

Identificação do uso Off Label de medicamentos nos hospitais em Campo Mourão - PR

**Adrielle Ferreira Scharniowski, Centro Universitário Integrado, Brasil,
adrielle.scharniowski@grupointegrado.br**

**Jade Vitória Giavarini Sanches, Centro Universitário Integrado, Brasil,
jadegiavarini351@gmail.com**

**Tailla Francine Bonfim Machado, Centro Universitário Integrado, Brasil,
tailla.machado@grupointegrado.br**

Resumo: O presente estudo teve como objetivo investigar o uso de medicamentos Off label em hospitais de Campo Mourão. O uso “*Off label*”, ou seja, fora da bula, é o uso para uma indicação, dosagem/via de administração ou subgrupo populacional não validada pela autoridade reguladora competente. O uso de medicamentos Off label vem sendo cada vez mais utilizados principalmente em áreas que não há muitos estudos clínicos, como em gestantes e pediatria. O estudo foi realizado em hospitais de setores privados e públicos no município de Campo Mourão. Por meio do Google Forms, um formulário online foi disponibilizado aos médicos e farmacêuticos que atuam nessas instituições, a fim de avaliar seu conhecimento sobre medicamentos Off label e a frequência com que prescrevem e dispensam tais medicamentos. Houveram 18 respostas contribuintes, os medicamentos relatados como utilizados Off-label foram: vancomicina, corticóide, dexametasona, plasil, sildenafil, propranolol, gabapentina, progesterona, óleo de coco, plasil, clomifeno, apixabana, semaglutida, indapamida, nitrato e colchicina. Uma análise do uso Off-label de medicamentos revela que essa prática pode ser uma solução viável em contextos clínicos onde opções são limitadas ou inexistentes. Embora o uso off-label possa trazer benefícios, é essencial que seja acompanhado de um processo rigoroso de avaliação clínica e monitoramento do paciente.

Palavras-chave: Off label. Medicamento. Prescrição médica.

Abstract: The present study aims to investigate the use of off-label drugs in hospitals. “Off-label” use, that is, outside the label, is the use for an indication, dosage/route of administration or population subgroup not validated by the competent regulatory authority. The use of off-label drugs has been increasingly used, especially in areas where there are not many clinical studies, such as in pregnant women and pediatrics. The study was carried out in private and public hospitals in the city of Campo Mourão. Through Google Forms, an online form was made available to physicians and pharmacists working in these institutions, in order to assess their knowledge about off-label drugs and the frequency with which they prescribe and dispense such drugs. There were 18 contributing responses, the drugs reported as used Off-label were: vancomycin, corticosteroid, dexamethasone, plasil, sildenafil, propranolol, gabapentin, progesterone, coconut oil, plasil, clomiphene, apixaban, semaglutide, indapamide, nitrate and colchicine. An analysis of the Off-label use of drugs reveals that this practice may be a viable solution in clinical settings where options are limited or nonexistent. Although off-label use may bring benefits, it is essential that it be accompanied by a rigorous process of clinical evaluation and patient monitoring.

Keywords: Off label. Medication. Medical prescription.

INTRODUÇÃO

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o medicamento é “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.” (5) (CRFSP, 2015).

Para que um medicamento possa ser disponibilizado, é necessário que ele passe por três fases: a de investigação e desenvolvimento, a de registro do medicamento e a de comercialização. Durante a fase de investigação e desenvolvimento, é estabelecido o perfil farmacológico do medicamento e seus objetivos terapêuticos. No âmbito do processo regulatório, a indicação de uso é um resultado que estabelece os critérios mínimos de segurança e eficácia para a comercialização, porém não serve como restrição prática (1).

Para melhor uso e segurança dos medicamentos, foi criada a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009 Art. 5º, a qual determina que todos os medicamentos devem possuir bulas para o paciente e bulas para o profissional de saúde, visando sua disponibilização no Bulário Eletrônico, por meio de serviços e recursos de internet e constituição do processo de registro do medicamento na Anvisa, independente do tipo de bula a ser disponibilizado na embalagem (3).

O uso “*Off label*”, ou seja, fora da bula, é o uso para uma indicação, dosagem/via de administração ou subgrupo populacional não validada pela autoridade reguladora competente (1). O uso de medicamentos *Off label* vem sendo cada vez mais utilizados principalmente em áreas que não há muitos estudos clínicos, como em gestantes e pediatria (2).

Há certos padrões de prescrições *Off label* que suscitam preocupações específicas e, portanto, exigem uma análise mais cuidadosa. Como já mencionado anteriormente, todo medicamento antes de ser disponibilizado aos mercados, passa por um processo de avaliação minucioso, onde o principal objetivo é garantir a eficácia e segurança ao paciente. Quaisquer indicações de uso que esteja fora da bula, ou seja, não foram feitos estudos aprofundados para esses fins terapêuticos, pode significar uma preocupação relevante (4).

Ainda não existe regulamentação sanitária para o uso *Off label*. É possível observar que a falta de formas de medicação leva a ajustes de doses, que se não forem feitos corretamente podem causar consequências ao paciente. Contudo, arriscar o uso *Off label* de medicamentos requer muita atenção e justificativa médica, sendo esclarecido e perante o consentimento dos riscos e benefícios (2).

De acordo com a Lei Nº14.313 sancionada em 2022, entende-se por uso *Off label* e critério para utilização no Brasil:

I - medicamento e produto em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (6).

Em situações emergenciais, o uso Off Label se torna de suma importância, com a possibilidade de diversas alternativas para benefício do paciente, porém com elas, desafios e responsabilidades (7).

O presente estudo teve como objetivo investigar o uso de medicamentos Off label em hospitais de Campo Mourão.

MÉTODO

O estudo foi realizado em hospitais de setores privados e públicos no município de Campo Mourão. Por meio do *Google Forms*, um formulário *online* foi disponibilizado aos médicos e farmacêuticos que atuam nessas instituições, a fim de avaliar seu conhecimento sobre medicamentos Off label e a frequência com que prescrevem e dispensam tais medicamentos. Essa análise comparativa é crucial para compreender as disparidades na prática clínica entre os diferentes setores de saúde e pode fornecer *insights* valiosos para aprimorar as políticas de saúde e promover o uso seguro e eficaz de medicamentos.

O questionário foi disponibilizado ao comitê de pesquisa do hospital, que o encaminhou a todos os médicos e farmacêuticos da instituição, possibilitando a identificação das especialidades em que o uso é mais prevalente. Este estudo seguiu as diretrizes estabelecidas na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Integrado de Campo Mourão - PR.

No questionário elaborado, foram incluídos os seguintes itens

1. A qual hospital você está vinculado
2. Qual é a sua especialidade?
3. Você conhece o conceito de uso off-label do medicamento
4. Você prescreve medicamentos de forma off-label?
5. Caso tenha respondido "sim" à pergunta anterior, poderia descrever alguns medicamentos que prescrevem off-label e suas respectivas finalidades

SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de
Empreendedorismo,
Pesquisa e Extensão
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

6. Você nota melhora clínica dos pacientes com o uso off-label desse medicamento?
7. Você prescreve geralmente a um grupo populacional específico? (Se sim especifique).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Dentre as respostas obtidas pelo questionário online, houveram 18 respostas contribuintes, sendo 16,7% correspondentes a médicos ginecologistas e 16,7% a médicos pediatras, enquanto os 66,6% restantes são compostos por outras

especializações de médicos e farmacêuticos, conforme mostra a figura 1.

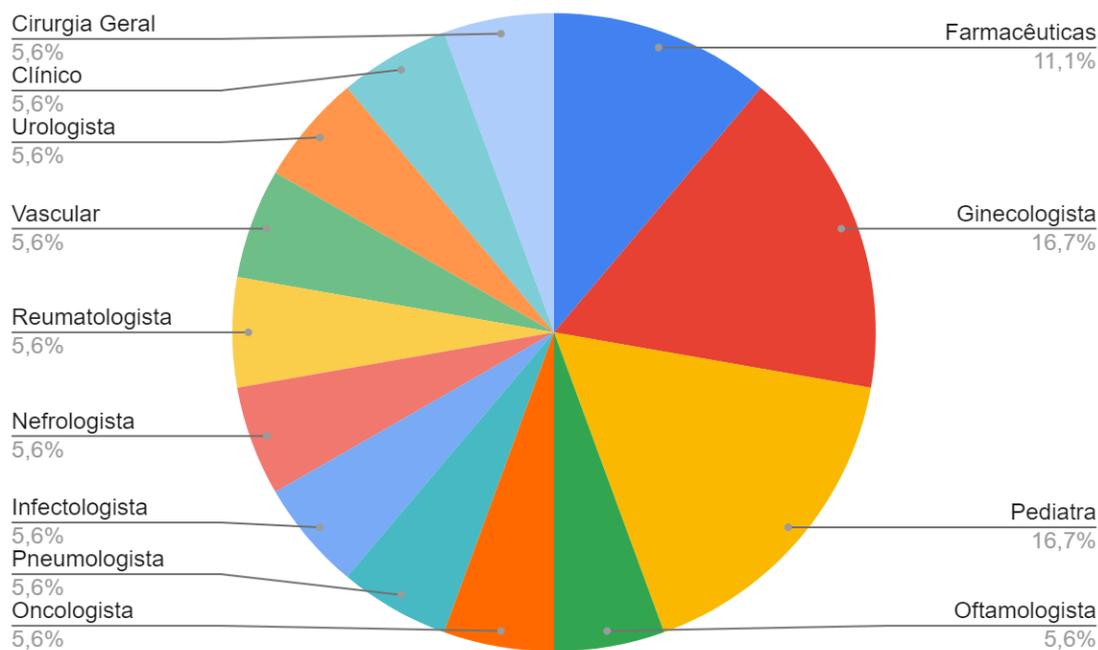


Figura 01 - Especialidades dos profissionais que contribuíram com a pesquisa.

Assim, essas duas áreas da medicina se destacam como as que mais prescrevem medicamentos Off label nas instituições do presente estudo. Esse resultado já era esperado, uma vez que são especialidades com menor disponibilidade de estudos clínicos sobre novos medicamentos (2).

Dentre todos estes profissionais, a maioria respondeu positivamente à prescrição de medicamentos Off label (61,1%) conforme a figura 2.

Você prescreve medicamentos de forma Off-Label?

18 respostas

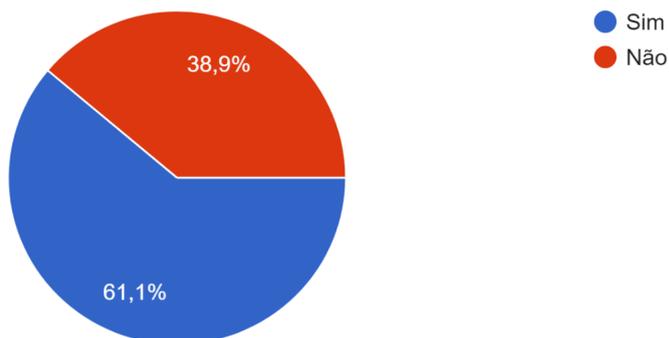


Figura 2 - porcentagem de profissionais que prescrevem/dispensam medicamentos Off label.

Os medicamentos relatados como utilizados Off-label foram: vancomicina, corticóide, dexametasona, plasil, sildenafil, propranolol, gabapentina, progesterona, óleo de coco, clomifeno, apixabana, semaglutida, indapamida, nitrato e colchicina. Conforme visualização na Tabela 1.

Tabela 1 - Medicamentos descritos como uso Off label no estudo.

Medicamentos	Classe terapêutica	Classificação ATC	Grupo farmacológico
Dexametasona	Glicocorticoides Sistemicos	H02AB02	Anti-inflamatório Hormonal, Corticoide; Antiemético
Metoclopramida	Antiemético, Procinético	A03FA01	Benzamidas
Sildenafil	Vasodilatadores	G04BE08	Inibidores da fosfodiesterase

Gabapentina	Anticonvulsivante	N03AX12	Análogo do GABA
Vancomicina	Antimicrobiano, Glicopeptídeo	J01XA01	Glicopeptídeos
Clomifeno	Hormônio não Esteroidal	G03	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
Semaglutida	Análogo de GLP-1	A10BJ06	Antidiabético
Indapamida	Diurético/ Anti Hipertensivo	C03A	Tiazídico
Colchicina	Antigotoso	M04AC01	Alcaloide

Dentre esses resultados, foram excluídos da pesquisa os itens descritos apenas como “corticóide” (uma vez que essa designação não permitia um aprofundamento adequado na classe de medicamentos), “óleo de coco” (pois não se trata de um medicamento) e “nitrito” (por falta de especificidade suficiente para a pesquisa).

Já os medicamentos "propranolol", "progesterona" e "apixabana" foram excluídos, uma vez que o uso Off-label mencionado pelo participante da pesquisa está contemplado na bula dos referidos fármacos.

A indicação do medicamento propranolol em bula é para o controle de hipertensão, controle de angina pectoris, controle das arritmias cardíacas, profilaxia da enxaqueca, controle do tremor essencial, controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade, controle adjuvante da tireotoxicose e crise tireotóxica, controle da cardiomiopatia hipertrófica obstrutivo, controle de feocromocitoma (neste caso, o tratamento com cloridrato de propranolol deve apenas ser iniciado na presença de um bloqueio alfa efetivo) (9). O participante da pesquisa referiu o uso Off-label do medicamento propranolol como tratamento para arritmia cardíaca e ansiedade.

Já do medicamento progesterona a indicação via oral é para distúrbios da ovulação relacionados à deficiência de progesterona, como dor e outras alterações do ciclo menstrual, amenorreia secundária e alterações benignas da mama, insuficiência lútea, estados de deficiência de progesterona, na pré-menopausa e na reposição hormonal da menopausa como complemento à terapia com estrogênio. Via vaginal - Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos), suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização *in vitro* ou ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides), suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou infertilidade primária ou secundária devido à anovulação, ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea durante o primeiro trimestre (10). O participante contribuinte com a pesquisa referiu o uso do medicamento progesterona para prevenção de aborto.

E por fim o medicamento apixabana possui indicação para prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho, prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, tratamento de tromboembolismo venoso (11). O participante da pesquisa referiu o uso do medicamento apixabana para prevenção de doença arterial crônica.

REVISÃO DE LITERATURA DOS MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS NA PESQUISA

Dexametasona ampola inalatória no tratamento de tosse em crianças

A indicação da Dexametasona, conforme previsto na bula, é destinada ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteróides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos (12).

Uma pesquisa realizada na Romênia, por meio de um questionário *online*, contou com 1.682 respostas de pais e médicos, dos quais 1.663 responderam sobre o uso Off label de fosfato de dexametasona injetável via nebulização. Entre os respondentes, 67,8% relataram ter utilizado o medicamento dessa forma, 7% receberam prescrição, mas optaram por um tratamento aprovado, e 25,1% afirmaram nunca ter usado dexametasona por via inalatória (13). Um estudo publicado em 1995 avaliou a eficácia da dexametasona inalada (1,5 mg/kg) em comparação com prednisona oral (2 mg/kg) no tratamento de exacerbações asmáticas em crianças, sugerindo eficácia semelhante para exacerbações leves e moderadas. Contudo, essa evidência deve ser vista com cautela, uma vez que em uma meta-análise realizada por Cochrane (2012) concluiu que não há dados

suficientes para que corticosteroides inalatórios substituam a terapia sistêmica no manejo da asma aguda (33). Outro estudo comparou 160 µg de dexametasona nebulizada com dexametasona oral (0,6 mg/kg) no tratamento de crupe moderado. O estudo, controlado por placebo, demonstrou que a dexametasona oral teve melhores resultados na resolução dos sintomas e menor taxa de falha, com apenas 11,76% dos pacientes necessitando de reavaliação, em comparação com 29,67% da dexametasona nebulizada e 32,95% do grupo placebo (34).

Metoclopramida no aumento da lactação materna

Sua indicação descrita em bula é designada para o tratamento de enjoos e vômitos de origem central e periférica (14).

A hipogalactia falta ou falha na descida do leite no pós-parto é frequente e pode ser desencadeada por diversos fatores, constituindo uma das principais razões para a interrupção precoce do aleitamento materno. A utilização da metoclopramida como galactagogo foi descrita pela primeira vez em 1975 e comprovada em 1979. Nesse sentido, a prescrição de medicamentos de terapia complementar (MTC) por obstetras se revela uma prática comum, embora ainda não padronizada (8).

Os autores Anderson e Valdés (2007), realizaram um ensaio clínico controlado por placebo. Nos primeiros cinco dias do estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Contudo, as mães que utilizaram a medicação apresentaram um aumento mais rápido nos níveis de aminoácidos no leite, o que os autores interpretam como uma transição mais rápida para o leite maduro (32).

Posicionando a metoclopramida como uma das medicações galactogogas mais bem estudadas. Entretanto, vários estudos foram descartados devido a desenhos experimentais que não atendem aos padrões considerados válidos atualmente. Além disso, o estudo em questão apresenta várias limitações, como a falta de informações sobre o número de mamadas realizadas por dia e a variação do volume de leite entre as mamadas, o que pode comprometer a validade dos resultados obtidos (32).

Gabapentina no tratamento da enxaqueca

Conforme a bula, a Gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos; como monoterapia e terapia adjunta das crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 12 anos de idade (15).

A gabapentina é um medicamento gabaminérgico que atua aumentando os níveis de GABA (ácido gama-aminobutírico) no sistema nervoso, sendo amplamente utilizada como anticonvulsivante. Em 2002, a gabapentina passou a demonstrar propriedades analgésicas, o que levou à sua aprovação pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de neuralgias. Após a patente da Neurontin® comercializado pela Pfizer expirar no ano de 2004 e iniciar suas vendas como genérico, em 2006, a NICE (UK National Institute for Clinical Excellence) recomendou a gabapentina como primeira linha de tratamento para dor neuropática. A gabapentina possui seu mecanismo de ação exato ainda pouco claro (17).

No ano de 2002, a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) elaborou uma diretriz sobre o tratamento profilático da enxaqueca. As recomendações se baseiam em evidências da literatura médica, de graus I, II e III, e na experiência pessoal dos especialistas. Segundo tal diretriz, os grupos farmacológicos para profilaxia da enxaqueca em adultos são: betabloqueadores, antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas da serotonina, antiepiléticos e outros (toxina botulínica e riboflavina). Os antiepiléticos eficazes na enxaqueca são o topiramato, ácido valpróico, divalproato de sódio e gabapentina (18).

Sildenafil para tratamento de arritmia cardíaca e ansiedade

A Sildenafil tem como indicação em bula o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de obter ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório (27).

Citrato de sildenafil é indicado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). O Citrato de sildenafil demonstrou melhorar a capacidade para realização de exercícios, retardar a piora clínica e reduzir a pressão arterial pulmonar média (29).

Não foram encontrados artigos que evidenciam o uso da sildenafil para tratamento de arritmia cardíaca ou ansiedade.

Vancomicina via oral

O cloridrato de vancomicina, em bula, é indicado para o tratamento de infecções graves causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistente a antibióticos betalactâmicos. Também é indicada para tratar infecções causadas por outras bactérias suscetíveis em pacientes alérgicos a antibióticos betalactâmicos ou que não responderam a outros tratamentos. O cloridrato de vancomicina é indicado

para o tratamento de infecção óssea; septicemia; infecção do trato respiratório inferior; infecções na pele e estruturas da pele. É indicada também para o tratamento e prevenção de endocardite (30).

Estudos indicam que a vancomicina administrada por via oral apresenta baixa taxa de absorção. No entanto, seu uso tem se tornado cada vez mais comum, especialmente em tratamento preferencial para infecções por *C.difficile* (CDAD) (28).

Em um estudo conduzido no Reino Unido, Dial (2006), foram identificados pacientes tratados com vancomicina oral para diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD). O estudo relatou que o uso de medicamentos que afetam a acidez estomacal, bem como a presença de comorbidades como insuficiência renal, câncer, doenças inflamatórias intestinais e infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), podem aumentar a probabilidade de contrair CDAD (31).

Clomifeno para hipogonadismo masculino

Conforme a bula, o Clomifeno é destinado ao tratamento da infertilidade feminina decorrente de anovulação (19).

O hipogonadismo masculino é uma condição clínica resultante da baixa produção de androgênios. O citrato de clomifeno tem seu uso Off label para aumentar os níveis de testosterona e promover ou preservar a espermatogênese. Neste estudo, foram avaliados 7 ensaios clínicos, e em todos eles os pacientes possuíam hipogonadismo hipogonadotrófico. Neste ensaio, o Clomifeno teve sua eficácia comparada com o anastrozol, gonadotrofina coriônica humana, gel de testosterona, injeção de testosterona e placebo. Em todos os trabalhos, o clomifeno demonstrou-se ser uma boa alternativa no tratamento de tal doença. Em comparação aos outros medicamentos, o clomifeno demonstrou-se superior, possui eficácia e capacidade em elevar os níveis séricos de testosterona total, manter ou estimular a espermatogênese, aumentar a secreção de Hormônio Luteinizante (LH) e melhorar os sintomas causados pela deficiência androgênica (20).

Semaglutida na prevenção de doença renal crônica

A indicação do uso da Semaglutida presente na bula, é destinada ao tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, como adjuvante à dieta e exercício: em monoterapia, quando a metformina é

considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações, em adição a outros medicamentos para o tratamento do diabetes (21).

Uma pesquisa foi realizada com um grupo de 3533 participantes portadores de diabetes Mellitus tipo 2. Dentre estes, 1767 utilizaram a semaglutida de 1,0 mg e 1766 utilizaram placebo, A pesquisa durou cerca de 3.4 anos. Após a interrupção precoce do estudo, foi analisado que o risco de eventos renais diminui em 24%. Este estudo demonstrou que a semaglutida foi eficaz na redução do risco de desfechos renais clinicamente relevantes, eventos cardiovasculares e mortalidade por qualquer causa em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (22).

Indapamida na prevenção de cálculos renais

Conforme descrito em sua bula, a Indapamida é indicada para o tratamento da hipertensão arterial essencial. (23)

A indapamida é um anti hipertensivo tiazídico, que aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais, que conseqüentemente reduz a excreção de cálcio na urina. A mesma é utilizada para pacientes com cálculos recorrentes, hipercalcúria, tratamento de cálculos residuais após procedimentos para remoção que não houveram total sucesso, pacientes que não há a indicação de procedimento cirúrgico para remoção e prevenir a recorrência. (24)

Colchicina na doença de Behçet

Como previsto em bula, a Colchicina é indicada para o tratamento das crises agudas de gota e na prevenção das crises agudas nos pacientes com artrite gotosa crônica, Febre Familiar do Mediterrâneo e em casos de escleroderma, poliartrite associada à sarcoidose e psoríase, tratamento clínico da Doença de Peyronie nos casos em que tempo de evolução é inferior a um ano, atuando na redução do processo inflamatório que vai dar origem à placa fibrosa. Não tem seu uso bem estabelecido nos casos com longo tempo de evolução, quando a placa de fibrose já está plenamente formada (25).

Um estudo duplo-cego randomizado foi realizado com 116 pacientes que possuíam a doença de Behçet, sendo eles 60 homens e 56 mulheres, e que portavam a doença mucocutânea ativa sem envolvimento ocular ou de órgãos importantes, para que recebessem o placebo ou colchicina na dose de 1-2 mg/dia, sendo ajustado ao peso corporal de cada um. Este estudo teve duração de 2 anos, mulheres e homens foram analisados separadamente. Contudo, 45 homens e 39 mulheres completaram o estudo de 24 meses. A colchicina é eficaz

no tratamento da artrite e de manifestações mucocutâneas da síndrome de Behçet, com melhores resultados observados em mulheres. Análises mostraram redução significativa de úlceras genitais, eritema nodoso e artrite entre as mulheres tratadas com colchicina, e redução da artrite em homens. Os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos tratados (26).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise do uso Off label de medicamentos revela que essa prática pode ser uma solução viável em contextos clínicos onde opções são limitadas ou inexistentes. Embora o uso Off label possa trazer benefícios, é essencial que seja acompanhado de um processo rigoroso de avaliação clínica e monitoramento do paciente. A literatura existente aponta para a eficácia de diversos medicamentos utilizados fora das indicações

Entretanto, essa abordagem requer uma fundamentação ética e uma comunicação clara entre profissionais de saúde e pacientes, garantindo que todos os riscos e benefícios sejam compreendidos. Assim, o uso Off label deve ser encarado como uma ferramenta poderosa dentro da medicina personalizada, mas deve sempre ser utilizado com cautela e responsabilidade, envolvendo a segurança e a saúde do paciente.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expressamos nossa gratidão a Deus, que possibilitou todas as experiências que vivenciamos ao longo de nossas vidas. Não se limita apenas aos anos de nossa formação universitária, em cada instante, Ele se revela como o maior mestre que alguém pode conhecer. Por sua infinita bondade e por nos conceder saúde, força e sabedoria para enfrentar cada desafio ao longo dessa jornada acadêmica. Sem a fé e a esperança renovadas diariamente, não teríamos chegado até aqui.

Às nossas famílias, por todo o apoio, compreensão e incentivo. Vocês foram nosso porto seguro, oferecendo o conforto e o acolhimento necessários para seguir em frente, mesmo nas horas mais difíceis. Somos profundamente gratos pela paciência, pelos sacrifícios e pelo amor incondicional.

À nossa orientadora, Tailla, pela orientação incansável e pela dedicação ao nosso aprendizado. Sua confiança em nosso potencial e seu empenho em nos guiar foram essenciais para a realização deste trabalho. Agradecemos por sua paciência, seus conselhos e por acreditar que poderíamos sempre ir além.

Aos nossos colegas de faculdade, que estiveram ao nosso lado ao longo dessa caminhada. Cada um de vocês contribuiu para tornar essa jornada mais leve, com as trocas de conhecimento, as horas de estudo em conjunto e os momentos de apoio mútuo. A amizade e o companheirismo que construímos serão sempre lembrados com carinho.

E principalmente agradecer à minha dupla, pela parceria, empenho e dedicação ao longo de toda a graduação. A colaboração e o respeito mútuo foram essenciais para a realização deste trabalho. Agradeço pelo aprendizado mútuo e pela amizade, que guardarei com imenso carinho e consideração.

A todos vocês, nossa eterna gratidão. Sem o apoio, o incentivo e a presença de cada um, essa conquista não seria possível.

REFERÊNCIAS

1. CARDOSO, Luis André Gomes. Uso Off-Label de Medicamentos. 2014. 51 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
2. SILVA, Maria Eduarda Holanda; DE CARVALHO ABREU, Clézio Rodrigues. Medicamentos off label. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 8, p. 300-308, 2021.
3. ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009. Disponível em: <[https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/\(1\)RDC_47_2009_COMP.pdf/cd434aae-fca0-448e-bd40-1b8e85e5570b](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/(1)RDC_47_2009_COMP.pdf/cd434aae-fca0-448e-bd40-1b8e85e5570b)>. Acesso em 13 abril. 2024.
4. CARNEIRO, António Vaz; COSTA, João. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 9, p. 681-686, 2013.
5. Portal CRFSP, Esclarecimento sobre medicamentos específicos, 14 de dezembro de 2015. Disponível em: <<https://portal.crfsp.org.br/orientação-farmacêutica/644-fiscalização-orientativa/geral/7080-esclarecimentos-sobre-medicamentos-especificos.html#:~:text=Medicamento%20é%20um%20produto%20farmacêutico,até%20a%20sua%20produção%20e>> Acesso em 15 abril. 2024.
6. BRASIL, PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei Nº 14.313, de 21 de Março de 2022**. Brasília, 21 jun. 2022. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/l14313.htm> Acesso em 15 abril. 2024.
7. SOARES, Flaviana Rampazzo; DADALTO, Luciana. Responsabilidade médica e prescrição off-label de medicamentos no tratamento da COVID-19. **Revista Iberc**, v. 3, n. 2, p. 1-22, 2020.
8. BRITO, Ana Paula Almeida et al. O uso da metoclopramida em mulheres lactantes com hipogalactia: revisão da literatura. In: **JBIBrazil-2017 Conference of the Americas-Evidence Implementation**. 2017.

9. PROPRANOLOL: comprimido. Responsável Técnico: Charles Ricardo Mafra. São Paulo/SP: CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA, 2020. Bula de medicamento.
10. JUNNO: cápsula. Responsável Técnico: Dra. Marcia Weiss I. Campos. Rio de Janeiro/RJ: FARMOQUÍMICA S/A, 2021. Bula de medicamento.
11. APIXABANA: comprimido. Responsável Técnico: Cláudia Larissa S. Montanher. Cambé/PR: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, 2022. Bula de medicamento.
12. DEXAMETASONA: solução injetável. Responsável técnico Dra. Ivanete Aparecida Dias Assi. Itapevi/SP: Eurofarma Laboratórios S.A, 2022. Bula de medicamento.
13. CRAIU, Mihai; COMANICI, Valentina Daniela; STAN, Iustina Violeta. Parental perception on nebulized medication and potential reasons for off-label usage of dexamethasone in children from Romania. **ROMANIAN JOURNAL OF PEDIATRICS**, v. 66, n. 4, p. 238, 2017.
14. PLASIL: comprimido. Responsável Técnico Ricardo Jonsson. Suzano/SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2022. Bula de medicamento.
15. GABAPENTINA: cápsula. Responsável Técnico Dra. Maria Betânia Pereira. Hortolândia/SP: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2023. Bula de medicamento.
16. CHAVES, Roberto Gomes et al. Uso de galactagogos na prática clínica para o manejo do aleitamento materno. **Rev Med Minas Gerais**, v. 18, n. 4 Supl 1, p. S146-S153, 2008.
17. MARQUES, Maria Mira Santana. **Prescrição off-label da gabapentina**. 2020. Tese de Doutorado.
18. NACAZUME, Jéssica. **Tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil: cenário atual e novas perspectivas**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
19. CLOMID: comprimido. Responsável Técnico: Ricardo Jonsson. Suzano/SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2023. Bula de medicamento.

20. MARIZ, Rafael Gonçalves Murray et al. Eficácia do citrato de clomifeno no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico: uma revisão de literatura. **Revista Pró-UniverSUS**, v. 15, n. 2, p. 28-33, 2024.
21. OZEMPIC: solução injetável. São Paulo/SP: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, 2024. Bula de medicamento.
22. PERKOVIC, Vlado et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 109-121, 2024.
23. INDAPAMIDA: comprimido. Responsável Técnico: Dr. Luiz Donaduzzi. Toledo/PR: PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA, 2021. Bula de medicamento.
24. GOMES, Nicole Silva et al. Nefrolitíase: desvendando os desafios e tratamento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 3368-3379, 2024.
25. COLCHICINA: comprimido. Responsável Técnico: Ronan Juliano Pires Faleiro. Anápolis/GO: Geolab Indústria Farmacêutica S/A, 2016. Bula de medicamento.
26. YURDAKUL, Sebahattin et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 44, n. 11, p. 2686-2692, 2001.
27. SILDENAFILA: comprimido. Responsável Técnico: Dr. Luiz Donaduzzi. Toledo/PR: PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA, 2018. Bula de medicamento.
28. WERTH, B. J. Vancomicina. Disponível em:
<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-e-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/vancomicina#Indica%C3%A7%C3%B5es_v1004970_pt>.
29. SILDENAFILA: comprimido. Responsável Técnico: Dr^a. Carla Giordani Testa. Rio de Janeiro/RJ: LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA, 2022. Bula de Medicamento.
30. (VANCOMICINA: solução injetável. Responsável Técnico: Andreia Cavalcante Silva. Anápolis/GO: LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A, 2021. Bula de medicamento.)
31. DIAL, Sandra et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by

prescription for oral vancomycin therapy. **Cmaj**, v. 175, n. 7, p. 745-748, 2006.

32. ANDERSON, Philip O.; VALDES, Veronica. A critical review of pharmaceutical galactagogues. **Breastfeeding Medicine**, v. 2, n. 4, p. 229-242, 2007.
33. SCARFONE, Richard J. et al. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. **Annals of emergency medicine**, v. 26, n. 4, p. 480-486, 1995.
34. LURIA, Joseph W. et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. **Archives of pediatrics & adolescent medicine**, v. 155, n. 12, p. 1340-1345, 2001.