intravenoso / intramuscular *off-label* em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTI) dois dos medicamentos mais utilizados UTIs pediátricas e neonatais nos Estados Unidos. Com isso, em seis hospitais pediátricos os prontuários analisados (n= 608) mostraram que 241 pacientes receberam AZT. Vinte e uma (9%) crianças que receberam o fármaco apresentaram algum tipo de EAG, principalmente associado a depressão respiratório.

A tabela abaixo expõe os antimicrobianos citados por alguns artigos incluídos na revisão, juntamente com seu mecanismo de ação, modificação da prescrição e respectivas citações.

Tabela 2. Interpretação dos dados quanto ao antimicrobiano prescrito, classe farmacológica, modificação no uso e citação.

Antimicrobiano prescrito	Mecanismo de ação	Modificação no uso	Citação
Ampicilina	Inibidor de parede	Dose	Ferreira et al., 2012
Gentamicina	Inibidor de parede	Dose	Ferreira et al., 2012
Clindamicina	Inibidor de cadeia proteica	Idade	Davis et al., 2013
Minociclina	Inibidor de cadeia proteica	Idade	Davis et al., 2013
Quinolonas	Inibidores da DNA girase	Indicação	López, Alfayate & Miguélez (2017)
Azitromicina	Inibidor de cadeia proteica	Idade	Oshikoya et al., 2019

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Segundo o autor Ferreira et al., (2012) a ampicilina sódica foi administrada em dose mais altas que a usual e licenciada (25 a 50 mg/kg/dia), em doses iguais, a cada seis a oito horas sendo prescritos um total de 150 mg/kg. Diante disso, vale ressaltar que as formulações pediátricas necessitam de cálculos complexos para resultar em dosagem

adequada. Por tudo isso, faz-se essencial a presença do profissional farmacêutico em ambiente hospitalar para que haja a realização de ensaios em tempo hábil para atender a urgência da terapia clínica em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (MACÊDO et al. 2020).

Na publicação de Davis et al., (2013) foram definidos como pré-adolescentes pacientes com idades entre 7 e 11 anos. Os antimicrobianos orais prescritos como minociclina e clindamicina são aprovados pela FDA apenas para pacientes com 12 anos ou mais, fármacos estes prescritos com mais frequência que do que outras tetraciclina como a doxiciclina, que são aprovados para crianças a partir dos 8 anos. Garner et al., (2012) não encontrou nenhuma evidência confiável para justificar o uso da minociclina como primeira linha para tratamento da acne mantendo a preocupação frente a segurança. Estes dados sugerem prescrição apropriada e cautelosa para crianças menores de 8 anos que estão em maior risco para as toxicidades de tal fármaco.

Quanto a classe das quinolonas, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitário, FDA e American Academy of Pediatrics (AAP) apresentam indicações semelhantes, sendo elas: a utilização de Ciprofloxacina em crianças e adolescentes para infecções broncopulmonares na fibrose cística causada por *Pseudomonas aeruginosa*, infecções graves no trato urinário e antraz por inalação. Já os medicamentos levofloxacina e moxifloxacina não possuem eficácia e segurança estabelecidos para o público pediátrico, sendo utilizados em infecções mais graves. O uso *off-label* abrange: infecção osteoarticular, adenite devido a micobactérias não tuberculosas, tuberculose, infecções por gram-negativas multirresistente, gastroenterite aguda por *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *E. coli* e *Campylobacter spp.* (LÓPEZ, ALFAYATE & MIGUÉLEZ 2017).

O estudo de Oshikoya et al., (2019) por sua vez, observou a administração de AZT em crianças com <6 meses tendo uma variedade de razões sendo uma delas o tratamento quimioprolático da coqueluche. Vale destacar que a administração do medicamento é aprovada pela FDA para infecções bacterianas agudas e pneumonia adquirida na comunidade em adultos e crianças com ≥ 6 meses, tendo dados limitados de segurança referentes a essa faixa-etária.

Metade dos medicamentos prescritos para crianças comumente carecem de rotulagem sobre segurança pediátrica, eficácia e dosagem (CORNLY et al., 2016). Com

isso, é notório a dificuldade para realização de ensaios farmacológicos infantis, uma vez que as rápidas mudanças fisiológicas dificultam a determinação de uma dosagem apropriada e coexistem ainda muitos desafios éticos para condução dos estudos (COPPINI et al., 2016).

Conclusão

Portanto, com a presente revisão foi possível observar que o uso *off-label* de antimicrobianos na pediatria tem como principal justificativa a escassez de ensaios clínicos com participantes em tais faixas etárias, o que resulta na falta de formulações adequadas para a faixa etária em questão. Dessa maneira, quando não há terapias medicamentosas que satisfazem determinadas situações clínicas o profissional prescritor precisa utilizar os medicamentos da classe em doses, idades e indicações terapêuticas, diferentes daquelas preconizadas na bula o que caracteriza um dilema ético que deve ter uma análise minuciosa quanto ao risco e o benefício pois pode expor os pacientes eventos toxicológicos e adversos. Frente a problemática, a atuação de equipes multiprofissionais, em especial integradas por um profissional farmacêutico, torna-se essencial para a realização de mais estudos que garantam a segurança de tais medicamentos na pediatria.

Referências

ARÉS ÁLVAREZ, F.; MARTÍNEZ DE LA OSSA SÁENZ-DIEL, J. A. C et al. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Rev. bras. epidemiol.**, Rio de Janeiro, v. 23, e200030, 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2020000100419&lng=en&nrm=iso>. access on 12 May 2021. Epub May 11, 2020. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200030>.

BERTHOD, C.; KASSAI, B.; BOUSSAGEON, R.; ADELAIDE, L.; JACQUET-LAGRÈZE, M.; LAJOINIE, A. Justification de la prescription hors-AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé. **Therapies**, v. 72, n. 6, p. 649-658, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.04.002>.

CARNOVALE, C.; CONTI, V.; PERRONE, V. et al. Uso de drogas pediátricas com foco em prescrições off-label na Lombardia e implicações para abordagens

terapêuticas. **Eur J Pediatr**, v. 172, p. 1679–1685, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2111-7>

COPPINI, R.; SIMONS, S.H.P.; MUGELLI, A.; ALLEGAERT, K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 108, p. 80-87, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.025>.

CORNY, J.; BAILEY, B.; LEBEL, D.; BUSSIÈRES, J. F. Unlicensed and of-label drug use in paediatrics in a mother–child tertiary care hospital. **Paediatr Child Health**, v. 21, n. 2, p. 83–7, 2016.

DAVIS, S. A.; SANDOVAL, L. F.; GUSTAFSON, C. J.; FELDMAN, S. R.; CORDORO, K. M. Treatment of preadolescent acne in the United States: An analysis of nationally representative data. **Pediatric Dermatology**, vol. 30, no. 6, p. 689–694, 2013. <https://doi.org/10.1111/pde.12201>.

FERREIRA, L. de A.; IBIAPINA, C. da C.; MACHADO, M. G. P.; FAGUNDES, E. D. T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, vol. 58, no. 1, p. 82–87, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000100019>.

GARNER, S. E.; EADY, A.; BENNETT, C.; NEWTON, J. N.; THOMAS, K.; & POPESCU, C. M. Minociclina para acne vulgar: eficácia e segurança. **Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas**, 2012. doi: 10.1002 / 14651858.cd002086.pub2
LÓPEZ, R.; ALFAYATE MIGUÉLEZ, S. Revisión Quinolonas en Pediatría. **Pediatría Atención Primaria**, vol. 19, no. 74, p. e83–e92, 2017.

GONCALVES, M. G & HEINECK, Isabela. Frequência de prescrições de medicamentos off-label e não aprovados para uso pediátrico na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 34, n. 1, pág. 11 a 17 de março de 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822016000100011&lng=en&nrm=iso>. acesso em 12 de maio de 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023> .

MACÊDO, A. L de S. A importância do farmacêutico no preparo e manipulação das doses de medicamentos pediátrico. **Comunicação científica e técnica em medicina 4**, Ponta Grossa, PR: Atena, p. 1-6, 2020. DOI 10.22533/at.ed.941201609

OSHIKOYA, K. A.; WHARTON, G. T.; AVANT, D.; VAN DRIEST, S. L.; FENN, N. E.; LARDIERI, A.; DOE, E.; SOOD, B. G.; TAKETOMO, C.; LIEU, P.; YEN, L.; MCMAHON, A. W. Serious Adverse Events Associated with Off-Label Use of Azithromycin or Fentanyl in Children in Intensive Care Units: A Retrospective Chart Review. **Pediatric Drugs**, vol. 21, no. 1, p. 47–58, 2019. DOI 10.1007/s40272-018-0318-9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0318-9>.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto – enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008. Acesso em: 2 jun. 2020.

TEIXEIRA, E. *et al.* Integrativeliteraturereviewstep-by-step&convergenceswithothermethodsofreview. **RevEnferm UFPI**, Teresina, v. 2, n. spe, p. 3-7, 2013. Acesso em: 2 jun. 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-6, 2010. Acesso em: 2 jun. 2020.