

Mapeamento das evidências de medicamentos isentos de prescrição registrados no Brasil: análise comparativa segundo método Grade

Mapping the evidence of over-the-counter medicines registered in Brazil: Comparative analysis according to the GRADE method

Nara Amanda Laismann¹, Gustavo Pereira Calado¹, Ana Paula de Oliveira Barbosa¹, Rodrigo Fonseca Lima¹, Rafael Santos Santana¹

DOI: 10.1590/2358-289820241438939P

RESUMO Os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) ou de venda livre podem ser fornecidos sem exigência de receita. Este estudo objetivou analisar o perfil farmacológico, risco e qualidade da evidência dos MIP registrados no Brasil. Foram consultadas as bases de dados da Anvisa e a base de síntese Micromedex. As indicações de uso foram classificadas segundo Ciap, os medicamentos segundo ATC e a qualidade da evidência segundo método Grade. Foram identificados 188 MIP, com 376 apresentações. Os grupos de trato alimentar e respiratório tiveram os maiores números de fármacos, com 19% cada. No geral, 61% dos fármacos foram classificados como evidência alta ou moderada e 39% como baixa, muito baixa ou sem evidência. Apesar da prevalência de maior qualidade de evidência, as restrições precisam ser evidenciadas, pois cerca de 55% dos fármacos possuem força de recomendação fraca, 67% não podem ser utilizados por crianças menores de 6 anos, 95% não possuem informações confiáveis de segurança na gestação e 87% não possuem informações de uso na lactação. Mais pesquisas sobre o tema, políticas de autocuidado apoiado e monitoramento parecem essenciais para melhor compreender os riscos e benefícios associados aos MIP, garantindo uma prática clínica mais segura e baseada em evidências.

PALAVRAS-CHAVE Medicamentos sem prescrição. Prática clínica baseada em evidências. Farmácias. Automedicação.

ABSTRACT *Over-the-counter medications (OTC), also known as non-prescription drugs can be dispensed without a prescription. This study aimed to analyze the pharmacological profile, risk, and quality of evidence of OTC medications registered in Brazil. The databases of ANVISA and Micromedex synthesis were consulted. The indications for use were classified according to CIAP, the medications according to ATC, and the quality of evidence according to the GRADE method. A total of 188 OTC medications were identified, comprising 376 presentations. The groups related to the digestive tract and respiratory system had the highest number of drugs, each accounting for 19%. Overall, 61% of the drugs were classified as having high or moderate evidence, and 39% as low, very low, or lacking evidence. Despite the prevalence of higher-quality evidence, restrictions need to be highlighted, as approximately 55% of the drugs have a weak recommendation, 67% may not be used by children under the age of 6, 95% lack reliable safety information during pregnancy, and 87% lack clear information regarding use during lactation. Further research on the topic, supported self-care policies, and monitoring seem essential to better understand the risks and benefits associated with OTC medications, thus ensuring a safer and evidence-based clinical practice.*

KEYWORDS *Nonprescription drugs. Evidence-based practice. Pharmacies. Self-medication.*

¹Universidade de Brasília (UNB) – Brasília (DF), Brasil.
rafael.santana@unb.br



Introdução

Por ser um direito fundamental à saúde, o acesso a medicamentos reflete fatores que são determinantes e condicionantes à saúde, manifestando melhoria das situações de vida de uma população¹. Os medicamentos aprovados por agências sanitárias têm o intuito de diagnosticar, prevenir, curar ou aliviar os sintomas de doenças, pois são produtos farmacêuticos fabricados com rigor técnico elevado, com finalidade de garantia de segurança, eficácia e qualidade¹. Os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), também chamados de medicamentos de venda livre ou medicamentos Over-the-counter (OTC), são aqueles que podem ser vendidos sem necessidade de prescrição, recomendados para o manejo de problemas de saúde autolimitados e, além disso, são integrados aos sistemas de saúde em todo o mundo e contribuem para os processos de debate acerca da automedicação¹⁻³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informa que o uso de MIP promove o autocuidado, definido como a

Capacidade dos indivíduos promoverem a saúde, prevenção de doenças e lidar com doenças e incapacidades com ou sem o apoio de um profissional da saúde, reconhecendo os indivíduos como agentes ativos na gestão de sua própria assistência à saúde⁴.

Dessa forma, as intervenções de autocuidado incluem uso de medicamentos, aconselhamento, diagnósticos ou tecnologias digitais e, dependendo da intervenção, pode ser empregada com ou sem a supervisão de um profissional da saúde. Assim, o autocuidado abrange questões como higiene, nutrição, estilo de vida, fatores ambientais e socioeconômicos^{4,5}.

Nos dias atuais, a automedicação com MIP tem se tornado ainda mais comum e com condutas que podem trazer sérios riscos à saúde. Com esse cenário, é essencial a atuação do farmacêutico na prática da automedicação responsável como modelo de autocuidado e

uso racional de medicamentos, principalmente na indicação e prescrição de MIP³, atos respaldados pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 585 e 586, de 2013, do Conselho Federal de Farmácia (CFF) como atribuições clínicas do farmacêutico com intuito de estabelecer e conduzir uma relação de cuidado centrada no paciente³⁻⁹.

Apesar dos inúmeros riscos envolvidos na automedicação com MIP, existem poucas pesquisas que forneçam informações sobre o perfil desses medicamentos disponíveis e a qualidade das evidências. Sendo assim, devido à importância do acesso a informações atualizadas e confiáveis sobre os MIP comercializados no Brasil¹⁰, este estudo propõe realizar uma análise do perfil farmacológico, grau de risco e nível de evidência com força de recomendação dos medicamentos isentos de prescrição registrados no Brasil.

Material e métodos

Trata-se de estudo que analisou os medicamentos isentos de prescrição que constam na lista da Instrução Normativa (IN) nº 120, de 9 de março de 2022, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹¹. O processo então ocorreu em três etapas conforme informações a seguir.

Análise do perfil farmacológico e de uso

Após a identificação dos medicamentos da lista de MIP registrados no Brasil, foram coletadas informações básicas, como: nome do fármaco, apresentações disponíveis e indicação terapêutica simplificada por meio de bulas cadastradas no repositório da Anvisa e na base de dados Micromedex®.

Os MIP foram organizados segundo a Classificação Internacional de Atenção Primária – 2ª edição (Ciap-2)¹², uma ferramenta adequada à atenção básica que permite categorizar os problemas clínicos com base

na pessoa e não na doença, onde foi considerada a indicação clínica principal do medicamento descrito¹². Os MIP também foram organizados utilizando o sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)¹³, no qual os medicamentos são divididos em diversos grupos com base em seus locais de ação, características terapêuticas e químicas¹³. Nesse sistema, foram considerados os códigos principais, o primeiro nível, referente ao grupo principal anatômico, bem como o terceiro nível, relativo ao subgrupo farmacológico. Quanto aos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), as informações foram confirmadas com base na Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (Rename) através dos fármacos disponíveis¹⁴.

Análise do nível de evidência e força de recomendação

A análise da qualidade da evidência disponível foi realizada a partir de dados do Micromedex®, com checagem das fontes originais e enquadramento nas categorias a seguir:

CATEGORIAS DE NÍVEL DE EVIDÊNCIA

- Categoria A: Meta-análises de ensaios clínicos randomizados com homogeneidade quanto às direções e graus de resultados em estudos individuais. Foram identificados vários ensaios clínicos bem conduzidos que envolveram grande número de pacientes;
- Categoria B: Meta-análises de ensaios clínicos randomizados com conclusões conflitantes com relação às direções e graus de resultados entre estudos individuais. Ensaios clínicos randomizados que envolveram um pequeno número de pacientes ou tiveram falhas metodológicas significativas. Estudos não randomizados;
- Categoria C: Evidência baseada em dados derivados de opinião ou consenso de especialistas, relatos de casos ou séries de casos;

- Sem Evidência: Não foram localizadas evidências/estudos para o tratamento avaliado na referida indicação.

Após checagem nas bases e fontes, os medicamentos foram reclassificados conforme método Grade (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations), com base nas categorias dos níveis de evidência disponíveis no Micromedex^{®15,16}. Essa nova classificação foi realizada por entender que se trata de um método amplamente conhecido para análise da qualidade de evidências e por conta da sua facilidade de interpretação pelos leitores e comunidade científica. Foram utilizadas as categorias a seguir:

Nível de Evidência

- Alta: Baseada em conjunto de ensaios clínicos bem delineados, com amostras representativas e sem limitações significativas de risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão ou viés de publicação;
 - Moderada: Baseada em conjunto de ensaios clínicos com limitações leves de vieses de delineamento, inconsistência, desfechos substitutos ou validade externa comprometida;
 - Baixa: Baseada em conjunto de ensaios clínicos com limitações moderadas (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação) ou em estudos observacionais comparativos do tipo coorte e caso-controle sem limitações significativas;
 - Muito Baixa: Baseada em conjunto de ensaios clínicos com limitações graves (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação), estudos observacionais comparativos com limitações, estudos observacionais não comparados (série e relato de casos) e opinião de especialistas.
- Adicionalmente, foram também classificados de acordo com os Graus de Recomendação

do sistema Grade^{15,17}, que normalmente podem ter uma maior variação de interpretação para classificação, uma vez que se trata de uma avaliação mais qualitativa dos pesquisadores ou cuidadores que devem indicar, mediante o arcabouço de evidências disponíveis, se a intervenção tem uma recomendação de uso forte ou fraca. Neste estudo, para garantir maior reprodutibilidade, optou-se por, além de levar em consideração as orientações do Grade, seguir também a classificação de níveis de recomendação do Micromedex[®], conforme descrito a seguir.

Força de recomendação

- Forte (efeitos benéficos superam os efeitos maléficos): Entende-se que nessas situações a maioria dos pacientes devem receber a intervenção recomendada. Nos critérios do Micromedex[®] englobam tratamentos de Classe I (provou ser útil e deve ser usado) e Classe IIa (geralmente considerado útil e é indicado na maioria dos casos);
- Fraco (a diferença entre efeitos desejáveis e efeitos adversos é mínima): Nesses casos, não há total clareza sobre os benefícios ou o balanço entre os riscos e efeitos positivos não parece tão favorável, o que demanda maior análise do caso e discussão com as partes interessadas. Nos critérios do Micromedex[®] englobam tratamentos de Classe IIb (tratamento fornecido pode ser útil e é indicado em alguns casos, mas não na maioria), Classe III (tratamento dado não é útil e deve ser evitado).

Com o objetivo de classificar a qualidade da evidência, esta recebe um nível seguido por uma recomendação, obtendo graduações a fim de avaliar a robustez das evidências e a consistência das recomendações. Com o Grade, há reconhecimento dos impactos dos ensaios clínicos randomizados nos níveis de evidência, quando comparado com relato de casos ou opinião de especialistas. Com isso, o nível de qualidade

não implica na força de uma recomendação, de maneira que uma evidência de baixa qualidade possa ter uma recomendação forte¹⁶.

Análise do grau de risco dos medicamentos

Para uma análise abrangente dos riscos associados aos MIP, foi considerada maior concentração nas populações de lactantes, gestantes e pediátricas em uma abordagem para garantir a segurança desses grupos, especificamente, dadas suas vulnerabilidades. As informações referentes ao uso em pediatria e a idade inicial foram analisadas nas bulas dos medicamentos e no Micromedex[®], distribuídas em 3 grupos de acordo com a faixa etária de permissão para utilização, onde classificou-se de 0 a 6 anos, de 6 a 12 anos e apenas para adultos.

A categoria de risco do uso de medicamentos durante a gravidez foi classificada de acordo com a base de dados Micromedex[®], sendo elas: dano fetal foi demonstrado, risco fetal não pode ser descartado e risco fetal mínimo. Os fármacos são categorizados conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez, classificados em 5 categorias: A (ensaios não demonstraram risco fetal), B (ensaios indicam ausência de danos fetais, mas não há estudos controlados em humanos), C (ensaios em animais mostraram efeitos adversos, mas não há estudos controlados em humanos), D (há evidência de risco fetal em humanos, mas benefícios podem se sobrepor aos riscos) e X (evidências de riscos fetais não justificam quaisquer benefícios). Os medicamentos com associações de mais de um fármaco foram considerados a classe de maior risco apresentada por seus componentes¹⁸.

Durante a lactação, as categorias de risco foram classificadas em 3 grupos: uso compatível (uso potencialmente seguro durante a lactação, tendo em vista que não há relatos de efeitos farmacológicos significativos para o lactante), uso criterioso (o uso depende da avaliação do risco/benefício, exigindo monitorização

clínica do lactente) e uso contraindicado (exige interrupção da amamentação, pois apresenta riscos significativos no lactente)¹⁹.

Resultados

Análise do perfil farmacológico e de uso

Com base na IN nº 120, de 2022¹¹, foram identificados 188 diferentes fármacos entre os MIP, somando-se um total de 376 apresentações disponíveis, representado pelo número de fármacos e número de apresentações, respectivamente.

Considerando o primeiro nível do ATC¹³, os fármacos foram divididos em 10 grupos segundo códigos pré-estabelecidos, representando o grupo principal anatômico e incluindo os principais exemplos de fármacos que pertenciam a cada uma das classificações. Os grupos excluídos não incluem os MIP, tais como: (H)

Preparações hormonais sistêmicas, excl. hormônios sexuais e insulinas; (J) Anti-infecciosos de uso sistêmico; (L) Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; e (V) Vários. Dos 188 fármacos identificados, não foi possível classificar 15 deles devido a falta de categorização na classificação ATC, foram então enquadrados como incompletos (*tabela 1*).

O grupo (A) Trato Alimentar e Metabolismo e o grupo (R) Sistema Respiratório tiveram o maior número de fármacos disponíveis, representando 19% dos fármacos. Os grupos com menores números de fármacos disponíveis foram o grupo (B) Sangue e Órgãos formadores de sangue e (G) Sistema Gênito Urinário e Hormônios Sexuais, tendo apenas 2 fármacos cada, representando 1% dos fármacos.

Em relação à disponibilidade dos medicamentos no SUS, 10% dos fármacos estão listados na Rename¹⁴, totalizando 19 fármacos. Os grupos com maiores números de fármacos disponíveis no SUS são (D) Dermatológicos e (N) Sistema Nervoso, com 4 fármacos em cada grupo (*tabela 1*).

Tabela 1. Classificação dos MIP de acordo com o Código ATC

Código ATC	Principais Fármacos	Número de Fármacos	Número de Apresentações	Disponível no SUS?	
				Sim	Não
(A) Trato Alimentar e Metabolismo	Alginato de sódio + bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio; Bisacodil; Butilbrometo de escopolamina; Carbonato de cálcio; Hidróxido de alumínio; Lactulose; Magaldrato; Picossulfato de sódio; Policarbofila cálcica; Saccharomyces boulardii; Sulfato de neomicina + tartarato de bismuto e sódio + cloridrato de procaína + mentol; Tirotricina + sulfato de hidroxiquinolona + fluoreto de sódio	36 (19%)	72	3 (16%)	33 (20%)
(B) Sangue e Órgãos formadores de sangue	Cobamamida + cloridrato de ciproptadina; Sulfato ferroso	2 (1%)	14	1 (5%)	1 (1%)
(C) Sistema Cardiovascular	Heparina sódica; Policresuleno + cloridrato de cinchocaína; Tribenosídeo + cloridrato de lidocaína	3 (2%)	5	0 (0%)	3 (2%)
(D) Dermatológicos	Acetato de hidrocortisona; Ácido azelaico; Ácido salicílico; Ácido undecilênico + undecilenato de sódio + ácido propiônico + propionato de sódio + hexilresorcinol; Cetoconazol; Cloridrato de isotipendil; Clotrimazol; Flutrimazol; Iodopovidona; Nistatina + óxido de zinco; Nitrato de miconazol; Prometazina; Sulfato de neomicina + bacitracina zíncica; Ureia	31(16%)	51	4 (21%)	27 (16%)
(G) Sistema Gênito Urinário e Hormônios Sexuais	Cloridrato de fenazopiridina; Cloridrato de papaverina + dipirona + extrato fluido de Atropa belladonna	2 (1%)	7	0 (0%)	2 (1%)

Tabela 1. Classificação dos MIP de acordo com o Código ATC

Código ATC	Principais Fármacos	Número de Fármacos	Número de Apresentações	Disponível no SUS?	
				Sim	Não
(M) Sistema Muscu- loesquelético	Acetofenaco; Diclofenaco sódico; Ibuprofeno; Loxoprofeno sódico; Naproxeno; Salicilato de etilenoglicol + levomentol + acetato de racealfatocoferol + cânfora; Salicilato de metila + cânfora + mentol; Salicilato de metila + salicilato de etilenoglicol + levomentol + cânfora; Nimesulida	20 (11%)	46	2 (11%)	18 (11%)
(N) Sistema Nervoso	Ácido acetilsalicílico; Dipirona; Fenol + mentol; Maleato de clorfeniramina + ácido ascórbico + dipirona monoidratada; Nicotina; Paracetamol; Paracetamol + propifenazona + cafeína; Tintura Matricaria chamomilla L + cloridrato de lidocaína + polidocanol	29 (15%)	66	4 (21%)	25 (15%)
(S) Órgãos Sensoriais	Álcool polivinílico; Carbômer + sorbitol; Carmelose sódica; Cloreto de benzalcônio + ácido bórico; Cloridrato de nafazolina + maleato de feniramina; Dextrana + hipromelose; Hipromelose	11 (6%)	11	1 (5%)	10 (6%)
(P) Produtos Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes	Cloridrato de levamisol; Deltametrina; Mebendazol; Permetrina	4 (2%)	8	1 (5%)	3 (2%)
(R) Sistema Respiratório	Acetilcisteína; Bromidrato de dextrometorfano; Cânfora + eucaliptol + mentol + guaiacol; Carbocisteína; Cloreto de cetilpiridínio; Cloreto de sódio; Cloridrato de ambroxol; Cloridrato de azelastina; cloridrato de benzidamina; Cloridrato de bromexina; Cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio; Cloridrato de fexofenadina; Desloratadina; Dropropizina; Ebastina; Fendizoato de cloperastina; Guaifenesina; Levomentol + cânfora + óleo de eucalipto; Loratadina; Maleato de dexclorfeniramina; Tirotricina + sulfato de hidroxiquinolina + cloridrato de lidocaína	35 (19%)	80	3 (16%)	32 (19%)
Incompleto*	Alfaestradiol; Ascorbato de sódio + colesticalferol + citrato de zinco trihidratado; Bacillus cereus; Cânfora; Coaltar; Essência de terebentina + salicilato de metila + cânfora + mentol; Eucaliptol + terpina monoidratada + mentol; Hialuronato de sódio; Hidroxiquinolina + trolamina; Palmitato De retinol (Vit. A) + colesticalferol (Vit. D3) + acetato de racealfatocoferol; Polissulfato de mucopolissacarídeo; Racemetionina + cloreto de colina; Racemetionina + cloreto de colina + inositol + cianocobalamina; Subgalato de bismuto + óxido de zinco; Subgalato de bismuto + óxido de zinco + iodeto de timol	15 (8%)	20	0 (0%)	15 (9%)
TOTAL		188	376	19 (10%)	169 (90%)

Fonte: elaboração própria.

* Fármacos que não foram encontradas as classificações no Código ATC.

Dos 188 fármacos classificados em 13 grupos Ciap-2¹², 26% são classificados no grupo Digestivo (D), correspondendo a 48 medicamentos, representando assim o maior grupo.

O segundo maior grupo com número de MIP é o grupo Pele (S), com 21% dos fármacos, correspondendo a 40 medicamentos (tabela 2).

Tabela 2. Classificação dos MIPs de acordo com o grupo Ciap-2

Grupo Ciap-2	Principais Indicações	Número de Fármacos	Nível de Evidência (Grade)			Força de Recomendação (Grade)
			Alto/ Moderado	Baixo/Muito Baixo/ Sem Evidência	Forte	Fraca / Sem Evidência
Sintomas gerais e inespecíficos (A)	Dores leves, moderadas a fortes, incluindo as associadas com cólicas menstruais e a gripes e resfriados comuns; febre; dores musculares e articulares, entre outros.	13 (7%)	12 (10%)	1 (1%)	10 (12%)	3 (3%)
Sangue, órgãos hematopoiéticos e linfático (B)	Anemias por deficiência de ferro	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Digestivo (D)	Alívio de cólicas gastrointestinais, das vias biliares, dos órgãos sexuais e das vias urinárias, alívio da regurgitação ácida, azia e dor de estômago devido a má digestão, enjoo e vômito, alívio da azia, eructação e flatulência; laxativo; prisão de ventre, inflamação e dores na mucosa da boca e garganta; ascaridíase, entre outros.	48 (26%)	26 (23%)	22 (30%)	24 (29%)	24 (23%)
Olhos (F)	Lubrificante oftálmico / lágrima artificial; irritação e prurido oculares causados por exposição a agentes irritantes e higiene dos olhos.	12 (6%)	7 (6%)	5 (7%)	6 (7%)	6 (6%)
Ouvidos (H)	Dor de ouvido e remoção de cerume;	2 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (2%)
Circulatório (K)	Flebites e tromboflebites superficiais, hematomas e contusões, dor pós escleropatia venosa; hemorroidas; fissuras, prurido e eczema da região do ânus; curativos após cirurgias proctológicas.	3 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)
Musculoesquelético (L)	Dor e inflamação do sistema musculoesquelético e dores musculares leves e moderadas	17 (9%)	2 (2%)	15 (21%)	2 (2%)	15 (14%)
Sistema nervoso (N)	Cefaleia, enxaqueca e cólicas abdominais; cefaleia e alergias; dores leves a moderadas associadas a contrações musculares, incluindo cefaleia tensional	6 (3%)	6 (5%)	0 (0%)	3 (4%)	3 (3%)
Psicológico (P)	Dependência do tabaco e sintomas da síndrome de abstinência de nicotina	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Respiratório (R)	Tosse seca com ou sem catarro associada a gripes e resfriados ou à inalação de agentes irritantes; mucosa nasal ressecada e irritada; congestão nasal; inflamação da garganta; secreções mucosas densas e viscosas nas vias respiratórias, decorrentes ou associadas a doenças broncopulmonares; sintomas de gripe, resfriado, rinite e sinusite, alérgicos ou não; sintomas de urticária ou alergias da pele, eczemas, picada de inseto; conjuntivite alérgica; dermatite atópica.	38 (20%)	28 (24%)	10 (14%)	17 (20%)	21 (20%)
Pele (S)	Ferimentos superficiais na pele; higienização das mãos e corpo; afecções cutâneas; prurido; picada de inseto; tratamento e remoção de verrugas comuns; hematomas e inflamações provocadas por varizes e em processos inflamatórios localizados; escabiose; pediculose; infestações por carrapatos; micoses de pele; frieiras de unhas, vulvar e peniana; dermatite seborreica, pitiríase; infecções bacterianas da pele e mucosa, como impetigo e furúnculo; eczemas e queimaduras infectados, úlcera cutânea, caspa, dermatite de fraldas; brotoejas; desodorante e antiperspirante dos pés e axilas; acne vulgar; rosácea entre outros.	40 (21%)	27 (23%)	13 (18%)	18 (21%)	22 (21%)

Tabela 2. Classificação dos MIPs de acordo com o grupo Ciap-2

Grupo Ciap-2	Principais Indicações	Número de Fármacos	Nível de Evidência (Grade)			Força de Recomendação (Grade)
			Alto/Moderado	Baixo/Muito Baixo/Sem Evidência	Forte	Fraca / Sem Evidência
Endócrino, metabólico e nutricional (T)	Distúrbios metabólicos hepáticos	6 (3%)	2 (2%)	4 (5%)	0 (0%)	6 (6%)
Urinário (U)	Dor, ardor e desconforto para urinar.	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
TOTAL		188	115 (61%)	73 (39%)	84 (45%)	104 (55%)

Fonte:elaboração própria.

Análise do nível de evidência e força de recomendação

Quanto ao nível de evidência segundo o método Grade¹⁵, há registro de 61% dos fármacos classificados como alto/moderado e 39% como baixo/muito baixo/sem evidência. O grupo com maior percentual de qualidade da evidência alto/moderado é o grupo Respiratório (R), com 28 fármacos.

Em relação a força de recomendação, 45% dos fármacos possuem recomendação forte para a indicação clínica proposta, sendo o grupo Digestivo (D) com maior número de fármacos. Em contrapartida, 55% dos fármacos apresentam força de recomendação fraca/sem evidência (*tabela 2*).

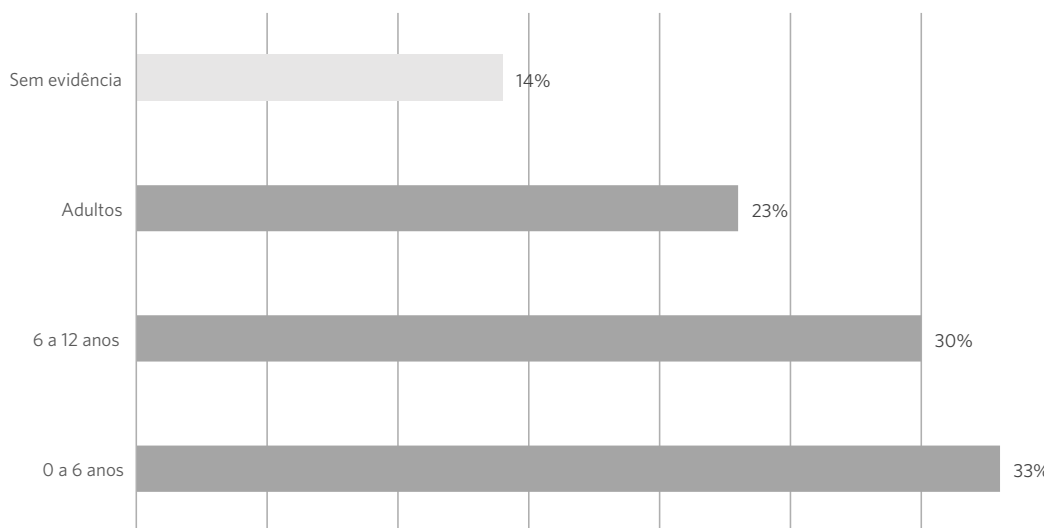
É importante destacar que o *tabela 2* apresenta uma classificação geral dos fármacos, porém existem diversos componentes que são classificados dentro de capítulos específicos. Por exemplo, o Capítulo Respiratório é

abordado de maneira geral, mas, neste trabalho, está relacionado a subclasses como R05 Tosse, R07 Espirro/Congestão Nasal, R21 Sinais/Sintomas da garganta, R74 Infecção Aguda do Aparelho Respiratório Superior, R80 Gripe e R97 Rinite alérgica.

Análise do grau de risco dos medicamentos

Em relação às faixas etárias para utilização dos MIP, 33% desses medicamentos têm registro para uso em crianças de 0 a 6 anos. Em segundo lugar, 30% deles podem ser utilizados por crianças de 6 a 12 anos. Porém, é importante ressaltar que 23% dos 188 MIP apresentam restrições quanto à idade e só podem ser usados por adultos, o que representa 43 diferentes fármacos. Além disso, não foram encontradas evidências de idade mínima de uso para 14% dos MIP, devido à falta de estudos nessa população (*gráfico 1*).

Gráfico 1. Restrição de uso em crianças

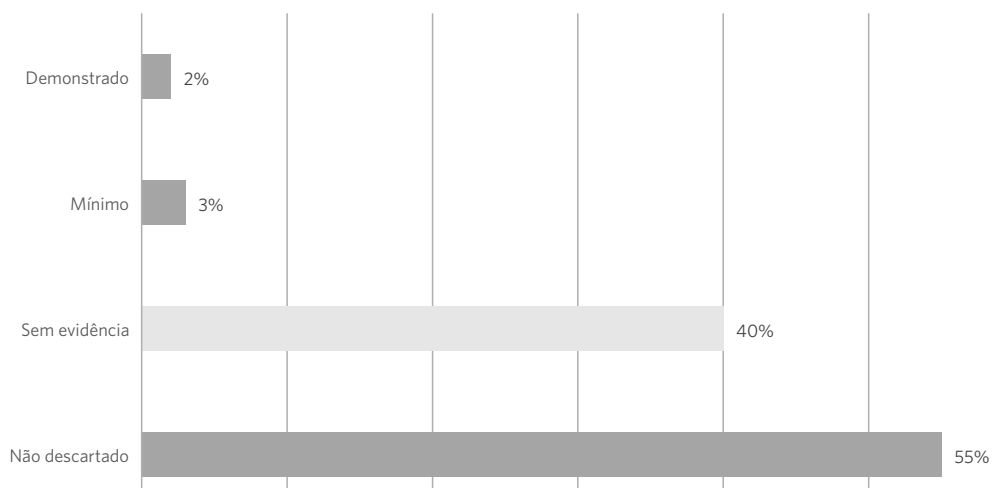


Fonte: elaboração própria.

Dos 112 fármacos classificados para uso durante a gravidez, 55% apresentaram evidências de que há risco fetal que não pode ser descartado. Além disso, 40% não possuem evidências que confirmem sua segurança durante a gestação. Apenas 3% dos fármacos analisados foram considerados seguros para uso durante a gestação. Por outro lado, foram identificados 4 fármacos (2%) que são contraindicados para

gestantes devido ao risco de efeitos adversos. Outrossim, 5 fármacos (3%) apresentam risco fetal mínimo durante a gravidez, são eles: Policarbofila cálcica; Magaldrato + simeticona; Picossulfato de sódio + Cássia senna 1DH + Polygonum punctatum 1CH + Collinsonia canadensis 1CH; Tirotricina + sulfato de hidroxiquinolina + fluoreto de sódio; e Cloridrato de fexofenadina (gráfico 2).

Gráfico 2. Restrição de uso na gravidez

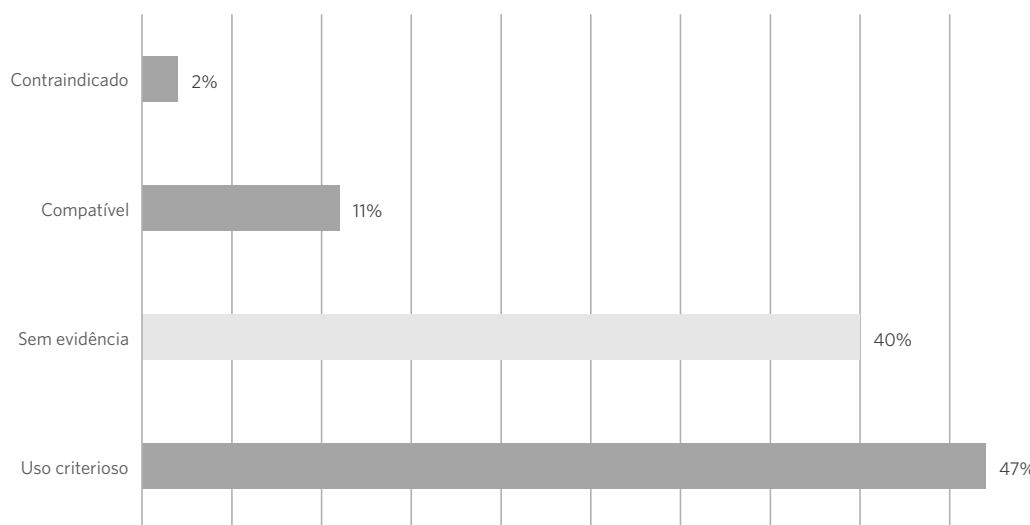


Fonte: elaboração própria.

Os fármacos classificados como compatíveis com a amamentação são potencialmente seguros, já que não há relatos de efeitos farmacológicos significativos para o lactente. Esses medicamentos representam 11% do total. No entanto, é importante avaliar cuidadosamente a relação risco/benefício antes de usá-los e monitorar clinicamente o seu uso. Já os fármacos classificados como uso criterioso representam 47% do total, totalizando 88 medicamentos.

Os fármacos que compõem a categoria de uso contraindicado exigem a interrupção da amamentação, devido às evidências ou ao risco significativo de efeitos adversos para o lactente. Esses medicamentos representam apenas 2% do total. Por outro lado, 40% dos fármacos não se enquadram em nenhuma das três categorias de risco mencionadas acima devido à falta de evidências robustas sobre seu uso durante a amamentação e são classificados como 'sem evidência' (gráfico 3).

Gráfico 3. Restrição de uso na lactação



Fonte: elaboração própria.

Discussão

Na análise do perfil farmacológico dos 188 fármacos classificados como MIP¹¹, os grupos trato alimentar e metabolismo e sistema respiratório apresentaram maior disponibilidade de fármacos, o que pode estar correlacionado a uma possível utilização inadequada desses medicamentos. Um estudo de Mastroianni et al.²⁰ apresentou que o maior número de reações adversas a medicamentos em admissão hospitalar estava relacionado ao uso não racional de medicamentos sem prescrição médica utilizados para sistema digestório (20,5%) e

respiratório (18,2%), no qual os dados corroboram com os resultados encontrados nas principais indicações e grupos do Ciap-2¹².

O maior número de fármacos disponíveis nessas duas classes reflete seu uso generalizado e sem aconselhamento profissional por parte da população. Isso pode ser justificado pelo grande número de opções disponíveis, corroborando com os resultados de Lasota et al.²¹. Em seu estudo sobre o mercado de MIP na Polônia, os autores observaram que os fármacos mais buscados por consumidores em balcão de farmácia eram para doenças digestivas (27%) e respiratórias (68%), incluindo gripes e resfriados²¹.

Embora se acredite que o uso de medicamentos de venda livre seja relativamente seguro, seu uso inadequado pode resultar em graves consequências. Em um estudo conduzido na cidade de Asmara, capital da Eritreia, os pesquisadores descobriram que de 609 clientes entrevistados em farmácias, 93,7% praticavam automedicação com medicamentos de venda livre, dos quais 81,8% estavam em prática de risco. Os medicamentos mais buscados incluíam aqueles para tratamento de problemas respiratórios (14,2%) e analgésicos (34,3%)²².

Um estudo observacional realizado na Espanha mostrou que 78,9% dos indivíduos já haviam tomado ou estavam tomando um MIP e que o consumo desses medicamentos pode ser inseguro, pois o autodiagnóstico incorreto ou a ingestão de doses inadequadas podem levar a efeitos colaterais, ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas²³.

De acordo com a RDC da Anvisa nº 98, de 1º de agosto de 2016²⁴, há critérios para um medicamento ser enquadrado como isento de prescrição, tais como: tempo mínimo de comercialização, segurança (considerando avaliação da causalidade, gravidade e frequência de eventos adversos), indicação para o tratamento, utilização por curto período, ser manejável pelo paciente, baixo potencial de risco e não apresentar dependência²⁴.

A prática da saúde baseada em evidências é uma importante abordagem que visa utilizar a melhor evidência científica disponível para orientar a tomada de decisão clínica¹⁵. O nível de evidência e a força de recomendação determina a avaliação do grau de confiança nas estimativas dos efeitos das intervenções propostas, assim como na determinação da direção e da força de recomendação do manejo^{15,25}.

Apesar de haver um número de fármacos bastante considerável com o Grade baixo/muito baixo/sem evidência e a força de recomendação fraca/sem evidência, entende-se que ainda existem muitas limitações de estudos quanto a evidência dos fármacos e a recomendação para determinadas indicações clínicas, já que os critérios são qualitativos²⁶.

Embora parte dos MIP apresente evidências de baixa qualidade, eles são bastante utilizados para o manejo de problemas autolimitados, contribuindo, assim, para o autocuidado do paciente. Há um percentual expressivo na classe de baixo/muito baixo/sem evidência (39%) e com fraca força de recomendação (55%) dos medicamentos, o que configura um risco para a utilização, dados que são complementados por Scherf-Clavel²⁷ quando alertaram sobre a possibilidade de maior frequência de interações medicamentosas em medicamentos de venda livre, principalmente os anti-inflamatórios não-esteroides e suplementos alimentares²⁷.

Para ajudar no diagnóstico mais exato, a medida de escolha dos fármacos com baixa qualidade de evidência não deve ser feita isoladamente. Isso pode envolver a consideração da experiência na prática clínica e incentivar a participação do paciente nas decisões de seu próprio tratamento, alinhando-se com o estudo de Moritz et al.²⁸, que destaca como a prática baseada em evidências estabelece os melhores resultados científicos disponíveis com a experiência clínica e as preferências do paciente, a fim de otimizar a tomada de decisão clínica^{28,29}.

Um estudo realizado na Alemanha relatou que a classificação da eficácia do medicamento está entre os critérios mais importantes para a recomendação de MIP³⁰. Por outro lado, julgaram os dados de ensaios clínicos tão importantes quanto a experiência pessoal, apontando que as evidências científicas de ensaios clínicos não são implementadas suficientemente na prática clínica devido a dificuldades de inclusão de dados de ensaios no aconselhamento^{30,31}. Com isso, os farmacêuticos precisam se familiarizar com o acesso a informações baseadas em evidência por meio de fontes secundárias, tais como revisões sistemáticas e diretrizes clínicas baseadas em evidências, sendo de extrema relevância devido a variedade de MIP existentes e as condições clínicas³².

Devido às restrições do uso de alguns medicamentos de uso exclusivo para adultos, apesar do crescente interesse em pesquisa na

área da pediatria, ainda há barreiras de dilemas éticos que atravessam a pesquisa científica nesse grupo populacional. Por consequência, o desenvolvimento de medicamentos e suas evidências de eficácia e segurança são baseados em pesquisas que envolvem adultos, de modo que ocorram adaptações desses resultados. Kimland et al.³³ reiteram que as doses de medicamentos para uso infantil muitas vezes são derivadas de doses para adultos após o ajuste do peso corporal. Porém, sabe-se que as respostas farmacocinéticas de um fármaco são diferentes nas crianças em comparação aos adultos, assim como essas respostas mudam conforme o crescimento e a maturação³³. Com isso, a população pediátrica apresenta necessidades especiais e requerem demandas específicas para permitir a administração de doses adequadas³⁴.

O uso *off-label* de medicamentos na pediatria é um problema de saúde pública em lactentes, crianças e adolescentes, já que muitos medicamentos ainda não possuem informações adequadas em suas bulas para uso nessa faixa etária^{35,36}. A falta de ensaios clínicos pediátricos leva a uma documentação limitada ou inexistente em relação a muitos medicamentos aprovados³³. Com isso, a prescrição *off-label* deve ser baseada em evidências científicas e garantir um alto nível de respeito às necessidades e direitos dos pacientes, assim como o consentimento deles³⁷.

Em relação aos riscos do uso de MIP durante a gravidez, em mais da metade deles foi considerado que o risco fetal não poderia ser descartado, enquanto outros 40% não foi possível localizar evidências de restrição. Sinclair et al.³⁸ argumentaram que as informações contidas em bula são limitadas, independentemente de serem baseadas em evidências humanas ou estudos em animais, já que muitas vezes os dados de segurança não estão disponíveis³⁸. Biggio et al.³⁹ afirmaram que cerca de 50% das mulheres usam algum medicamento que tem poucas informações sobre os riscos durante a gravidez, bem como há poucos medicamentos no mercado com indicação específica de uso ou dosagem na gravidez³⁹.

Estudos descrevem que a exclusão de mulheres grávidas nos ensaios clínicos acontece devido ao potencial risco associado a questões legais, éticas e de segurança^{40,41}. Ren et al.⁴⁰ relataram que, geralmente, os medicamentos prescritos para gestantes e lactantes são utilizados como *off-label*, pois muitos medicamentos clinicamente aprovados não apresentam informações de rotulagem apropriadas para gestantes e lactantes^{40,41}. A falta de informação abrange todos os aspectos farmacêuticos, como dados limitados sobre o risco embrionário e informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas limitadas durante e após a gravidez^{42,43}.

Em seu estudo, Stanley et al.⁴³ afirmaram que o risco dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (Aines) depende do tipo de medicamento, dosagem, idade gestacional e duração do tratamento. Atualmente, o FDA recomenda uma análise do risco-benefício de Aines devido ao risco de aborto espontâneo na gravidez, assim como aconselha o uso com cautela no primeiro e no segundo trimestre de gravidez⁴³. Ribeiro et al.⁴² afirmaram que os medicamentos comumente usados em automedicação na gestação incluem os analgésicos, antiácidos e medicamentos para resfriados e alergias⁴².

Alguns medicamentos podem ser utilizados durante a gestação. Aproximadamente, 90% das mulheres grávidas tomam pelo menos um MIP^{42,44,45}. Na relação dos MIP, os medicamentos que demonstraram possibilidade de danos fetais incluem: diclofenaco sódico, naproxeno, naproxeno sódico e ureia. Um medicamento que apresenta indícios de dano fetal seria o cloridrato de papaverina + dipirona + extrato fluido de atropa belladonna. A capacidade de medicamentos, como diclofenaco e naproxeno, de atravessar a placenta no primeiro trimestre destaca o aumento do risco de aborto espontâneo⁴⁵.

Existem poucos dados sobre o uso de medicamentos na gravidez^{45,46}, mas mesmo não havendo evidências científicas, é preciso ter muita cautela, pois o uso de alguns medicamentos, dependendo do tipo, da dosagem e do tempo de administração, podem oferecer

riscos ao feto. Por isso, a relação risco-benefício deve ser discutida com o farmacêutico¹⁹.

Muitas informações sobre a segurança e toxicidade de medicamentos são adquiridas por meios da farmacovigilância pós-comercialização ou estudos retrospectivos em estágio final, do mesmo modo que os dados de eficácia e dosagem se excederam de estudos realizados em homens e mulheres não grávidas⁴⁴. Ribeiro et al.⁴² informaram que o primeiro semestre de gestação é o mais delicado e de maior risco de ação danosa para o feto, pois é nessa fase que acontecem as transformações embriológicas, sendo fundamental o cuidado aumentado na administração de medicamentos⁴².

No que se refere ao risco de uso de medicamentos durante a lactação, é frequente o uso de medicamentos por mulheres que estão amamentando e alguns medicamentos requerem cautela devido ao risco de efeitos adversos nos lactentes e/ou na lactação¹⁹. O recém-nascido também é o receptor passivo dos medicamentos tomados pela lactante, pois muitos medicamentos podem ser encontrados no leite materno⁴⁶.

É comum a recomendação para interromper a amamentação durante um tratamento medicamentoso, pois muitas vezes há profissionais que desconhecem o grau de segurança do uso de algum fármaco durante o período de lactação^{19,47}. Perrot et al.⁴⁸ apontaram que menos de um terço das mulheres grávidas indicaram estar cientes dos potenciais riscos associados aos anti-inflamatórios não esteroidais durante a gravidez, sugerindo, assim, que um possível risco não deve ser subestimado⁴⁸.

Dado os diversos contextos nos países, os critérios para inclusão de tecnologias farmacêuticas variam, mas a cultura de consumo desses medicamentos é comum a todos eles. Em muitos países, as farmácias comunitárias são o ponto de partida e o canal preferido para adquirir medicamentos, de modo que esses estabelecimentos de saúde consistem em fornecer atenção, educação em saúde e incentivar o autocuidado⁴⁹. A ampla utilização de medicamentos sem a devida orientação de

um profissional da saúde está acompanhada, na maioria dos casos, do desconhecimento dos malefícios que os medicamentos poderão ocasionar⁵⁰. As consequências do uso irracional desses medicamentos podem consistir em uma maior suscetibilidade às reações adversas, já que alguns apresentam limitações quanto à idade do paciente e cautela para uso em idosos, durante a gravidez e na lactação, além do grau de evidência variado para a indicação clínica.

Conclusões

Este estudo revelou um cenário complexo em relação aos MIP disponíveis no Brasil. Embora uma proporção significativa desses medicamentos apresente evidência de qualidade alta ou moderada, ainda existem desafios relacionados à segurança e adequação do uso, especialmente em populações específicas, como crianças, gestantes e lactantes. A presença de uma alta prevalência de fármacos com força de recomendação fraca e restrições de uso em determinadas faixas etárias e condições clínicas destaca a necessidade de uma abordagem cautelosa na prescrição e uso desses medicamentos. Mais pesquisas e monitoramento são essenciais para melhor compreender os riscos e benefícios associados aos MIP, garantindo assim uma prática clínica mais segura e baseada em evidências.

Colaboradores

Laismann NA (0000-0001-7548-2241)* coordenou a escrita do manuscrito e a coleta dos dados da pesquisa. Calado GP (0000-0003-1653-2784)* contribuiu para a análise dos dados e auxiliou na escrita no manuscrito. Barbosa APO (0009-0007-9549-6916)* e Lima RF (0000-0001-8173-4425)* contribuíram igualmente para a revisão do manuscrito. Santana RS (0000-0003-4481-210X)* contribuiu para a revisão e orientação da pesquisa. ■

*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

Referências

- Salomon FC, Barbosa JR. Boletim de farmacovigilância: medicamentos isentos de prescrição. Bolet farmaco-
vig [Internet]. 2020 [acesso em 2024 ago 21];9:14. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-09.pdf>
- Sobczak Ł, Goryński K. Pharmacological aspects of over-the-counter opioid drugs misuse. *Molecules*. 2020;25(17):3905. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25173905>
- Mota KD, Pereira ML, Coelho EB, et al. Medicamentos isentos de prescrição (MIP): o farmacêutico pode prescrever, mas ele sabe o que são? *Rev OFIL*. 2020;30(1):52-5. DOI: <https://doi.org/10.4321/s1699-714x20200001000013>
- World Health Organization. WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2022 revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. [acesso em 2024 ago 21]. 186 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052192>
- Revista Saúde News [Internet]. Cascavel: Revista Saúde News; [1996]. Tire suas dúvidas sobre o uso de medicamentos isentos de prescrição. [acesso em 2024 ago 21]. Disponível em: <https://www.revista-saudenews.com.br/post/152/tire-suas-duvidas-sobre-o-uso-de-medicamentos-isentos-de-prescricao>
- Conselho Federal de Farmácia (BR). Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2013 set 25 [acesso em 2024 ago 21]; Edição 186; Seção 1:186-8. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
- Conselho Federal de Farmácia (BR). Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2013 set 26 [acesso em 2024 ago 21]; Edição 187; Seção 1:136. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>
- Miranda Filho JP, Andrade Júnior FP, Montenegro CD. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: revisão integrativa da literatura. *Arch Health Investig*. 2021 [acesso em 2024 ago 21];10(1):153-62. DOI: <https://doi.org/10.21270/archi.v10i1.4903>
- Algarni M, Hadi MA, Yahyouche A, et al. A mixed-methods systematic review of the prevalence, reasons, associated harms and risk-reduction interventions of over-the-counter (OTC) medicines misuse, abuse and dependence in adults. *J Pharm Policy Pract*. 2021;14(76):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00350-7>
- Halila G, Junior E, Otuki M, et al. The practice of OTC counseling by community pharmacists in Parana, Brazil. *Pharm Pract*. 2015;13(4):597. DOI: <https://doi.org/10.18549/pharmpract.2015.04.597>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Instrução Normativa nº 120 de 9 de março de 2022. Define a lista de medicamentos isentos de prescrição [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2022 mar 9 [acesso em 2024 ago 21]; Edição 51; Seção 1:126. Disponível em: <https://cff.org.br/userfiles/IN%20120%20-%20DE%209%20DE%20MARCO%20DE%202022.pdf>
- Comitê Internacional de Classificação da Organização Mundial de Associações Nacionais, Academias e Associações Acadêmicas de Clínicos Gerais. Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2) [Internet]. Florianópolis: Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade; 2009 [acesso em 2024 ago 21]. 200 p. Disponível em: https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/file/CIAP%202/CIAP%20Brasil_atualizado.pdf
- Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2024 [Internet]. Noruega: WHO; Collaborating

- Centre for Drug Statistics Methodology; 2024 [acesso em 2024 ago 22]. Disponível em: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
14. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020 [acesso em 2024 ago 21]. 217 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/cartilhas/2019/rename-2020-final-pdf/view>
 15. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014 [acesso em 2024 ago 21]. 72 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=61:diretrizes-metodologicas-sistema-grade-manual-de-gradacao-da-qualidade-da-evidencia-e-forca-de-recomendacao-para-tomada-de-decisao-em-saude-1-edicao>
 16. Benzon HT, Joshi GP, Gan TJ, et al. Development, Reporting, and Evaluation of Clinical Practice Guidelines. *Anesthesia Analg*. 2019;129(6):1771-7. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004441>
 17. Htanalyze [Internet]. Utilizando o Sistema GRADE em Revisões Sistemáticas e Metanálises. Porto Alegre: Htanalyze; 2015 [acesso em 2024 ago 22]. Disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/grade-revisoes-sistematicas-e-metanalises/>
 18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução da Diretoria Colegiada nº 770 de 12 de dezembro de 2022. Estabelece frases de alerta para substâncias, classes terapêuticas e lista de controle em bulas e embalagens de medicamentos [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2022 dez 12 [acesso em 2024 ago 21]; Edição 234; Seção 1:154. Disponível em: www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-770-de-12-de-dezembro-de-2022-450308284
 19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010 [acesso em 2024 ago 21]. 92 p. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Amamentação_e_uso_de_medicamentos_e_outras_substancias_%20Brasil_%20Min_Saúde.pdf
 20. Mastroianni PD, Varallo FR, Barg MS, et al. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Braz J Pharm Sci*. 2009;45(1):163-70. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1984-82502009000100020>
 21. Lasota D, Mirowska-Guzel D, Goniewicz M. The Over-the-Counter Medicines Market in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):17022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192417022>
 22. Tesfamariam S, Anand IS, Kaleab G, et al. Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6470-5>
 23. Sánchez-Sánchez E, Fernández-Cerezo FL, Díaz-Jimenez J, et al. Consumption of over-the-Counter Drugs: Prevalence and Type of Drugs. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5530. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18115530>
 24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução da Diretoria Colegiada nº 98 de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2016 ago 1 [acesso em 2024 ago 21]; Edição 148; Seção 1:32. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2921766/RDC_98_2016_COMP.pdf/dcb09ea1-e222-4192-98c5-54a13426dc4a
 25. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ*. 2015;350:h870. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h870>

26. Phi L, Ajaj R, Ramchandani MH, et al. Expanding the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (Ex-GRADE) for Evidence-Based Clinical Recommendations: Validation Study. *Open Dent J.* 2012;6(1):31-40. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874210601206010031>
27. Oliver SC. Drug-drug interactions with OTC medicines. *Ther Drug Monit.* 2021;(2):253-74. DOI: <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000924>
28. Moritz K, Seiberth JM, Schiek S, et al. The impact of evidence from clinical trials on counseling for over-the-counter drugs: a national survey of pharmaceutical staff in German pharmacies. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):895-903. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13013>
29. Schneider LR, Pereira RP, Ferraz L. A prática baseada em evidência no contexto da Atenção Primária à Saúde. *Saúde debate.* 2018;42(118):594-605. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811804>
30. Al-Quteimat OM, Amer AM. Evidence-based pharmaceutical care: the next chapter in pharmacy practice. *Saudi Pharm J.* 2016;24(4):447-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.07.010>
31. Johnson H. Selling evidence over the counter: Do community pharmacists engage with evidence-based medicine? *Med Writ.* 2013;22(4):275-78. DOI: <https://doi.org/10.1179/2047480613z.000000000146>
32. Hanna LA, Hughes C, Watson M. Where's the evidence? Over-the-counter medicines and pharmacy practice. *Inter J Pharmac Pract.* 2012;20(5):275-76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7174.2012.00244.x>
33. Kimland E, Odland V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Amp Ther.* 2012;91(5):796-801. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26>
34. Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, et al. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health.* 2013;13(1)631. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-631>
35. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics.* 2014;133(3):563-67. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
36. Ferreira TR, Lopes LC. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. *J Pediatr.* 2016;92(1):81-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.04.007>
37. Golocorbin-Kon S, Ilickovic I, Mikov M. Reasons for and frequency of off - label drug use. *Med Ver.* 2015; 68(1-2):35-40. DOI: <https://doi.org/10.2298/mpns1502035g>
38. Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, et al. Medication Safety During Pregnancy: Improving Evidence-Based Practice. *J Midwifery Amp Womens Health.* 2016;61(1):52-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/jmwh.12358>
39. Biggio JR. Research in Pregnant Subjects: Increasingly Important, but Challenging. *Ochsner J.* 2020;20(1):39-43. DOI: <https://doi.org/10.31486/toj.19.0077>
40. Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):33-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.227>
41. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *DTSCH Aerzteblatt.* 2019;116:783-90. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783>
42. Ribeiro AS, Silva MV, Guerra PG, et al. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. *Infarma Cienc Farm.* 2013;25(1):62-7. DOI: <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e1.a2013.pp62-67>
43. Stanley AY, Durham CO, Sterrett JJ, et al. Safety of Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2019;44(4):196-205. DOI: <https://doi.org/10.1097/nmc.0000000000000537>
44. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):508-11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.002>

45. Eserian JK, Aparecida Kalleian E. Estimativa de custo do tratamento com medicamentos antipsicóticos. *JM-PhC J Manag Amp Prim Health Care*. 2021;12(spec):1-2. DOI: <https://doi.org/10.14295/jmphc.v12.1044>
46. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology - a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):10-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.02.002>
47. Ailes EC, Zimmerman J, Lind JN, et al. Using Supervised Learning Methods to Develop a List of Prescription Medications of Greatest Concern during Pregnancy. *Matern Child Health J*. 2020;24(7):901-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-02942-2>
48. Perrot S, Cittée J, Louis P, et al. Self-medication in pain management: the state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. *Eur J Pain*. 2019;23(10):1747-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.1459>
49. Prado NM, Carvalho VN, Nunes FG, et al. Análise da produção científica sobre os serviços farmacêuticos comunitários no enfrentamento da pandemia pelo coronavírus. *Saúde debate*. 2021;45(129):533-47. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202112921>
50. Sousa Marinho LN, Araújo Meirelles LM. Os riscos associados ao uso de medicamentos isentos de prescrição. *RSM [Internet]*. 2021 [acesso em 2024 mar 25];9(1):9-14. Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/144>

Recebido em 11/10/2023

Aprovado em 24/04/2024

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: não houve

Editora responsável: Jamilli Silva Santos