



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Prescrição *Off-Label* de Fármacos na Patologia Cerebrovascular: Análise comparativa entre as *Guidelines* da *European Stroke Organisation* e as aprovações farmacológicas da *European Medicines Agency*

Paula Sofia Barbosa Coelho

Orientado por:

Prof^a Dr^a Ana Catarina Fonseca

maio'2022

ÍNDICE

<i>Resumo</i>	3
<i>Abstract</i>	5
<i>Lista de abreviaturas e siglas</i>	7
<i>Introdução</i>	8
<i>Objetivo</i>	15
<i>Metodologia</i>	16
<i>Resultados</i>	19
<i>Discussão</i>	25
<i>Conclusões</i>	30
<i>Bibliografia</i>	31
<i>Anexos</i>	37

RESUMO

Introdução: O uso de fármacos *Off-Label* é parte integrante da prática médica, nomeadamente na Neurologia, contudo está associado a um aumento de efeitos adversos e levanta questões quer éticas e profissionais, quer técnico-científicas, pelo que deve ser de carácter excepcional. Dentro da Neurologia, a Patologia Cerebrovascular continua a ser uma das principais causas de morbimortalidade mundial. Recentemente foram atualizadas as orientações terapêuticas da *European Stroke Organisation* (ESO) para o seu tratamento.

Objetivo: Quantificar a indicação de utilização de fármacos *Off-Label* nas Orientações Europeias para o tratamento da Patologia Cerebrovascular, bem como o seu grau de evidência.

Métodos: Desenvolveu-se um estudo observacional, descritivo e transversal, procedendo-se ao levantamento das *guidelines* mais recentes sobre o tratamento do AVC, publicadas no período compreendido entre março de 2016 e outubro de 2021, na revista *European Stroke Journal* (ESJ). De seguida, recolheram-se as variáveis a analisar e pesquisou-se o resumo das características do medicamento mais recente de cada fármaco mencionado nas *guidelines* através do site da *European Medicines Agency* (EMA). Para os fármacos que não foram centralmente aprovados, a pesquisa foi feita nos endereços eletrónicos da *Heads of Medicines Agencies* (HMA) ou *Electronic Medicines Compendium* (EMC). Foi quantificado em cada *guideline*, o número de recomendações *Off-Label* e o seu grau de evidência, estabelecido segundo os critérios *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Resultados: Das 16 *guidelines* publicadas neste período, 12 tinham indicações farmacológicas. Dentro dessas, 10 (83,3%) tinham pelo menos uma recomendação farmacológica não aprovada pela EMA/HMA/EMC. Num total de 64 recomendações, 44 (68,75%) eram *Off-Label*. Quanto à evidência, a maioria das recomendações *Off-Label* tinha por base um grau de evidência baixo (17 recomendações – 38,6%) ou muito baixo (13 recomendações – 29,5%), cerca de 11 (25,0%) um grau moderado e apenas 3 (6,8%) tinham um grau de evidência alto.

Conclusão: A maioria das recomendações relativas ao Tratamento do AVC não se encontra aprovada pela EMA/HMA/EMC e tem uma evidência científica de grau baixo ou muito baixo.

Palavras-chave: prescrição *Off-Label*, Agência Europeia do Medicamento, recomendações, *European Stroke Organisation*, Acidente Vascular Cerebral

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

ABSTRACT

Introduction: The use of off-label drugs is an integral part of medical practice, namely in Neurology, however it is associated with an increase in adverse effects and raises ethical and professional issues, as well as technical and scientific, so it should occur in exceptional cases. Within Neurology, Cerebrovascular Pathology remains one of the main causes of worldwide morbimortality. The therapeutic guidelines of the European Stroke Organisation (ESO) for its treatment have been recently updated.

Objective: To quantify the indication for the use of off-label drugs in the European Guidelines for the treatment of Cerebrovascular Pathology, as well as their degree of evidence.

Methods: An observational, descriptive, and cross-sectional study was carried out, with a survey of the most recent guidelines on stroke treatment, published during the period between March 2016 and October 2021 in the European Stroke Journal (ESJ). Then, the variables to be analyzed were collected and the summary of the most recent drug characteristics of each medicine mentioned in the guidelines was searched through the website of the European Medicines Agency (EMA). Regarding drugs that were not centrally approved, the search was done on the websites of Heads of Medicines Agencies (HMA) or Electronic Medicines Compendium (EMC). For each guideline, the number of off-label recommendations and their degree of evidence were quantified, according to criteria of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

Results: Of the 16 guidelines published during this period, 12 had pharmacological indications. Among these, 10 (83,3%) had at least one pharmacological recommendation that was not approved by EMA/HMA/EMC. In a total of 64 recommendations, 44 (68,75%) were Off-Label. As for evidence, most of the Off-Label recommendations were based on a low (17 recommendations – 38,6%) or very low (13 recommendations – 29,5%) degree of evidence, about 11 (25,0%) had a moderate degree of evidence, and only 3 (6,8%) had a high degree of evidence.

Conclusion: Most of the recommendations for stroke treatment are not approved by the EMA/HMA/EMC and have low or very low scientific evidence.

Key words: *Off-Label* prescribing, European Medicines Agency, European Stroke Organisation, recommendations, Stroke

“The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the contents presented therein.”

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

EMA: *European Medicines Agency*

EMC: *Electronic Medicines Compendium*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ESJ: *European Stroke Journal*

ESO: *European Stroke Organisation*

FDA: *Food and Drug Administration*

GOLUP: *Good Off Label Use Practice*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*

HMA: *Heads of Medicines Agencies*

MHRA: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

RCM: *Resumo das Características do Medicamento*

SPC: *Summary of product characteristics*

INTRODUÇÃO

Um fármaco, para que possa vir a ser utilizado na prática clínica, tem de passar por um processo complexo de pesquisa e desenvolvimento, que dura em média 12 a 15 anos. Assim, para se obter Autorização de Introdução no Mercado, concedida pela EMA para os países europeus, têm de ser produzidas provas de eficácia e segurança através da submissão de resultados de ensaios clínicos, onde é feita uma comparação entre a nova molécula e habitualmente um placebo (ou um comparador ativo) para se apurarem um conjunto de resultados nos quais se baseará a determinação de indicações. (Vaz Carneiro A, et al., 2013)

Neste sentido, as indicações farmacológicas estabelecidas são de grande importância, visto que os medicamentos são aprovados segundo o perfil de risco/benefício que apresentam no tratamento de doenças em específico e apenas para estas. (Alarcão J, et al., 2013)

Quando determinados fármacos são prescritos para uma indicação, doença ou doente fora das indicações presentes no resumo das características do medicamento (RMC) aprovado pela EMA, em populações não estudadas ou, ainda, utilizando vias de administração e dosagens não aprovadas, estamos perante um caso de prescrição *Off-Label*. (Dooms et al., 2021)

Existem 2 tipos de prescrição *Off-Label* (Vaz Carneiro A, et al., 2013):

- uso de um fármaco aprovado para uma determinada doença, numa condição completamente diferente;
- uso de um fármaco dentro das suas indicações, mas fora das especificações aprovadas.

A prescrição *Off-Label* pode trazer benefícios para os doentes quando não há uma opção de tratamento autorizada (Dooms et al., 2021) e ocorre para quase todas as classes farmacológicas, com uma prevalência particularmente elevada em certos fármacos (Tabela 1)

Tabela 1 – Fármacos frequentemente prescritos *Off-Label* (Consumer Reports Best Buy Drugs, July 2015. Available from: www.CRBestBuyDrugs.org)

Fármaco, Classe Farmacológica	Exemplos de uso <i>Off-Label</i>
Aripiprazol, Antipsicótico	Demência, Doença de Alzheimer
Tiagabina, Antiepilético	Depressão
Gabapentina, Antiepilético	Dor neuropática causada pela diabetes, Enxaqueca, <i>Flushing</i>
Topiramato, Antiepilético	Perturbação Bipolar, Depressão, Dor Neuropática, Alcoolismo, Perturbações Alimentares
Risperidona, Antipsicótico	Doença de Alzheimer, Demência, Perturbações Alimentares, Perturbação de Stress Pós Traumático
Trazodona, Antidepressivo	Insônia, Ansiedade, Perturbação Bipolar
Propranolol, Beta-bloqueante	Ansiedade
Sildenafil, Inibidor da Fosfodiesterase Tipo 5	Para melhorar a <i>performance</i> sexual em homem sem diagnóstico de disfunção erétil e em mulheres a tomar certos antidepressivos
Quetiapina, Antipsicótico	Demência, Doença de Alzheimer, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Ansiedade, Perturbação de Stress Pós Traumático
Paroxetina e Sertralina, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	Ejaculação Precoce, <i>Flushing</i> , Zumbido
Prazosina, Bloqueador Alfa	Perturbação de Stress Pós Traumático
Amitriptilina, Antidepressivo	Fibromialgia, Enxaqueca, Perturbações Alimentares
Bevacizumab, Anticorpo Monoclonal	Degenerescência Macular Associada à Idade
Atorvastatina e Sinvastatina, Estatinas	Artrite Reumatóide, Hipercolesterolemia em Crianças sem evidência de hereditariedade
Clonidina, Alfa Agonista	Cessaçãõ Tabágica, <i>Flushing</i> , Perturbação do Défice de Atenção e Hiperatividade, Síndrome de Tourette, Síndrome das Pernas Inquietas

Como qualquer prática em medicina, esta apresenta determinadas vantagens e desvantagens associadas. A favor temos que:

- permite que novas indicações sejam descobertas, principalmente quando não se obteve a resposta desejada com os medicamentos aprovados (Stafford, RS., 2008);
- dispensa o habitual processo longo e dispendioso para aprovação de medicamentos pelas agências oficiais, permitindo um acesso mais rápido aos mesmos e a adoção de novas práticas, baseadas em evidências emergentes (Carneiro, A. e Costa, J. 2013);

- permite a experimentação com novos fármacos para doenças menos comuns, para as quais não há tratamentos eficazes aprovados (Carneiro, A. e Costa, J. 2013);

- é útil em determinadas áreas, como a Pediatria, visto que existem poucos fármacos a serem testados especificamente em crianças (Gillick, MR. 2009).

Por outro lado, qualquer uso farmacológico fora das indicações para as quais os medicamentos foram avaliados levanta questões importantes, quer éticas ou profissionais, quer técnico-científicas:

- diminuição da eficácia da farmacovigilância, por nível deficiente de referenciação clínica, com potencial de não deteção de eventuais problemas de segurança dos medicamentos (Alarcão J, et al., 2013). De lembrar que, fármacos com um bom perfil de segurança para um uso específico, prescritos para uma população estudada e com as indicações aprovadas, podem não ser seguros com usos não aprovados e/ou em grupos de doentes não estudados (Carneiro, A. e Costa, J. 2013);

- aumento da responsabilidade civil e criminal individual do médico. Ao contrário dos profissionais de saúde, os fabricantes dos medicamentos têm pouca responsabilidade legal, uma vez que só podem ser responsabilizados pelos problemas que surgem quando o seu produto é utilizado dentro das indicações aprovadas. (Carneiro, A. e Costa, J. 2013). Os diferentes agentes que participam no processo de decisão terapêutica – médicos, doentes e decisores institucionais – devem estar informados sobre a evidência que suporta a prescrição *Off-Label*, a qual deve ser sempre de caráter excecional e devidamente justificado (Alarcão J, et al., 2013);

- redução de esforços de realização de ensaios clínicos para indicações novas ou diferentes por parte da indústria farmacêutica, diminuindo assim a confiança do público no processo de avaliação de medicamentos (Carneiro, A. e Costa, J. 2013);

- encorajamento do uso cada vez mais alargado em populações não estudadas, como crianças e idosos (Carneiro, A. e Costa, J. 2013);

- aumento dos custos associados aos cuidados de saúde, quando os medicamentos em questão são caros (Carneiro, A. e Costa, J. 2013).

Tendo em conta as implicações que o uso de fármacos *Off Label* poderá ter, foram então redigidos os Princípios GOLUP - *Good Off-Label Use Practices*, com o objetivo de criar uma estrutura que garanta a proteção dos interesses dos doentes, dos prescritores, dos farmacêuticos e do público em geral. Esta declaração exorta a EMA e os órgãos reguladores nacionais a adotarem diretrizes rígidas para apoiar os profissionais de saúde na garantia de uma terapêutica segura, quando os medicamentos licenciados não atendem as necessidades do doente individual, e que garantam que a saúde pública permaneça uma prioridade e não seja prejudicada por interesses económicos (Dooms et al., 2021). Os princípios GOLUP para a prescrição *Off-Label* são os seguintes:

- 1- Presença de uma necessidade terapêutica médica com base na avaliação do doente por um profissional de saúde devidamente qualificado;
- 2- Ausência de tratamento autorizado e alternativas licenciadas toleradas pelo doente ou falha repetida no tratamento;
- 3- Uma revisão documentada e uma avaliação crítica das evidências científicas disponíveis favorecem o uso *Off-Label* para responder à necessidade médica não atendida do doente individual;
- 4- Os doentes ou os seus representantes legais, para que possam tomar uma decisão informada, devem receber informações suficientes sobre os medicamentos prescritos;
- 5- Presença de rotas de notificação estabelecidas para resultados e efeitos adversos vinculados ao uso *Off-Label*.

Muitas vezes, a prescrição *Off-Label*, como parte integrante da prática médica, baseia-se em Normas de Orientação Clínica estabelecidas pelas sociedades europeias, com vista a auxiliar os profissionais nas decisões sobre cuidados de saúde adequados a circunstâncias clínicas específicas. Estas podem oferecer informações concisas sobre quais os testes de rastreio ou diagnóstico a utilizar, quais as opções médicas ou cirúrgicas mais adequadas, quanto tempo os doentes devem permanecer no hospital ou outros detalhes da prática clínica (Woolf S, et al., 1999).

Para que sejam confiáveis, as diretrizes devem basear-se em revisões sistemáticas da literatura, fornecer classificações sobre a qualidade da evidência e sobre a força das recomendações, considerar os valores do doente e ser desenvolvidas por um painel multidisciplinar de peritos (Murad M., 2017).

As revisões sistemáticas permitem reduzir o risco de viés de seleção da evidência e devem ser conduzidas assim que as questões preliminares da diretriz sejam determinadas (Murad M., 2017). Por sua vez, o grau de evidência reflete a extensão da confiança de que as estimativas de um efeito são adequadas para apoiar uma decisão particular ou recomendação (Balslem H, et al., 2011). Já a força de recomendação, segundo a metodologia GRADE, dividida entre fraca e forte, é definida como a extensão em que se pode ter certeza de que os efeitos desejáveis de uma intervenção superam os seus efeitos indesejáveis (Andrews J, et al., 2013).

As diretrizes são então uma ferramenta para tornar a abordagem ao doente mais consistente e eficiente e para fechar a lacuna entre o que os médicos fazem e o que a evidência científica apoia, tendo, por isso, uma série de vantagens (Woolf S, et al., 1999):

- melhoram a qualidade e a consistência dos serviços prestados aos doentes e os resultados em saúde;
- o facto de promoverem intervenções de benefício comprovado e desencorajarem aquelas que são ineficazes faz com que tenham o potencial de reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- permitem que os doentes sejam tratados da mesma forma, independentemente da equipa ou do local onde são atendidos;
- capacitam os doentes a fazerem escolhas mais informadas e a considerar as suas necessidades e preferências pessoais ao seleccionar a melhor opção;
- se desenvolvidas pelo bem público/comum, podem promover a justiça distributiva, defendendo uma melhor prestação de serviços aos mais necessitados;

- alertam os clínicos sobre intervenções não suportadas pela ciência, reforçam a importância e os métodos da avaliação crítica e alertam para práticas ineficazes e perigosas;
- podem ser usadas para proteção médico-legal do médico ou para reforçar a sua posição ao lidar com administradores que discordam da sua prática;
- poderão ainda trazer benefícios económicos para os sistemas de saúde, pois algumas delas ao serem implementadas permitem reduzir despesas com a hospitalização, os medicamentos prescritos, cirurgias ou outros procedimentos.

Por outro lado, as diretrizes também apresentam limitações e os responsáveis pela sua elaboração podem errar ao determinar o que é melhor para os doentes por três razões importantes (Woolf S, et al., 1999):

- a evidência científica sobre o que recomendar está muitas vezes ausente, pode ser enganosa ou mal interpretada;
- as recomendações são influenciadas pelas opiniões, experiência clínica e composição do grupo responsável pela sua elaboração. O que acreditam ser bom para os doentes pode, na prática, ser inferior a outras opções, ineficaz ou até mesmo constituir um excesso de recursos.
- as necessidades dos doentes podem não ser a única prioridade ao fazer recomendações. Práticas abaixo do ideal podem ser motivadas por controlo de custos, para atender às necessidades da sociedade ou para proteger interesses de médicos, gestores de risco ou políticos, por exemplo.

As diretrizes podem ainda ter efeitos prejudiciais quer para o doente, profissionais ou mesmo instituições de saúde, nomeadamente (Woolf S, et al., 1999):

- recomendações que não levem em consideração a evidência científica poderão resultar em práticas subótimas, ineficazes ou prejudiciais;
- risco de se ignorarem as particularidades do doente individual – nem sempre o que é melhor para os doentes em geral e recomendado nas diretrizes se mostra apropriado ao doente individual;

- recomendações imprudentes para intervenções de custo elevado podem deslocar recursos limitados, que são necessários para outros serviços de maior valor para os doentes;
- auditores e gestores podem julgar injustamente a qualidade do atendimento prestado pelos médicos, com base em critérios de normas de orientação inválidas;
- recomendações que concluam que um procedimento carece de evidência de benefício podem fazer com que os órgãos de financiamento não invistam em pesquisas futuras e não apoiem esforços para melhorar tecnologias anteriormente ineficazes.

Assim sendo, os clínicos devem estar cientes das limitações das diretrizes que utilizam, mantendo o seu espírito crítico e examinando minuciosamente os métodos pelos quais elas foram desenvolvidas.

OBJETIVO

Recentemente, foram atualizadas as orientações terapêuticas da *European Stroke Organisation* para o tratamento da patologia cerebrovascular.

Tendo em conta essa atualização, este trabalho tem como objetivo quantificar a indicação de utilização de fármacos *Off-Label* nas orientações europeias para o tratamento da patologia cerebrovascular.

Os resultados esperados permitirão avaliar a qualidade da evidência da utilização de fármacos na patologia cerebrovascular.

METODOLOGIA

Com o objetivo de avaliar a prescrição *Off-Label* de fármacos no tratamento da patologia cerebrovascular foi feita uma análise comparativa dos fármacos que são aprovados para utilização no tratamento do AVC pela *European Medicines Agency* (EMA) e as recomendações aprovadas pela *European Stroke Organisation* (ESO).

Para isso, desenvolveu-se um estudo observacional, descritivo e transversal.

Começamos por fazer o levantamento das diretrizes mais recentes sobre o tratamento do AVC, publicadas no período compreendido entre março de 2016 e outubro de 2021, através do endereço eletrónico do *European Stroke Journal* - <https://journals.sagepub.com/home/eso> - local de publicação oficial da ESO. Cada diretriz é referente a um tema em específico (tratamento agudo de AVC, profilaxia secundária, etc.) e é composta por uma série de recomendações.

De seguida, definiu-se um conjunto de variáveis referentes à informação a ser extraída da análise de cada diretriz, mais concretamente das recomendações farmacológicas, que contempla:

- Classe farmacológica;
- Nome do fármaco indicado;
- Dose do fármaco;
- Início da terapêutica;
- Duração do tratamento;
- Grau de evidência;
- Força de Recomendação.

Posteriormente, com recurso ao endereço eletrónico da EMA - <https://www.ema.europa.eu/en> - foi feita uma pesquisa do RCM mais recente de cada fármaco mencionado nas diretrizes da ESO. Para facilitar a pesquisa, utilizou-se o

nome farmacológico ou comercial do fármaco, acompanhado de expressões como SPC ou EPAR e filtros como *Include Documents, Documents* no tipo de conteúdo e CHMP no corpo responsável.

Para os fármacos autorizados antes de 1995, ano de criação da EMA, e que, por isso, não foram centralmente aprovados, considerámos o SPC dos membros da *Heads of Medicines Agencies* (HMA), uma rede de Autoridades Nacionais Competentes, cujas organizações são responsáveis pela regulamentação de medicamentos no Espaço Económico Europeu, através do endereço eletrónico - <https://www.hma.eu/> - ou então as informações presentes no *Electronic Medicines Compendium* (EMC), através do endereço - <https://www.medicines.org.uk/emc/> - sobre os fármacos licenciados para uso no Reino Unido, informações essas verificadas e aprovadas pela *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) ou pela EMA.

A última vez que se acedeu aos endereços acima mencionados para pesquisa dos RCM foi em abril de 2022.

Acerca da informação a ser retirada de cada RCM, foram definidas as seguintes variáveis:

- Indicação Terapêutica pela EMA/HMA/EMC
- Dose segundo a EMA/HMA/EMC
- Início da terapêutica segundo a EMA/HMA/EMC

Como instrumento de recolha de dados, desenhou-se uma tabela para cada diretriz, recorrendo à ferramenta de trabalho Excel. Cada tabela tinha como cabeçalho o tema abordado na diretriz e era constituída por um total de 11 colunas, uma para cada variável definida acima. Relativamente à coluna referente à variável – Indicação Terapêutica pela EMA/HMA/EMC, comparou-se a recomendação feita na diretriz com as indicações aprovadas por essas entidades, considerando-se “sim” quando estas correspondiam totalmente, “não” quando isso não se verificava e “parcialmente” quando havia correspondência para algum(uns) dos fármacos, quando uma recomendação mencionasse mais do que um fármaco.

De forma a apurar resultados, com recurso à ferramenta de elaboração de tabelas dinâmicas do Excel, procedeu-se à análise estatística dos dados, com o intuito de quantificar:

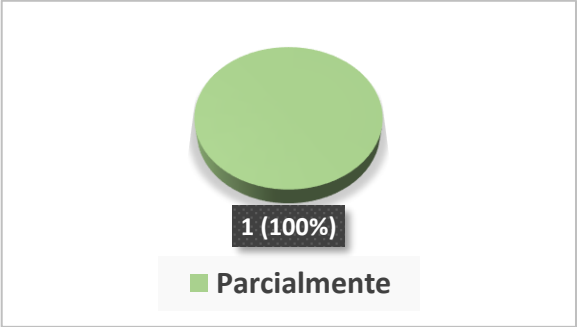
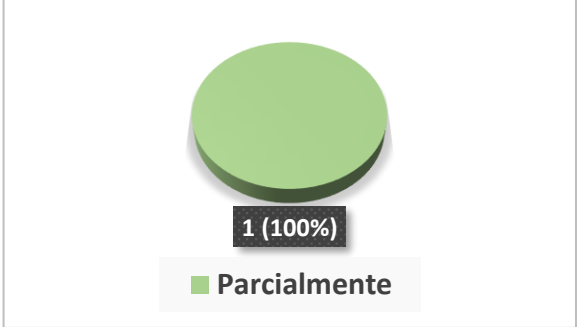
- o número absoluto e a percentagem de diretrizes que apresentavam recomendações farmacológicas;
- dentro das que apresentavam recomendações farmacológicas, quantas dessas recomendações são *Off-Label*, correspondendo ao número de “Nãos” presentes nas tabelas;
- dentro das recomendações *Off-Label*, o grau de evidência de cada uma dessas recomendações, classificado com base na escala *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), que se apresenta na tabela abaixo:

Tabela 2 – Graus de Qualidade da Evidência: metodologia GRADE		
Grau	Definição	Símbolo
Alto	É muito improvável que pesquisas adicionais mudem a confiança na estimativa do efeito.	++++
Moderado	É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante na confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.	+++
Baixo	É muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante na confiança na estimativa do efeito e provavelmente alterarão a estimativa.	++
Muito Baixo	Há muita incerteza sobre a estimativa.	+

RESULTADOS

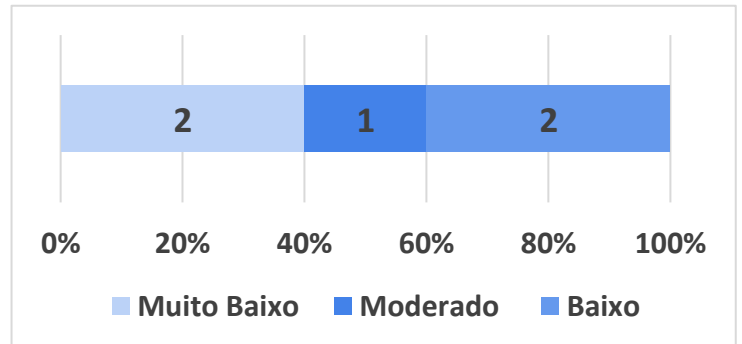
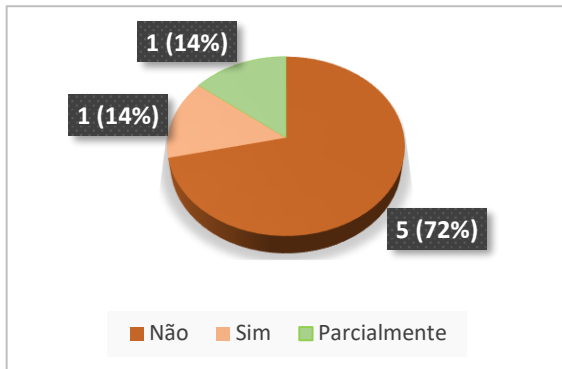
Durante o período temporal pesquisado foram publicadas 16 diretrizes. Doze continham indicações farmacológicas, correspondendo a uma percentagem de 75%.

Para cada uma das 12 diretrizes incluídas, apresenta-se na Tabela 3 o número e percentagem de indicações farmacológicas *Off-Label*, bem como a quantificação do grau de evidência dessas indicações:

Indicação Terapêutica (EMA/ HMA/ EMC)	Grau de Evidência
<p><i>Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em doentes imobilizados com AVC Isquémico Agudo</i> (Dennis M, et al., 2016)</p>	
 <p>A 3D pie chart with a single green slice representing 100%. Below the chart, a black box contains the text '1 (100%)'. A legend below shows a green square next to the word 'Parcialmente'.</p>	-
<p><i>Abordagem às Convulsões e Epilepsia Pós-AVC</i> (Holtkamp M, et al., 2017)</p>	
 <p>A 3D pie chart with a single green slice representing 100%. Below the chart, a black box contains the text '1 (100%)'. A legend below shows a green square next to the word 'Parcialmente'.</p>	-

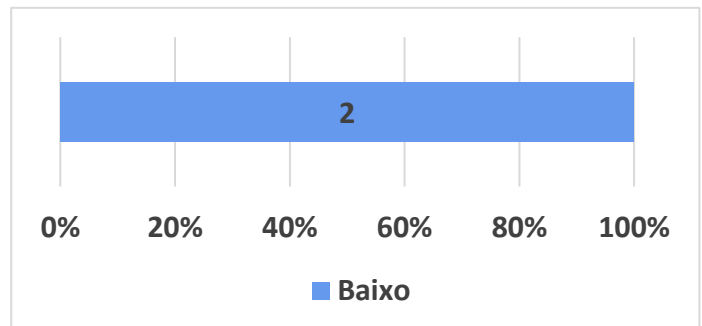
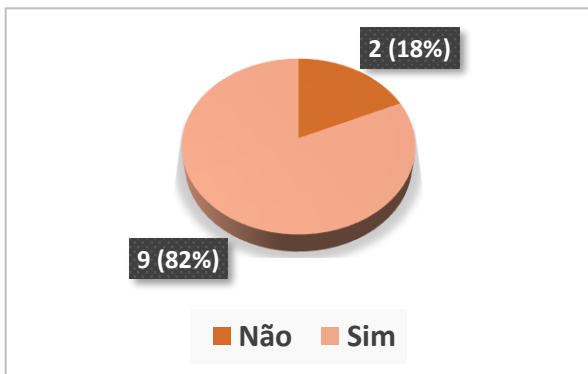
Diagnóstico e Tratamento da Trombose Venosa Cerebral

(Ferro J, et al., 2017)



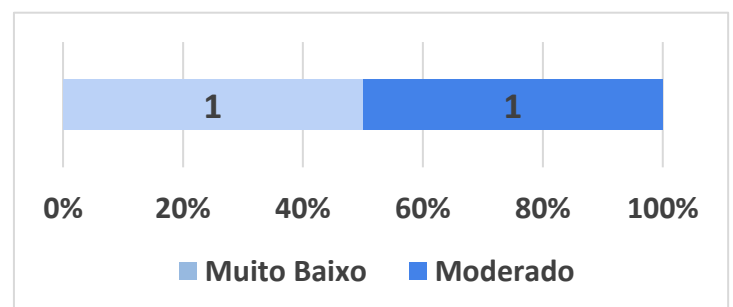
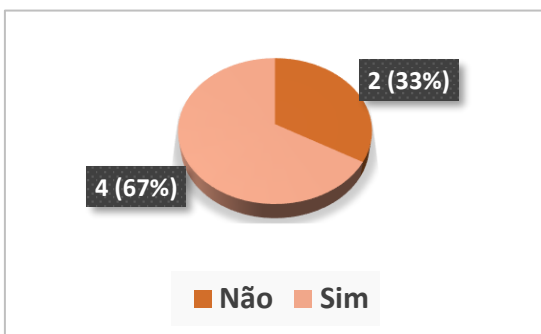
Tratamento antitrombótico para prevenção secundária de AVC e outros eventos tromboembólicos em doentes com AVC ou AIT e FA não valvular

(Klijn C, et al., 2019)



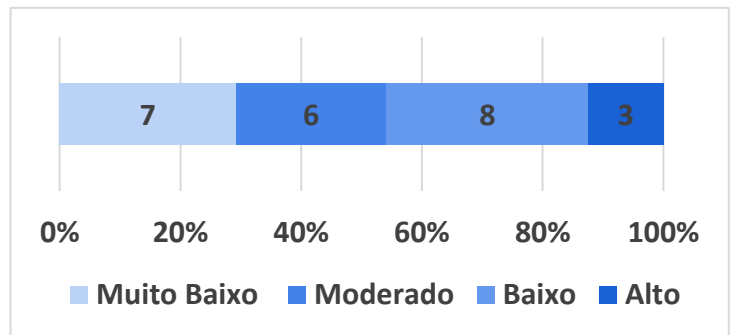
Reversão de Anticoagulantes Oraís na Hemorragia Cerebral Aguda

(Christensen H, et al., 2019)



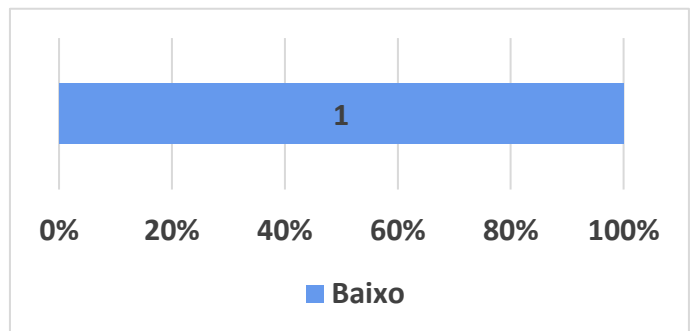
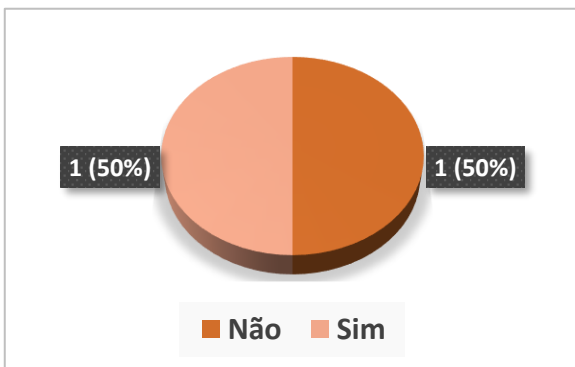
Trombólise Intravenosa para AVC Isquémico Agudo

(Berge E, et al., 2021)



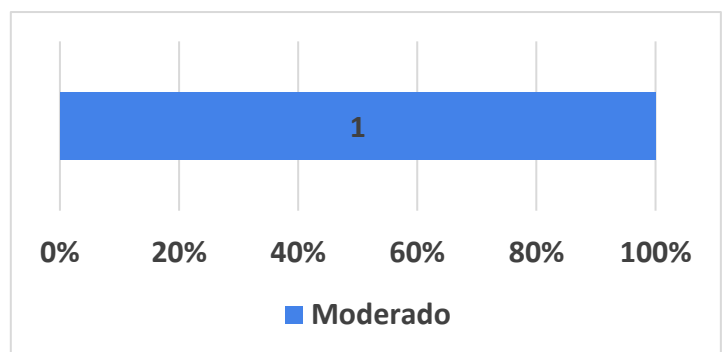
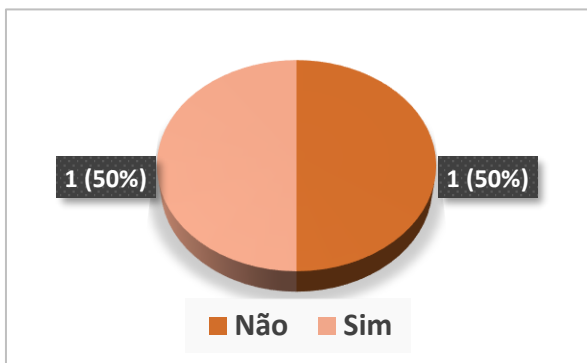
Abordagem ao Acidente Isquémico Transitório

(Fonseca A, et al., 2021)



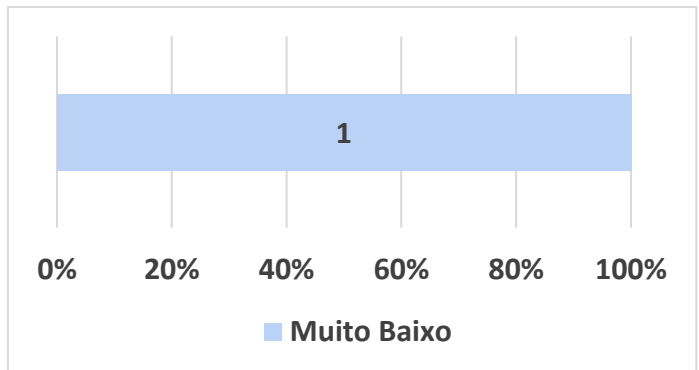
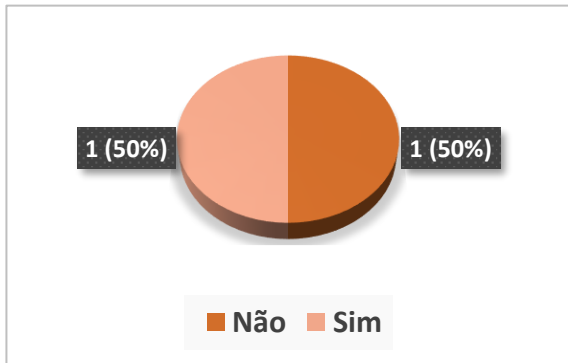
Uso de Terapia Antiplaquetária Dupla de Curto Prazo logo após AVC Minor e AIT de alto risco

(Dawson J, et al., 2021)



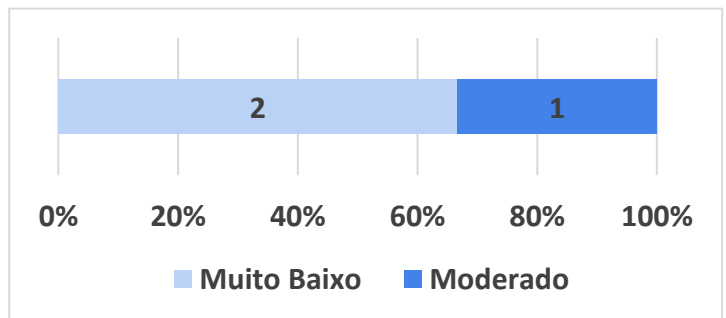
Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Encoberta

(Wardlaw J, et al., 2021)



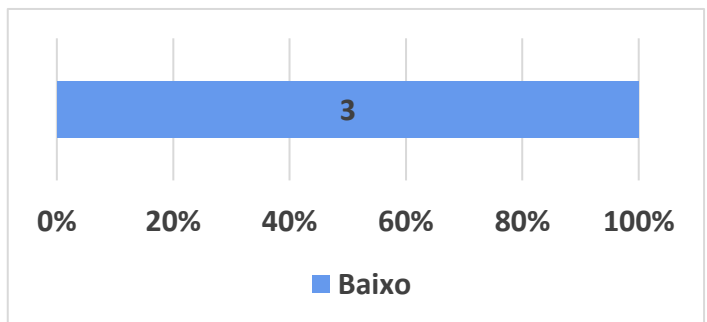
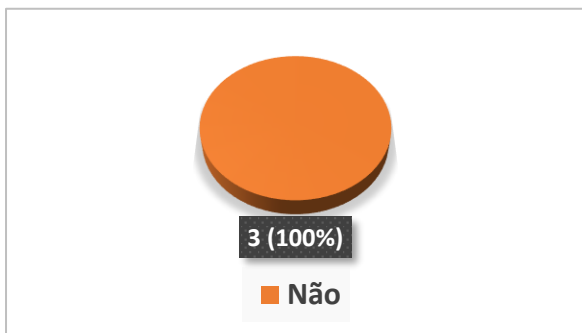
Abordagem da Pressão Arterial no AVC Isquêmico Agudo e Hemorragia Intracerebral

(Sandset E, et al., 2021)



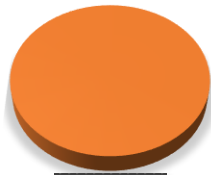
Diagnóstico e Tratamento da Disfagia Pós-AVC

(Dziewas R, et al., 2021)



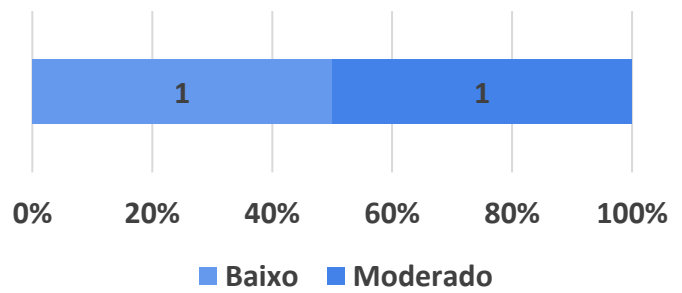
Abordagem à Dissecção Arterial Intracraniana e Extracraniana

(Debette S, et al., 2021)



2 (100%)

■ Não



Das 12 diretrizes analisadas referentes ao Tratamento da Patologia Cerebrovascular, 10 (83,3%) possuem pelo menos uma recomendação farmacológica não aprovada pela EMA/HMA/EMC. Num total de 64 recomendações, 44 delas (ANEXO 1) são *Off-Label*, correspondendo à maioria – 68,75%.

Em 4 das diretrizes – “Trombólise Intravenosa para AVC Isquémico Agudo”; “Abordagem da Pressão Arterial no AVC Isquémico Agudo e Hemorragia Intracerebral”; “Diagnóstico e Tratamento da Disfagia Pós-AVC” e “Abordagem à Dissecção Arterial Intracraniana e Extracraniana” – 100% das suas recomendações são *Off-Label*.

Apesar de não se considerar a diretriz “Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em doentes imobilizados com AVC Isquémico Agudo” como tendo indicações *Off-Label*, a recomendação “Prophylactic anticoagulation with unfractionated heparin (UFH) (5000U 2, or 3 daily) or low molecular weight heparin (LMWH) or heparinoid should be considered in immobile patients with ischaemic stroke in whom the benefits of reducing the risk of venous thromboembolism is high enough to offset the increased risks of intracranial and extracranial bleeding associated with their use” foi classificada como “parcialmente”, pois não é válida para os heparinóides, pelo que o uso deste fármaco com base nesta indicação será considerado *Off-Label*.

A diretriz “Abordagem às Convulsões e Epilepsia Pós AVC” também não foi considerada como tendo indicações *Off-Label*. Contudo, a recomendação referente ao

“Uso de Antiepiléticos na Prevenção Secundária de Convulsões Não Provocadas Pós AVC” apenas é válida para a Fenitoína, daí ter sido classificada como “parcialmente”. Assim, o uso de outros Antiepiléticos como Valproato, Levetiracetam, Lorazepam e Lacosamida com base nesta recomendação, constituirá uma prática *Off-Label*. O mesmo se constata para o “Diagnóstico e Tratamento da Trombose Venosa Cerebral (TVC)”, cuja indicação para “Uso de Antiepiléticos em Doentes com TVC Aguda com Lesões Supratentoriais e Convulsões para Prevenir a Recorrência de Convulsões Precoces” apenas se verificou novamente para a Fenitoína.

No que respeita à quantificação da evidência, estabelecida segundo o GRADE, constata-se que a maioria das recomendações têm por base um grau de evidência baixo (17 recomendações – 38,6%) ou muito baixo (13 recomendações – 29,5%), cerca de 11 baseiam-se num grau moderado (25,0%) e apenas 3 correspondem a um grau de evidência alto (6,8%).

Quanto às classes farmacológicas mais recomendadas fora das indicações presentes no seu RCM encontramos sobretudo os fibrinolíticos, anticoagulantes e anti-hipertensores.

DISCUSSÃO

Após um longo processo de desenvolvimento e avaliação, um medicamento tem Autorização de Introdução no Mercado para ser utilizado em indicações específicas, estabelecidas com base em evidência científica. (Alarcão et al., 2013) Contudo, na prática clínica, os médicos podem prescrever um medicamento para um indicação não aprovada no RCM, tratando-se de uma prescrição *Off-Label*. (Dooms et al., 2021) Este tipo de prescrição é bastante comum, nomeadamente em certos grupos de doentes: crianças, doentes psiquiátricos e oncológicos e em pessoas com doenças raras, onde não existe tratamento alternativo com medicamentos autorizados. (Drenska M, et al. 2017)

A Neurologia, como área terapêutica, ocupa o segundo lugar em relação às prescrições *Off-Label* em adultos. (Weda et al., 2017)

Os resultados do nosso estudo demonstraram que a maioria das recomendações relativas ao tratamento da Patologia Cerebrovascular não vai de encontro às indicações farmacológicas aprovadas pela EMA/HMA/EMC.

Dentro das diretrizes com maior número de indicações *Off-Label*, encontra-se a da “Abordagem da Pressão Arterial no AVC Isquémico Agudo e Hemorragia Intracerebral”. Este achado pode dever-se ao facto de a maioria dos anti-hipertensores incluídos nos estudos considerados na elaboração das diretrizes, nomeadamente diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio já estarem disponíveis há vários anos no mercado. Há uma associação de medicamentos mais antigos com o uso *Off-Label*. Tal pode estar relacionado com dois fatores: o facto de estarem há mais tempo no mercado, cria a oportunidade de experimentação e descoberta de novos usos por parte dos clínicos (Egualé et al., 2012) (DeMonaco H, et al., 2006) e a perda da patente pode diminuir o interesse das companhias farmacêuticas no financiamento de estudos para avaliar novas indicações terapêuticas.

Quanto à “Abordagem à Dissecção Arterial Intracraniana e Extracraniana”, a totalidade das indicações também é *Off-Label*. A dissecção arterial é uma causa não aterosclerótica de AVC, que é relativamente rara, correspondendo a cerca de 5 a 6 %

dos casos de AVC Isquémico. (Chen H, et al., 2015) (Michel P, et al., 2010). O uso *Off-Label* em doenças raras é promovido pela falta de medicamentos autorizados para essas indicações específicas, uma vez que, o facto de não haver um grande número de pessoas com essas doenças dificulta a realização de ensaios clínicos capazes de demonstrar eficácia e segurança. (Weda et al., 2017)

Relativamente ao “Diagnóstico e Tratamento da Disfagia Pós-AVC”, também não existem recomendações terapêuticas aprovadas pela EMA/HMA/EMC. Este achado prende-se com o facto de existirem poucos estudos nesta área, a maioria de um centro único e de difícil interpretação, por envolverem doentes com outros tipos de disfagia, não apenas disfagia pós-AVC e por recrutarem doentes num amplo intervalo de tempo após o AVC. (Cohen D, et al., 2016)

No que diz respeito à “Trombólise Intravenosa para AVC Isquémico Agudo”, esta é a diretriz que apresenta o maior número de indicações e todas elas *Off-Label*. Os ensaios clínicos originais que avaliaram a utilização da Alteplase no AVC Isquémico Agudo utilizaram critérios que excluem vários doentes que poderiam potencialmente ser tratados. Existem diversos estudos observacionais na literatura acerca desta questão, que sugerem que a Alteplase pode ser administrada com segurança e eficácia em doentes com certas contraindicações específicas, como o tempo de evolução do evento isquémico, a idade do doente, o valor de pressão arterial, etc. (Tsvigoulis et al., 2021) (Mishra N, et al., 2010) Assim sendo, sugerem a realização de novos ensaios clínicos aleatorizados para esclarecer a necessidade de reavaliação das atuais indicações e contraindicações referidas no RCM da Alteplase, que poderá levar à redução da percentagem de prescrição *Off-Label* deste fármaco. (Kvistad et al., 2013)

A entidade detentora da AIM tem o poder de estabelecer novas indicações, mas, para isso, serão necessários novos ensaios clínicos que forneçam evidência científica que sirva de suporte a essas indicações. Visto que a realização desses ensaios envolve processos muito longos e dispendiosos e o estímulo para os realizar é pequeno, dado que o medicamento já se encontra disponível no mercado, o estabelecimento de novas indicações pelas entidades reguladoras raramente acontece. Mesmo a indústria farmacêutica de genéricos não se tem perfilado para realizar ensaios clínicos

aleatorizados necessários a novas aprovações, pela mesma questão financeira. (Carneiro, A. e Costa, J. 2013) No caso específico da Alteplase, o facto de este fármaco ter perdido a patente, também condiciona a aprovação de novas indicações, visto que seria necessário um patrocinador para a realização dos ensaios clínicos ou para solicitar a inclusão de novas indicações no rótulo.

Sendo assim, a evidência científica que suporta as utilizações *Off-Label* na prática clínica regular é significativamente inferior à que a indústria farmacêutica teria que fornecer para obter a aprovação pelas entidades reguladoras para essa mesma indicação. Este facto vai de encontro aos resultados obtidos neste estudo, visto que a maioria das indicações não aprovadas pela EMA/HMA/EMC tem por base um grau de evidência científica muito baixo ou baixo.

O facto da utilização de fármacos *Off-Label* não ter por base evidência científica robusta, levanta outra questão importante acerca da sua utilização: a possibilidade de um aumento de efeitos adversos em comparação com a prescrição *On-Label*.

Um estudo desenvolvido no Canadá, sobre a associação entre o uso de fármacos fora das indicações aprovadas e o surgimento de efeitos adversos na população adulta, demonstrou que a prescrição *Off-Label* estava associada a um maior número de reações adversas, mais ainda se esse tipo de prescrição não tivesse por base um grau de evidência científica forte. (Egualé T, et al., 2016)

A falta de aprovação pode também levar a que os usos *Off-Label* não recebam o mesmo grau de escrutínio científico que as indicações aprovadas. (Radley et al., 2006) Assim, muitos dos efeitos adversos podem nem chegar a ser conhecidos, visto que não existem ferramentas específicas para monitorização da segurança das prescrições *Off-Label*, sendo utilizadas as abordagens de monitorização após introdução no mercado de fármacos aprovados - declarações espontâneas, estudos epidemiológicos observacionais e fontes *online*. Quanto às declarações espontâneas, apesar de terem um papel importante, o seu uso é limitado, uma vez que a maioria não tem detalhes clínicos suficientes para a avaliação independente da potencial causa de um fármaco desenvolver um efeito adverso e, muitas delas, não permitem verificar se o efeito adverso ocorreu num contexto *On-Label* ou *Off-Label*. (Dal Pan, 2012)

Assim, este tipo de prescrição poderá pôr em risco a segurança dos doentes e aumentar a responsabilidade civil e criminal individual do médico, uma vez que os fabricantes dos medicamentos só podem ser responsabilizados pelos problemas que surgem quando o seu produto é utilizado dentro das indicações aprovadas. (Carneiro, A. e Costa, J. 2013)

De forma a salvaguardar a segurança do doente e, em última instância, a impulsionar prescrições mais baseadas em evidência, uma das opções será apostar na farmacovigilância pós comercialização: a ciência de obter, monitorizar, pesquisar e avaliar informações sobre os efeitos adversos de medicamentos, de modo a identificar e prevenir esses efeitos. (Vijay A, et al., 2018) (Moore A, et al., 2018) Para isso, os resultados do uso *Off-Label* devem ser reportados no prontuário do doente e as publicações científicas sobre os desfechos desse tipo de prática devem ser incentivadas, embora na literatura haja tendência para demonstrarem apenas experiências positivas com fármacos *Off Label*, em vez dos resultados negativos. (Dooms M, et al., 2021)

Quanto aos doentes, estes também devem ser encorajados a relatar ao seu médico a ineficácia terapêutica e/ou os efeitos adversos, associados ao fármaco utilizado fora das indicações aprovadas ou então reportar o efeito adverso diretamente a uma agência nacional de farmacovigilância, se as vias de notificação para os doentes estiverem disponíveis. (Dooms M, et al., 2021) Para isso, o doente deve estar devidamente informado acerca dos riscos da prescrição *Off-Label*. Existem fontes da literatura a sugerir que os clínicos devem obter um consentimento informado do doente antes deste tipo de prática. (Gillick M, 2009)

Uma outra alternativa potencialmente eficaz para antecipar e controlar o uso de fármacos *Off-Label* será repensar sobre as políticas de aprovação das entidades reguladoras. Essa remodelação poderia passar por exigir que fossem apresentadas informações sobre o uso *Off-Label* antecipado, no momento da revisão inicial de aprovação de um medicamento. A alteração dos prazos de aprovação também facilitaria uma revisão mais baseada em evidência das indicações clínicas. (Vijay A, et al., 2018)

Os cronogramas atuais de patenteamento, aliados à pouca responsabilidade legal dos fabricantes de medicamentos em relação à prescrição *Off-Label*, bem como os elevados custos dos ensaios clínicos necessários para a aprovação de novas indicações, favorecem este tipo de prescrição. (Carneiro, A. e Costa, J., 2013) Assim, as entidades reguladoras poderiam incentivar o desenvolvimento de uma gama mais ampla de indicações para fármacos mais antigos, concedendo, por exemplo, mais tempo de patente para os fármacos que tivessem indicações mais estudadas e aprovadas. (Vijay A, et al., 2018)

CONCLUSÕES

Em suma, este estudo demonstrou que a maioria das recomendações relativas ao Tratamento da Patologia Cerebrovascular não vai de encontro às indicações farmacológicas aprovadas pela EMA/HMA/EMC como clinicamente seguras e/ou eficazes. Estas indicações *Off-Label* têm também maioritariamente, quanto à evidência científica, um grau baixo ou muito baixo.

O uso de fármacos *Off-Label*, nomeadamente o seu uso sem ter por base um grau de evidência forte, está associado a um aumento de efeitos adversos farmacológicos e, por isso, a maiores riscos para os doentes.

Assim, os clínicos devem estar cientes das limitações das diretrizes que utilizam e os diferentes agentes que participam no processo de decisão terapêutica (médicos, doentes e decisores institucionais) devem estar instruídos acerca da evidência existente que sustenta a prescrição *Off-Label*, a qual deve ser sempre de caráter excecional e bem justificada.

BIBLIOGRAFIA

- Alarcão, J., Costa, J., Fareleira, F., Borges, M., & Carneiro, A. V. (2013). *Off-Label Prescribing: Scientific Analysis Taking the Use of Bevacizumab in Ophthalmology as an Example*. www.actamedicaportuguesa.com
- Andrews, J., Guyatt, G., Oxman, A. D., Alderson, P., Dahm, P., Falck-Ytter, Y., Nasser, M., Meerpohl, J., Post, P. N., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G., Rind, D., Akl, E. A., & Schünemann, H. J. (2013). GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology*, *66*(7), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., Marchis, G. M. de, Fonseca, A. C., Padiglioni, C., Ossa, N. P. de la, Strbian, D., Tsvigoulis, G., & Turc, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, *6*(1), I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- Carneiro, A. V., & Costa, J. (2013). *A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas*. www.revportcardiol.org
- Chen, H., Hong, H., Xing, S., Liu, G., Zhang, A., Tan, S., Zhang, J., & Zeng, J. (2015). Intracranial versus extracranial artery dissection cases presenting with ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(4), 852–859. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.008>
- Christensen, H., Cordonnier, C., Körv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purrucker, J. C., Toni, D., & Steiner, T. (2019). European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral

Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*, 4(4), 294–306. <https://doi.org/10.1177/2396987319849763>

Cohen, D. L., Roffe, C., Beavan, J., Blackett, B., Fairfield, C. A., Hamdy, S., Havard, D., McFarlane, M., McLaughlin, C., Randall, M., Robson, K., Scutt, P., Smith, C., Smithard, D., Sprigg, N., Warusevitane, A., Watkins, C., Woodhouse, L., & Bath, P. M. (2016). Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. In *International Journal of Stroke* (Vol. 11, Issue 4, pp. 399–411). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1177/1747493016639057>

Dal Pan, G. J. (2012). Monitoring the safety of medicines used off-label. In *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 91, Issue 5, pp. 787–795). <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.24>

Dawson, J., Merwick, Á., Webb, A., Dennis, M., Ferrari, J., & Fonseca, A. C. (2021). European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *European Stroke Journal*, 6(2), CLXXXVII–CXCI. <https://doi.org/10.1177/23969873211000877>

Debette, S., Mazighi, M., Bijlenga, P., Pezzini, A., Koga, M., Bersano, A., Körv, J., Haemmerli, J., Canavero, I., Tekiel, P., Miwa, K., J Seiffge, D., Schilling, S., Lal, A., Arnold, M., Markus, H. S., Engelter, S. T., & Majersik, J. J. (2021). ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *European Stroke Journal*, 6(3), XXXIX–LXXXVIII. <https://doi.org/10.1177/23969873211046475>

DeMonaco, H. J., Ali, A., & von Hippel, E. (2006). The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy*, 26(3), 323–332. <https://doi.org/10.1592/phco.26.3.323>

Dennis, M., Caso, V., Kappelle, L. J., Pavlovic, A., & Sandercock, P. (2016). European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 1(1), 6–19. <https://doi.org/10.1177/2396987316628384>

- Dooms, M., Goodwin, G., van der Zanden, T., & de Wildt, SN. (2021). *Declaration on Good Off-Label Use Practice*.
- Drenska, M., & Getov, I. (2017). Research on Approaches for Regulation of the “Off-label” use of Medicinal Products in the European Union. *Acta Medica Bulgarica*, 44(1), 17–21. <https://doi.org/10.1515/amb-2017-0003>
- Dziewas, R., Michou, E., Trapl-Grundschober, M., Lal, A., Arsava, E. M., Bath, P. M., Clavé, P., Glahn, J., Hamdy, S., Pownall, S., Schindler, A., Walshe, M., Wirth, R., Wright, D., & Verin, E. (2021). European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *European Stroke Journal*, 6(3), LXXXIX–CXV. <https://doi.org/10.1177/23969873211039721>
- Egualé, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2016). Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
- Egualé, T., Buckeridge, D. L., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2012). Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Archives of Internal Medicine*, 172(10), 781–788. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.340>
- Ferro, J. M., Bousser, M. G., Canhão, P., Coutinho, J. M., Crassard, I., Dentali, F., di Minno, M., Maino, A., Martinelli, I., Masuhr, F., de Sousa, D. A., & Stam, J. (2017). European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal*, 2(3), 195–221. <https://doi.org/10.1177/2396987317719364>
- Fonseca, A. C., Merwick, Á., Dennis, M., Ferrari, J., Ferro, J. M., Kelly, P., Lal, A., Ois, A., Olivot, J. M., & Purroy, F. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal*, 6(2), CLXIII–CLXXXVI. <https://doi.org/10.1177/2396987321992905>

- Gillick, M. R. (2009). *Controlling Off-Label Medication Use*. www.annals.org
- Holtkamp, M., Beghi, E., Benninger, F., Kälviäinen, R., Rocamora, R., & Christensen, H. (2017). European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*, *2*(2), 103–115. <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>
- Klijn, C. J. M., Paciaroni, M., Berge, E., Korompoki, E., Kõrv, J., Lal, A., Putaala, J., & Werring, D. J. (2019). Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *European Stroke Journal*, *4*(3), 198–223. <https://doi.org/10.1177/2396987319841187>
- Kvistad, C. E., Logallo, N., Thomassen, L., Waje-Andreassen, U., Brøgger, J., & Naess, H. (2013). Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. *Acta Neurologica Scandinavica*, *128*(1), 48–53. <https://doi.org/10.1111/ane.12076>
- Michel, P., Odier, C., Rutgers, M., Reichhart, M., Maeder, P., Meuli, R., Wintermark, M., Maghraoui, A., Faouzi, M., Croquelois, A., & Ntaios, G. (2010). The acute stroke registry and analysis of Lausanne (ASTRAL): Design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke*, *41*(11), 2491–2498. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596189>
- Mishra, N. K., Davis, S. M., Kaste, M., & Lees, K. R. (2010). Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care*, *33*(12), 2531–2537. <https://doi.org/10.2337/dc10-1125>
- Moore, A., Derry, S., & Wiffen, P. (2018). Gabapentin for chronic neuropathic pain. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *319*(8), 818–819. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21547>

- Murad, M. H. (2017). Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, Issue 3, pp. 423–433). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.001>
- Radley, D., Finkelstein, S., & Stafford, R. (2006). *Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Sandset, E. C., Anderson, C. S., Bath, P. M., Christensen, H., Fischer, U., Gąsecki, D., Lal, A., Manning, L. S., Sacco, S., Steiner, T., & Tsivgoulis, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal*, 6(2), XLVIII–LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>
- Stafford, RS. (2008). *Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA*.
- Tsivgoulis, G., Kargiotis, O., de Marchis, G., Kohrmann, M., Sandset, E. C., Karapanayiotides, T., Sousa, D. A. de, Sarraj, A., Safouris, A., Psychogios, K., Vadikolias, K., Leys, D., Schellinger, P. D., & Alexandrov, A. v. (2021). Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. In *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (Vol. 14). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1756286421997368>
- Vijay, A., Becker, J. E., & Ross, J. S. (2018). Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLOS ONE*, 13(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>
- Wardlaw, J. M., DeBette, S., Jokinen, H., de Leeuw, F. E., Pantoni, L., Chabriat, H., Staals, J., Doubal, F., Rudilosso, S., Eppinger, S., Schilling, S., Ornello, R., Enzinger, C., Cordonnier, C., Taylor-Rowan, M., & Lindgren, A. G. (2021). ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*, 6(2), CXI–CLXII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012132>
- Weda, M., Hoebert, J., Vervloet, M., Puigmarti, C., Damen, N., Marchage, S., Langedijk, J., Lisman, J., & van Dijk, L. (2017). *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*. <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>

Woolf, S. H., Grol, R., Hutchinson, A., Eccles, M., & Grimshaw, J. (1999). *Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines*. www.bmj.com

Tabela 1 - Consumer Reports Best Buy Drugs, July 2015. Available from: www.CRBestBuyDrugs.org

ANEXOS

Anexo 1 – Classificação do Grau de Evidência das Recomendações Off-Label

Classe Farmacológica/ Fármaco	Recomendação	Grau de Evidência
<i>Diagnóstico e Tratamento da Trombose Venosa Cerebral</i>		
Anticoagulantes/ Heparina	<i>"we recommend treating adult patients with acute cerebral venous thrombosis with heparin in therapeutic dosage. This recommendation also applies to patients with an intracerebral haemorrhage at baseline."</i>	Moderado
Anticoagulantes/ HBPM	<i>"we suggest treating patients with acute cerebral venous thrombosis with LMWH instead of UFH."</i>	Baixo
Anticoagulantes/ HBPM	<i>"we suggest therapy with subcutaneous LMWH in pregnant and puerperal patients with acute CVT."</i>	Baixo
Anticoagulantes/ HBPM	<i>"we suggest prophylaxis with sc LMWH during pregnancy/puerperium, for pregnant women with previous history of CVT and without contraindication for prophylaxis or indication for anticoagulation in therapeutic dosage."</i>	Muito Baixo
Corticóides	<i>"we suggest to use steroids in patients with acute CVT and BD and other inflammatory diseases (e.g. SLE) to improve outcome."</i>	Muito Baixo
<i>Tratamento antitrombótico para prevenção secundária de AVC e outros eventos tromboembólicos em doentes com AVC ou AIT e FA não valvular</i>		
Anticoagulantes	<i>"In patients with cognitive deficits, non-valvular AF and previous ischemic stroke or TIA, we suggest oral anticoagulant treatment over antiplatelet treatment or no oral anticoagulant treatment for secondary prevention of all events."</i>	Baixo
Anticoagulantes/ NOAC's	<i>"In patients with cognitive decline, non-valvular AF and previous ischemic stroke or TIA, we suggest non-vitamin K</i>	Baixo

	<i>antagonist oral anticoagulants treatment over vitamin K antagonist treatment for secondary prevention of all events."</i>	
<i>Reversão de Anticoagulantes Orais na Hemorragia Cerebral Aguda</i>		
Complexo de Concentrado Protrombínico	"In patients with VKA-induced ICH, we recommend PCC over FFP."	Moderado
Complexo de Concentrado Protrombínico	"In patients with ICH occurring during use of NOAC and when specific reversal agents are not available we recommend considering the use of four-factor PCC (37.5–50 IU/kg) to normalise coagulation tests."	Muito Baixo
<i>Trombólise Intravenosa para AVC Isquémico Agudo</i>		
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Alto
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with ischaemic stroke of 4.5– 9 h duration (known onset time) and with CT or MRI core/perfusion mismatch*, and for whom mechanical thrombectomy is either not indicated or not planned, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke on awakening from sleep, who were last seen well more than 4.5 h earlier, who have MRI DWI-FLAIR mismatch, and for whom mechanical thrombectomy is either not indicated or not planned, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Alto
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke on awakening from sleep, who have CT or MRI core/perfusion mismatch* within 9 h from the midpoint of sleep, and for whom mechanical thrombectomy is either not indicated or not planned, we recommend intravenous thrombolysis	Moderado

	with alteplase."	
Fibrinolíticos/ Tenecteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration and with large vessel occlusion who are candidates for mechanical thrombectomy and for whom intravenous thrombolysis is considered before thrombectomy, we suggest intravenous thrombolysis with tenecteplase 0.25 mg/kg over intravenous thrombolysis with alteplase 0.9 mg/kg."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, who are over 80 years of age, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Alto
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with multimorbidity, frailty or pre-stroke disability, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute minor, disabling ischaemic stroke of <4.5 h duration, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Moderado
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with clinically severe acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Moderado
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with severe stroke, defined by the extent of early ischaemic changes on CT, we suggest that intravenous thrombolysis with alteplase be considered in selected cases."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with systolic blood pressure >185mm Hg or	Baixo

	diastolic blood pressure >110mm Hg, which has subsequently been lowered to <185 and <110mm Hg, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with known pre-stroke hypertension, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Moderado
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with blood glucose levels above >22.2 mmol/L (400 mg/dL), we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with known diabetes mellitus, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Moderado
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, who used single or dual antiplatelet agents prior to the stroke, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, who use vitamin K antagonists and have INR ≤ 1.7 we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and with unknown platelet count before initiation of intravenous thrombolysis and no reason to expect abnormal values, we recommend starting intravenous thrombolysis with alteplase while waiting for lab tests results."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, for whom cerebral microbleed burden is	Baixo

	unknown or known to be low (e.g. <10), we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and small to moderate burden of white matter lesions, we recommend intravenous thrombolysis with alteplase."	Moderado
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, and high burden of white matter lesions, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration, who have an unruptured cerebral artery aneurysm, we suggest IVT with alteplase."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration who have seizures at time of stroke onset, and for whom there is no suspicion of a stroke mimic or significant head trauma, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Muito Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration and with isolated cervical artery dissections, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Baixo
Fibrinolíticos/ Alteplase	"For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 h duration and with a history of non-ST-elevation myocardial infarction during the last three months, we suggest intravenous thrombolysis with alteplase."	Muito Baixo
<i>Abordagem ao Acidente Isquémico Transitório</i>		
Antiagregantes	"In patients suspected of TIA, if a wait of more than 24 hours to planned imaging is foreseen and a delay is judged to increase the risk of further ischaemic events, above the	Baixo

	risk of starting antiplatelet medication, we suggest “de novo” antiplatelet monotherapy usage compared to not starting antiplatelet monotherapy."	
<i>Uso de Terapia Antiplaquetária Dupla de Curto Prazo logo após AVC Minor e AIT de alto risco</i>		
Antiagregantes/ Aspirina e Ticagrelor	"In people with non-cardioembolic mild to moderate ischaemic stroke (NIHSS of 5 or less) or high-risk TIA (ABCD2 score of 6 or more or other high-risk features*) in the past 24 hours, we suggest 30-days of dual antiplatelet therapy with aspirin and ticagrelor followed by antiplatelet monotherapy thereafter." *defined as either intracranial atherosclerotic disease or at least 50% stenosis in an internal carotid artery that could account for the presentation.	Moderado
<i>Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Encoberta</i>		
Anti-Hipertensores	"We recommend the use of antihypertensive treatment in hypertensive ccSVD patients ($\geq 140/90$ mmHg), to prevent the extension of SVD lesions and related clinical manifestations."	Muito Baixo
<i>Abordagem da Pressão Arterial no AVC Isquêmico Agudo e Hemorragia Intracerebral</i>		
Anti-Hipertensores	"In patients with acute ischaemic stroke undergoing treatment with intravenous thrombolysis (with or without mechanical thrombectomy) we suggest maintaining blood pressure below 185/110mmHg before bolus and below 180/105mmHg after bolus, and for 24 hours after alteplase infusion. No specific blood pressure-lowering agent can be recommended."	Muito Baixo
Anti-Hipertensores	"In patients with acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion undergoing mechanical thrombectomy	Muito Baixo

	(with or without intravenous thrombolysis) we suggest keeping blood pressure below 180/105mmHg during, and 24 hours after, mechanical thrombectomy. No specific blood pressure lowering agent can be recommended."	
Anti-Hipertensores	"In patients with hyperacute (<6 hours) intracerebral haemorrhage, we suggest lowering blood pressure to below 140mmHg (and to keep it above 110mmHg) to reduce haematoma expansion."	Moderado
<i>Diagnóstico e Tratamento da Disfagia Pós-AVC</i>		
Agonistas TRPV1	"In stroke patients with post-stroke dysphagia and an impaired swallow response, we suggest to consider TRPV1 agonists and dopaminergic agents to improve swallowing safety."	Baixo
Agonistas Dopaminérgicos	"In stroke patients with post-stroke dysphagia and an impaired swallow response, we suggest to consider TRPV1 agonists and dopaminergic agents to improve swallowing safety."	Baixo
Pró Cinéticos	"In stroke patients fed via a nasogastric tube, we suggest to use metoclopramide to promote gastric emptying and reduce the risk of esophago-pharyngeal regurgitation with subsequent aspiration."	Baixo
<i>Abordagem à Disseção Arterial Intracraniana e Extracraniana</i>		
Fibrinolíticos	"In patients with symptomatic EAD with acute ischemic stroke within 4.5 hours of onset, we suggest using intravenous thrombolysis with alteplase, if the standard inclusion/exclusion criteria are met."	Baixo
Anticoagulantes e	"In the acute phase of symptomatic EAD, we recommend that clinicians can prescribe either anticoagulants or	Moderado

Antiagregantes	antiplatelet therapy."	
----------------	------------------------	--