

MEDICAMENTOS OFF LABEL

OFF LABEL MEDICINES

Maria Eduarda Holanda Silva

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4884-2859>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, FACESA, GO, Brasil

E-mail: duda_holanda_2@hotmail.com

Clézio Rodrigues de Carvalho Abreu

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1511-6917>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0474084524560630>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, FACESA, GO, Brasil

E-mail: clezioabreu@senaaires.com.br

RESUMO

Introdução: O uso de medicamentos off-label é comum em populações especiais, como crianças e mulheres grávidas, pois os ensaios clínicos geralmente não são realizados nessas populações. Esse tema está cada vez mais no contexto da saúde pública, especialmente quando se refere a discussão sobre o uso racional de medicamentos, envolvendo a segurança consumidores e as prescrições dos medicamentos off-label que tem sido em grande escala no país. **Objetivos:** analisar o papel do farmacêutico diante do consumo de medicamentos off-label. Buscou-se também analisar os principais riscos à saúde do paciente associados ao uso de medicamentos prescritos off-label. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa com abordagem de pesquisa qualitativa. A busca de artigos foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). **Resultados:** A segurança do medicamento é um processo contínuo que começa antes de ser administrado a humanos e se estende por todo o ciclo de vida do medicamento. **Conclusão:** Existem riscos potencializados no uso de medicamentos off-label, devido à falta de informações conclusivas sobre os agentes e fármacos inseridos no medicamento. O farmacêutico pode ponderar riscos e benefícios quando se opta pela prescrição off label.

PALAVRAS-CHAVE: Off label. Farmacêutico. Medicamento. Bula

ABSTRACT

Introduction: The use of off-label drugs is common in special populations, such as children and pregnant women, as clinical trials are generally not performed in these populations. This theme is increasingly in the context of public health, especially when referring to the discussion on the rational use of medicines, involving consumer safety and the prescriptions of off-label medicines that have been on a large scale in the country. **Objectives:** to analyze the role of the pharmacist regarding the consumption of off-label medicines. We also sought to analyze the main risks to patient health associated with the use of prescription drugs off-label. **Methods:** This is an integrative review with a qualitative research approach. The search for articles

was carried out at the Virtual Health Library (VHL) in the Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). **Results:** Drug safety is an ongoing process that begins before it is administered to humans and extends throughout the drug's life cycle. **Conclusion:** There are potential risks in the use of off-label drugs, due to the lack of conclusive information about the agents and drugs inserted in the drug. The pharmacist can weigh risks and benefits when opting for off label prescription.

KEYWORDS: Off label. Pharmaceutical. Medication. Bull

INTRODUÇÃO

Existe uma preocupação com a segurança dos medicamentos em todas as áreas da saúde e da farmácia. Profissionais da área trabalham juntos no desenvolvimento e aplicação de métodos clínicos e epidemiológicos para avaliar os benefícios e riscos potenciais de qualquer tratamento, seja farmacológico ou não. Farmacológico. Portanto, quando a indústria farmacêutica inventa um medicamento, ela deve produzir estudos científicos sensíveis que mostrem aos reguladores que o medicamento é significativamente melhor do que não tomar nenhum medicamento para uma doença específica. Qualquer doença cujas ações corretivas atendam a esses critérios estatísticos devem ser identificadas na bula e na lista de indicações para este medicamento pelas autoridades regulatórias em todo o mundo. ⁽¹⁾

O papel do farmacêutico é prestar atenção às informações contidas na folha de instruções do medicamento do paciente, ou seja, a bula. O informativo contém uma série de orientações e ressalvas sobre um medicamento que as empresas farmacêuticas devem adicionar à embalagem. A agência reguladora de saúde deve fornecer informações e instruções sobre os medicamentos necessários para uso seguro e tratamento eficaz. As bulas podem servir para o paciente de forma generalizada, no qual as informações podem ser em termos mais acessíveis e diretos, bem como para profissionais de saúde, no qual a terminologia pode ter termos mais técnicos e informações mais complexas. ⁽²⁾

É prática comum prescrever medicamentos registrados para uso que não estão incluídos nas informações do produto (off label). Alguns exemplos que podem ser dados são medicamentos que envolvem o uso para diferentes indicações, em uma faixa etária, ou em uma dose e via de administração diferentes das aprovadas pelas autoridades regulatórias. Desse modo, a busca por sinais de orientação comportamental deve ir além da escolha de um medicamento off label para garantir seu uso consciente e ético e reduzir os riscos para o paciente. ⁽³⁾

As diretrizes curriculares do curso de farmácia consideram a seriedade do assunto e exigem estudos aprofundados sobre o uso de medicamentos (off label). O medicamento off label é utilizado sem a aprovação da ANVISA para doenças não especificadas na folha de instruções do medicamento. Todo medicamento registrado no Brasil é homologado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde. Suas atribuições, que não podem ser transferidas a outro órgão, incluem o registro de medicamentos voltados ao bem-estar físico, mental e social da sociedade brasileira e à promoção do seu bem-estar e saúde.

Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera os medicamentos off label todas as indicações comuns que não se encontram justificadas na bula ou cuja indicação ainda não tenha sido aprovada pelo regulador para o alcance do que lhes é atribuído. Nos EUA, o uso off-label é um

comportamento legalizado. No entanto, a Food and Drugs Administration (FDA) está regulamentando a transação de troca de medicamentos, cujos estudos ainda não foram aprovados para as indicações prescritas por profissionais de saúde. ⁽⁴⁾

A definição de saúde pode ser julgada com base nas condições sociais, propícias, políticas e ambientais que apenas transcendem o domínio biológico. Porém, com o uso off label, verifica-se que, embora seja comum o uso do medicamento por indicação ou faixa etária não legalizada pelo órgão regulador em um país, essas dosagem, para as quais não há embasamento científico, desperta uma polêmica grande, tanto em eficácia e também quanto aos possíveis agravos à saúde. ⁽⁵⁾

Portanto, os riscos decorrentes da adoção de medicamentos estão relacionados à incerteza quanto à segurança e eficácia dos produtos, levando-se em consideração as condições de uso, que não foram avaliadas durante o processo de homologação pela autoridade competente que regulamenta tal homologação e a possibilidade de efeitos negativos não esperados. No entanto, há pesquisadores que discutem os benefícios do uso off-label e tendem a aprovar seu uso por médicos, já que as melhores técnicas de registro oficial ou governamental não são benéficas para os pacientes. Medicamentos em fim de vida estão mudando o rótulo e resultados de novas pesquisas mais vantajosas aos medicamentos já utilizados na abordagem clínica. ⁽⁶⁾

Justifica-se o presente trabalho, uma vez que a prática off label tem sido constante no Brasil. Assim, farmácia tem que ter uma postura científica e ética ao lidar com tais prescrições. O tema está cada vez mais no contexto da saúde pública, especialmente quando se refere a discussão sobre o uso racional de medicamentos, envolvendo a segurança consumidores.

Diante dessa realidade, este artigo tem como objetivo analisar o papel do farmacêutico diante do consumo de medicamentos off-label. Buscou-se também analisar os principais riscos à saúde do paciente associados ao uso de medicamentos prescritos off-label.

MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa com abordagem de pesquisa qualitativa. A busca de artigos foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), artigos publicados na Scientific Electronic Library Online (SCIELO), e estudos disponibilizados pela base Pubmed.

Para a busca informatizada das publicações científicas, foram utilizados os seguintes Descritores das Ciências da Saúde (DeCS) nas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Os descritores utilizados foram: off label, farmacêutico, medicamento e bula, foram utilizado os conectivos “E” e “AND”.

O critério de inclusão foi o de escolher artigos que tiveram mais afinidade com o objetivo proposto neste estudo, artigos completos, sejam estudos de casos, observacionais e/ou experimentais, com publicação entre os anos de 2010 até 2020. Como primeiro passo foi feito uma leitura pré-seletiva, o qual permite eliminar o dispensável, para fixar-se no que é de real interesse, além da coleta de dados com informações sobre a prescrição e uso de medicamento off label diante da postura profissional do farmacêutico.

Simultaneamente foi feito um refinamento dos artigos encontrados,

descartando alguns periódicos. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados anteriores ao ano de 2010, estudos de revisão de qualquer tipo, artigos duplicados e trabalhos monográficos de conclusão de cursos.

Por fim utilizou-se uma leitura crítica interpretativa do material encontrado visando subsidiar a pesquisa, realizando a categorização dos dados, de forma a responder o problema do estudo, no qual foi o seguinte: quais são os principais riscos à saúde do paciente quanto ao uso de medicamentos com prescrição off label?. A análise dos resultados e a discussão do tema em pauta, foi subsidiado pelos artigos selecionados e aceitos para servirem como fonte primária e bibliográfica.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Os achados da pesquisa destaca que os fármacos off label tem percentuais elevados de vendas em farmácias ou de uso nos hospitais, e tem se tornado uma prática que interage com a liberdade de escolha dos médicos nos casos das prescrições. Principalmente, em momentos e situações que se exige tratamento sem haver um respaldo científico a contento. Por exemplo, no caso da pandemia covid-19 existe a discussão sobre o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina, associada à azitromicina, no tratamento da Covid-19, sem estudos científicos conclusivos para a validação de sua eficácia e sem consenso médico.

Um alerta está sempre em destaque, que é o fato de que a prática off label no Brasil tem sido uma constante e a farmácia deve ter postura científica e ética no manuseio dessas prescrições. Sabe-se que os profissionais da área da saúde, especificamente, os farmacêuticos, devem entender que o ciclo de vida do medicamento tem três fases: uma fase de pesquisa e desenvolvimento, uma fase de registro de medicamentos e uma fase de marketing. Portanto, hipotetiza-se que a prescrição e o uso de medicamentos off label podem ser prejudiciais à saúde do paciente e colocar em risco seu tratamento e cuidado.

O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS

O uso de medicamentos off label (UOLM) é definido como o uso de medicamentos por indicação, grupo de pessoas ou sistema de gestão que a autoridade competente não foi aprovado com base na autoridade competente, reconhecendo a liberdade dos médicos de escolher o que é mais benéfico para seus pacientes. O UOLM é legalizado e geralmente pode ser apoiado por algumas evidências científicas que são comuns em algumas situações clínicas. Embora, essa prática exponha um caminho inovador, existe uma preocupação quanto aos seus riscos e também os custos associados à sua saúde ao paciente. ^(7,8)

Nos artigos publicados sobre ciências farmacêuticas, a menção sobre o uso de off-label tem como elementos fomentadores, aquelas pessoas que descartam que tal prática é nociva. Vale ressaltar, que “O uso off-label de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado”. ⁽⁸⁾

No entanto, ainda não há regulamentação sanitária para uso off label, sendo os dispositivos no máximo definindo as condições de financiamento. Dada a realidade médica do uso off label e a falta de regulamentação no Brasil, inclusive para fins de financiamento exclusivo, pode-se indicar que o apoio legislativo é um meio adequado para a utilização off label no SUS e o suporte jurídico do SUS na saúde integrativa pode superar fragilidades regulatórias para situações em que

alternativas terapêuticas são registradas e não possuem as propriedades ou eficácia exigidas para a garantia da vida. ⁽⁹⁾

O uso de medicamentos off-label é comum em populações especiais, como crianças e mulheres grávidas, pois os ensaios clínicos geralmente não são realizados nessas populações.

[...] A justificativa ética para a ocorrência de prescrição off label é que ela pode proporcionar o melhor tratamento disponível para um determinado paciente. Isto contrasta com a justificativa ética para a realização de ensaios clínicos, que é o de desenvolver novas terapias ou esclarecer o melhor uso dos tratamentos existentes para futuros pacientes. A gravidade da patologia também pode ser uma razão para se prescrever e utilizar medicamentos não aprovados, tendo em vista a relação risco benefício. O uso off label também pode promover avanços dos conhecimentos médicos sobre o medicamento, principalmente no caso de patologias que não são tão frequentes na população ou raras onde os altos custos do processo de regulamentação não despertariam interesse do fabricante tendo em vista o pequeno mercado. ⁽¹⁰⁾

Note-se que a falta de formas suficientes de medicação leva a ajustes que, se não forem realizados corretamente, podem levar a riscos de imprecisão da dose, infecção durante o manuseio, perda de estabilidade, incompatibilidade, interações devido à interação, eficácia reduzida, mau gosto e riscos para os profissionais de saúde. Portanto, desafiar o uso alternativo de medicamentos off label, requer que seu uso inusitado seja justificado clinicamente, ainda que seja acompanhado de esclarecimento e consentimento dos responsáveis, dimensionando os riscos e benefícios. ^(7,2)

Estudos publicados na Europa e em outros países desenvolvidos, realizados principalmente com crianças hospitalizadas, mostram que entre 36% e 92% das crianças internadas em unidades hospitalares recebiam pelo menos um medicamento para atender as suas necessidades clínicas. As taxas mais altas foram observadas em grupos mais de recém-nascidos (80-97%) e em grupos de doentes (70-92% em ITUs pediátricas). Uma explicação para o aumento do uso off-label de medicamentos na população pediátrica pode vir do fato de que os ensaios clínicos em crianças não são realizados rotineiramente porque é mais difícil a aprovação dos pais e responsáveis, para estudos e exames em pesquisas randomizadas. ⁽³⁾

Todavia a promoção de medicamentos para uso off label no Brasil é proibida, conforme a Resolução RDC nº 96 de 17 de dezembro de 2008, segundo a qual, todas as alegações presentes na peça publicitária referentes à ação do medicamento, indicações, posologia, modo de usar, reações adversas, eficácia, segurança, qualidade e demais características do medicamento devem ser compatíveis com as informações registradas na ANVISA. ^(3,4)

Portanto, a prescrição de medicamentos *off label* é uma infração ética, cível e penal, com reflexos na judicialização por erro médico. No Brasil o medicamento para ter autorização de comercialização deve possuir registro junto ao Ministério da Saúde, o qual só é concedido após comprovação científica de sua eficácia e segurança. ⁽¹¹⁾

Em 19 de janeiro de 2010, entretanto, foi aprovada a Resolução nº 47/2009, que dispõe sobre as regras para a fabricação de medicamentos, a harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas para pacientes e profissionais de saúde. ⁽¹²⁾

Nesse caso, porém, o médico poderá utilizar o medicamento para uma indicação não prevista na bula, caso acredite que isso trará benefícios para o paciente. Em geral, o medicamento é usado empiricamente, com base em estudos não comprovados, e pode ser caracterizado como erro médico. No entanto, seu uso é amplamente considerado correto, mas apenas ainda não aprovado. ^(5,6)

A PRÁTICA OFF LABEL E OS RISCOS ASSOCIADOS À TERAPIA MEDICAMENTOSA

Embora haja evidências suficientes para justificar alguns UOLM, a falta de aprovação regulatória implica que o uso off-label não recebeu o mesmo nível de escrutínio científico que as alegações aprovadas. Isso leva a restrições na indústria farmacêutica ⁽⁷⁾

É reconhecido que muito pouco pode ser alcançado diante desse impasse ético que limita a indústria farmacêutica. Porém, não pode haver omissão de informações, seja por meio de brochuras, seja por meio de etiquetas que requeiram manutenção, com clara violação dos direitos do consumidor e prática discriminatória dos direitos dos cidadãos. ⁽¹⁰⁾

Em geral, existem dois tipos de UOLM na prática, um que usa um medicamento para uma doença diferente da especificada, como a gabapentina, um medicamento antiepiléptico usado para tratar dores neuropáticas, e outro em que é usado um fármaco onde as especificações para as quais foi aprovado não são respeitadas, como por exemplo, o uso do sildenafil, um fármaco aprovado para o tratamento da disfunção erétil, usado para melhorar a performance sexual. ⁽⁷⁾

Os cientistas reconhecem que o monitoramento da segurança do medicamento é um processo contínuo que começa antes de ser administrado a humanos e se estende por todo o ciclo de vida do medicamento. Antes de ser aprovado para venda, devem ser garantidos os dados de estudos in vitro, estudos em animais, estudos de farmacologia clínica e estudos clínicos que confirmam a segurança e eficácia do medicamento para indicações específicas. Práticas off-label podem aumentar o risco de danos à saúde, e os médicos precisam de anos de estudo e experimentação para chegar a uma nova indicação para um medicamento. ^(4,5,7)

É relatado na literatura que os medicamentos off label e não licenciados são os mais comumente usados em neonatologia e unidades de terapia intensiva com prevalência de até 90%. ⁽¹⁴⁾

No estudo transversal com coleta retrospectiva, que analisou as prescrições de 326 pacientes emitidas de agosto a dezembro de 2012 em dois centros de saúde do município de Viamão, os medicamentos off label mais prescritos nas classes terapêuticas foram: loratadina, salbutamol spray oral, fenoterol, dimeticona. ⁽¹⁵⁾

O uso off label é definido pela ANVISA como “o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na ANVISA. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração”. O Código de Ética Médica preceitua em seu artigo 102, Parágrafo único “A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante”. ⁽¹²⁾

A fluoxetina, um inibidor seletivo responsável pela reabsorção de um neurotransmissor, no presente caso da serotonina (ISRS), é uma das drogas psicotrópicas mais amplamente utilizadas por sua eficácia no tratamento dos sintomas da depressão humana. No entanto, os principais efeitos colaterais incluem

desejo suicida e perda de apetite. Como resultado, a perda de peso no tratamento da obesidade ou do sobrepeso tornou-se uma das principais desvantagens da receita do rótulo. Neste contexto, convém salientar que “o uso *off label* é justificado quando houver estudos comparativos mostrando uma vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes”.^(13, 16)

Sabe-se que não existe uma tradução oficial para o português para o termo em pauta, “usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).”⁽¹⁶⁾

A liberdade de prescrição médica possibilita identificar algumas desvantagens que podem expor os pacientes ao risco de eventos adversos, tais como a falta de segurança e eficácia das ações farmacocinéticas. Além dos riscos à saúde dos pacientes, o uso dos medicamentos *off label* são caracterizados pelos altos custos e também a falta de estudos mais rigorosos sobre os possíveis efeitos colaterais. Nesse contexto, a falta de produtos com propriedades adequadas pode ser um importante fator de risco para o URM, além da possibilidade de o paciente ter intoxicações sérias.⁽¹⁷⁾

Os desafios para a farmácia, diante da realidade dos medicamentos *off label* e do uso racional de medicamentos (URM), são confrontados com situações que requerem atenção especial de todos os envolvidos no setor público de saúde. A colocação em prática do Uso Racional de Medicamentos na atenção farmacêutica, dentre tantas ações, deve exigir estratégias como a seleção de medicamentos. Há também uma série de hábitos e práticas que influenciam os resultados do URM e sua eficácia, como por exemplo: a grande quantidade de produtos farmacêuticos registrados como novidades que não diferem dos já existentes, a proliferação de uso sem avaliação do impacto da adoção do medicamento, além das negativas das práticas do URM por parte de muitos usuários e com apoio da indústria farmacêutica, visto por eles como uma restrição à liberdade de prescrição e uso do paciente de tais medicamentos.⁽¹⁸⁾

Os estudos indicam que que “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”⁽¹⁹⁾, é mais uma prova o quanto é essencial o farmacêutico em todo processo terapêutico em pacientes que utilizam os medicamentos *off label*, pois esse profissional tem competências e habilidades que podem ajudar nas orientações do uso desses medicamentos, de maneira eficaz, com zelo técnico-científico e com ética profissional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo como objetivo analisar o papel do farmacêutico diante do consumo de medicamentos *off-label* e também identificar os riscos à saúde do paciente associados ao uso de medicamentos prescritos *off-label*, alguns achados merecem destaque.

O médico poderá utilizar o medicamento para uma indicação não prevista na bula, caso acredite que isso trará benefícios para o paciente, todavia essa possibilidade não deve colocar o paciente diante de situações de riscos à saúde e a integridade física e mental.

A pesquisa detectou que o monitoramento da segurança do medicamento é um processo contínuo que começa antes de ser administrado a humanos e se estende por todo o ciclo de vida do medicamento. As Práticas *off-label* podem

aumentar o risco de danos à saúde, e os médicos precisam de anos de estudo e experimentação para chegar a uma nova indicação para um medicamento, sendo assim a prudência é fundamental para o exercício da profissão médica e deve o farmacêutico estar atento aos riscos potencializados no uso de medicamentos off-label, devido à falta de informações conclusivas sobre os agentes e fármacos inseridos no medicamento.

Conclui-se que o farmacêutico tem como responsabilidade ponderar riscos e benefícios quando se opta pela prescrição off label, e ter um diálogo compreensível com os pacientes alertando para as possíveis consequências do uso desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

01. Carvalho ML. Desafios no uso de medicamentos fora da etiqueta. Rev. paul. pediatr. [Internet]. Mar de 2016 [citado 2020 08 de junho]; 34 (1): 1-2. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822016000100001&lng=en. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.12.007> .
02. Amaral DR, Rossi MB, Lopes CT e Lopes JL. Intervenções não farmacológicas para melhorar a qualidade de vida na insuficiência cardíaca: uma revisão integrativa. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2017 fev [citado 2020 08 de junho]; 70 (1): 198-209. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000100198&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0112> .
03. Ramos, KA. O uso off label de medicamentos e a busca por evidências orientadoras de conduta: uma abordagem necessária, [dissertação], UFMG, 2011.
04. Pereira MSP & Rau C. A prática off label e os riscos associados à terapia medicamentosa sem orientação médica, IFAR/PUC-GO, 2013.
05. Paula CS et al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label, Rev. Bras. Farm., 91(1):3-8,2010.
06. Nobre PFS. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos, Nobre PFS, Ciência & Saúde Coletiva, 18(3):847-854, 2013.
07. Cardoso LAG. Uso Off-Label de Medicamentos Universidade Fernando Pessoa Porto, 2014.
08. Loureiro CV et al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro, Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.4 n.1 17-21 jan./mar. 2013.
09. Silveira MC. O uso Off Label de Medicamentos no Brasil, [dissertação], FIOCRUZ, 2019, 196p.
10. Silva PC, Gomes MO, Dallarmi MM. Medicamento e o uso off label. Visão Acadêmica, Curitiba, v.12, n.2, Jul. - Dez./2011 - ISSN 1518-5192.

11. Neto DC et.al. O Uso Off Label de Psicotr3picos no Tratamento da Obesidade. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 02, Ed. 01, Vol. 16. pp 308-320, Março de 2017. ISSN:2448-0959
- 12 . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 09 set. 2009.
- 13 . Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Relatório estatístico do Sistema Nacional Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) apontando o uso abusivo de determinados medicamentos no Brasil. 2009. www.anvisa.gov.br/sngpc/relatorio_2009.pdf.
14. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 June 08] ; 58(1): 82-87. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000100019&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000100019>.
15. Gonçalves MG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. Rev. paul. pediatr. [Internet]. 2016 Mar [citado 2020 Jun 08] ; 34(1): 11-17. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822016000100011&lng=pt. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>.
16. Ministério da Saúde. Uso off label: erro ou necessidade? Rev. Saúde Pública [Internet]. 2012 Apr; 46 (2): 395-397.
17. ANTÔNIO, NCL. O uso Off Label de medicamentos: as fronteiras entre os benefícios e riscos dessa prática clínica. 2017. 47 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2017.
18. Esher A, Coutinho T. Uso racional de medicamentos, farmacêuticalização e usos do metilfenidato. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2017 Ago; 22(8): 2571-2580. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002802571&lng=pt. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.08622017>.
19. Diel, JAC et al. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia. v. 23, e200030. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200030>>. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200030>.