

# **Neuroproteção Pós-AVC: Revisão da Eficácia de Estatinas, Progestinas e Antiepilépticos**

**Experiência Profissionalizante na Vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária**

**Natallia Vladimirovna Shumchenia**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos

**outubro de 2023**





## **Declaração de Integridade**

Eu, Natallia Vladimirovna Shumchenia, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a43846 do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 31 /10 /2023



# Agradecimentos

A elaboração deste trabalho foi um desafiante percurso, que só foi possível graças ao apoio de várias pessoas. Por esta razão, gostaria de expressar meu sincero agradecimento a todos que me ajudaram a alcançar este objetivo de vida.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer, de um modo muito especial à minha orientadora, a Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por ter acreditado e apostado em mim, pela total disponibilidade e conhecimentos transmitidos. Graças ao rigor e aos seus incentivos foi possível tornar meu trabalho mais notável e proporcionar uma aprendizagem mais completa e enriquecedora.

À Professora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro, pela partilha de conhecimentos, entusiasmo e motivação com que me recebeu na Universidade da Beira Interior, sendo que com a sua capacidade de simplificar e desmistificar temas de grande complexidade, conseguiu incutir-me coragem para embarcar nesta grande aventura.

Ao Professor Gilberto Alves, pelo acompanhamento, orientação e esclarecimento de dúvidas ao longo do período de estágio, assim como pela importante partilha de conhecimentos efetuada em várias unidades curriculares ministradas ao longo do curso.

À toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, pela simpatia, por todos os conhecimentos que me transmitiram ao longo do estágio e por me terem permitido colaborar de forma ativa e autónoma nas tarefas diárias de um Farmacêutico Hospitalar, cujas competências são de extrema importância para o exercício da profissão.

À equipa da Farmácia de São João, de um modo especial à Dra. Dina Esteves, pela transmissão de conhecimentos, disponibilidade e oportunidade de crescimento profissional.

À Dra. Paula Ferraz, Técnica Superior do Serviço Local de Santo António do Instituto de Segurança Social, IP-RAM, por toda a sua simpatia, compreensão, grande profissionalismo e incomensurável apoio, o qual foi crucial e decisivo para poder ter frequentado este curso de mestrado integrado, possibilitando minha evolução e valorização profissional, tratando-se de uma fase imprescindível para a próxima etapa profissional.

Ao Gabinete do Ensino Superior da Região Autónoma da Madeira, em especial ao Dr. João Costa e Silva, Diretor do Gabinete, e ao Dr. Nelson Teixeira, Técnico Superior do Gabinete, por todo o apoio e compreensão prestados nos momentos mais difíceis, tendo sido agravados pela situação pandémica.

Ao Gabinete de Relações Públicas da Universidade da Beira Interior, de um modo especial ao Dr. Nuno Barata, pelo alojamento proporcionado, e por todo o grande apoio e compreensão ao longo destes quatro anos, tornado possível a estadia na Covilhã.

Aos meus colegas de curso, pela ajuda e apoio nos momentos mais confusos, assim como pela boa disposição sempre presente.

Deixo a minha sincera gratidão a todos...



# Resumo

A profissão farmacêutica é versátil, exigindo aptidões técnicas e científicas para contribuir nas diferentes áreas da saúde e da ciência. A formação académica multidisciplinar prepara os futuros profissionais para o exercício da sua atividade tanto em farmácia hospitalar, como em farmácia comunitária e colaborar para o desenvolvimento de projetos na vertente de investigação científica.

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel crucial numa equipa de saúde multidisciplinar em ambiente hospitalar. Nesta área, o farmacêutico é responsável pela aquisição, gestão, preparação e distribuição de medicamentos, além de fornecer informações clínicas, científicas e financeiras importantes para o sistema de saúde, incluindo a avaliação da inovação terapêutica e a monitorização de ensaios clínicos.

Por outro lado, o farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida saudáveis, devido à sua posição privilegiada na comunidade.

O presente trabalho encontra-se dividido em três capítulos distintos, sendo o Capítulo I referente à componente de investigação científica, o Capítulo II concernente à experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar e o Capítulo III alusivo à experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária

O primeiro capítulo é composto por um trabalho de revisão sistemática desenvolvido na área de neuroproteção pós-AVC, com base em ensaios clínicos realizados nos últimos sete anos e em estudos pré-clínicos publicados nos últimos cinco anos, o qual permitiu reunir atuais evidências relativamente à eficácia neuroprotetora de três grupos farmacológicos: estatinas, progestinas e antiepilépticos, tendo em consideração várias vias de administração. Através deste estudo de revisão sistemática foi possível determinar, dentro de cada grupo, os fármacos que têm revelado um maior impacto em termos de capacidade de neuroproteção e propor potenciais abordagens para futuros estudos, com base nos resultados que se têm mostrado promissores quanto à promoção da remodelação neurítica e recuperação funcional pós-AVC, nomeadamente no que se refere às potenciais vias de administração, novas abordagens terapêuticas, de um modo particular as abordagens terapêuticas baseadas no uso de células estaminais em combinação com alguns fármacos destes grupos, e a inclusão de iniciativas inovadoras,

como a aplicação de um design adaptativo aos ensaios clínicos, de modo a superar a falta de sucesso verificada em ensaios clínicos recentes.

No segundo capítulo é feita uma abordagem ao estágio em Farmácia Hospitalar, o qual foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, no período compreendido entre 6 de fevereiro e 31 de março de 2023, perfazendo um total de 352 horas, sob a orientação da diretora dos SFH, Professora Doutora Maria Olímpia Fonseca. Neste capítulo encontram-se descritas as competências adquiridas durante o estágio, assim como cada uma das principais áreas dos serviços farmacêuticos deste centro hospitalar: Setor de Aquisição e Logística, Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório e Setor de Farmacotecnia.

O terceiro capítulo descreve a experiência do estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia São João, na Covilhã, no período de 3 de abril a 20 de junho de 2021, com um total de 448 horas, sob a orientação da Dra. Dina Esteves. Neste capítulo é feita a descrição da gestão e funcionamento da farmácia, sendo especificadas as tarefas e atividades desempenhadas durante o estágio.

## **Palavras-chave**

Agentes Neuroprotetores; Antiepilépticos; AVC; Estatinas; Progestinas; Vias de Administração; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.



# Abstract

The pharmaceutical profession is versatile, requiring technical and scientific skills to contribute to different areas of health and science. Multidisciplinary academic training prepares future professionals to carry out their activities both in hospital pharmacy and community pharmacy and to collaborate in the development of projects in the field of scientific research.

The hospital pharmacist performs a crucial role in a multidisciplinary healthcare team in a hospital environment. In this field, the pharmacist is responsible for the acquisition, management, preparation, and distribution of medicines, in addition to providing important clinical, scientific, and financial information for the health system, including the evaluation of therapeutic innovation and the monitoring of clinical trials.

On the other hand, the community pharmacist plays a fundamental role in managing therapy, administering medications, identifying people at risk, early detection of diseases, and promoting healthy lifestyles due to their privileged position in the community.

This work is divided into three distinct chapters, with Chapter I referring to the scientific research component, Chapter II concerning professional experience in hospital pharmacy, and Chapter III related to professional experience in the community pharmacy.

The first chapter consists of a systematic review developed in the area of post-stroke neuroprotection based on clinical trials carried out in the last seven years and pre-clinical studies published in the last five years. This study provided current evidence regarding the neuroprotective efficacy of three pharmacological groups: statins, progestins, and antiepileptics, taking into account various routes of administration. Through this systematic review, it was possible to determine, within each group, the pharmacological substances that have shown a higher impact in terms of neuroprotective capacity and to propose potential approaches for future studies based on promising results in terms of neuroprotection promoting, neuritic remodelling and post-stroke functional recovery, particularly with regard to potential routes of administration, new therapeutic approaches, in specific therapeutic approaches based on the use of stem cells in combination with some medications from these groups, and the inclusion of innovative

initiatives, such as applying adaptive design to clinical trials, in order to overcome the lack of success seen in recent clinical trials.

In the second chapter, an approach was made to the internship in Hospital Pharmacy, which was carried out in the Pharmaceutical Services of the University Hospital Centre Cova da Beira, in the period between February 6th and March 31st, 2023, totalling 352 hours, under the guidance of the Pharmaceutical Care Division director, Professor Maria Olímpia Fonseca. This chapter describes the skills acquired during the internship as well as each of the main areas of pharmaceutical services at this hospital centre: the Acquisition and Logistics Sector, Unit Dose Sector, Outpatient Department, and Pharmacotechnics Sector.

The third chapter describes the experience of the Community Pharmacy internship, carried out at Farmácia São João, in Covilhã, from April 3rd to June 20th, 2021, with a total of 448 hours, under the supervision of Dr. Dina Esteves. This chapter describes the management and operation of the pharmacy, specifying the tasks and activities performed during the internship.

## **Keywords**

Antiepileptics; Neuroprotective Agents; Progestins; Routes of Administration; Statins; Stroke; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.



# Índice

<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>XXII</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>XXIV</b>
<b>LISTA DE ACRÔNIMOS.....</b>	<b>XXVI</b>
<b>CAPÍTULO 1: EFICÁCIA NEUROPROTETORA DE DIFERENTES GRUPOS FARMACOLÓGICOS ADMINISTRADOS APÓS OCORRÊNCIA DE AVC - CONSIDERAÇÃO DE VÁRIAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. FISIOPATOLOGIA DO AVC ISQUÊMICO .....	3
1.1.1. Excitotoxicidade.....	5
1.1.2. Stress Oxidativo .....	6
1.1.3. Neuroinflamação.....	7
1.1.4. Disfunção da Barreira Hematoencefálica .....	8
1.1.5. Apoptose.....	10
1.1.6. Necrose .....	11
1.1.7. Autofagia .....	13
1.2. ALVOS TERAPÊUTICOS.....	14
1.3. MODELOS EXPERIMENTAIS PRÉ-CLÍNICOS DE AVC ISQUÊMICO .....	16
1.3.1. Modelos <i>In Vivo</i> .....	16
1.3.2. Modelos <i>In Vitro</i> .....	17
1.4. ABORDAGENS PARA A ENTREGA DE TERAPÊUTICA EM CASO DE AVC ISQUÊMICO	19
1.4.1. Abordagens Inovadoras .....	20
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
3.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA .....	22
3.2. PROCESSO DE SELEÇÃO .....	23
3.2.1. Critérios de Elegibilidade para Seleção de Estudos.....	24
3.3. PROCESSO DE RECOLHA DE DADOS .....	25
3.4. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE.....	26
3.5. ANÁLISE DE REDE BIBLIOMÉTRICA DE COCORRÊNCIA DE TERMOS .....	26
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>

4.1.	ESTUDOS CLÍNICOS.....	27
4.2.	ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	33
4.2.1.	Discussão dos Resultados.....	37
4.2.1.1.	Antiepilépticos.....	37
4.2.1.2.	Estatinas.....	39
4.2.1.3.	Progestinas.....	42
4.3.	ANÁLISE DE FALHA DOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS. O PAPEL DAS NOVAS TECNOLOGIAS NAS POSSÍVEIS ABORDAGENS DE MODELOS DE AVC. ....	46
4.4.	POTENCIAL DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL PARA ENTREGA DE FÁRMACOS DIRECIONADOS AO CÉREBRO.....	48
4.5.	OUTROS AGENTES COM POTENCIAL PARA NEUROPROTEÇÃO.....	49
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS.....</b>	<b>50</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>
	<b>CAPÍTULO 2: ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA HOSPITALAR.....</b>	<b>74</b>
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>74</b>
<b>2.</b>	<b>ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS.....</b>	<b>75</b>
2.1.	SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS, PRODUTOS DE SAÚDE E DISPOSITIVOS MÉDICOS	76
2.2.	AQUISIÇÃO DE ARTIGOS.....	77
2.2.1.	Aquisição Centralizada e Publicada no Catálogo Eletrónico de Compras na Saúde.....	78
2.2.2.	Consultas ao Abrigo do CPAs.....	79
2.2.3.	Concurso Limitado.....	79
2.2.4.	Consulta Direta a Fornecedores.....	79
2.2.5.	Compra Urgente a Fornecedores Locais.....	80
2.3.	ENTRADA INFORMÁTICA DO PRODUTO.....	80
<b>3.</b>	<b>ARMAZENAMENTO.....</b>	<b>80</b>
3.1.	RECEÇÃO.....	81
3.1.1.	Critérios de Acondicionamento.....	81
3.1.2.	Controlo de Existências.....	82
3.1.3.	Controlo de Validades.....	82
<b>4.</b>	<b>DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS A PARTIR DO ARMAZÉM CENTRAL DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS.....</b>	<b>83</b>
4.1.	DISTRIBUIÇÃO NÃO PERSONALIZADA.....	83
4.1.1.	Sistema Tradicional ou Clássico.....	83

4.1.2.	Requisição Individualizada.....	83
4.1.3.	Sistema de Reposição de Níveis de Stock por Carregamento e Troca de Carros.....	84
4.1.4.	Distribuição Semiautomática Através de Sistema Pyxis®.....	84
4.2.	DISTRIBUIÇÃO PERSONALIZADA.....	85
4.2.1.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	85
4.2.2.	Automatização do DIDDU.....	86
4.2.3.	Sistema de Armazenamento e Distribuição Kardex®.....	86
4.3.	DISTRIBUIÇÃO A DOENTES EM AMBULATÓRIO.....	86
4.3.1.	Hospital de Dia.....	87
4.3.2.	Estupefacientes e Psicotrópicos.....	88
4.3.3.	Hemoderivados.....	89
4.3.4.	Conferência de Receituário Médico e Seguimento Farmacêutico.....	90
4.3.5.	Prestação de Informações ao Utente no Ato da Dispensa.....	91
<b>5.</b>	<b>FARMACOTECNIA.....</b>	<b>91</b>
5.1.	PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS.....	92
5.2.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS.....	96
5.3.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS.....	97
5.4.	REEMBALAGEM DE MEDICAMENTOS.....	99
<b>6.</b>	<b>INFORMAÇÃO E ATIVIDADES DE FARMÁCIA CLÍNICA.....</b>	<b>100</b>
6.1.	VALIDAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS: GARANTIA DE SEGURANÇA DE USO DE MEDICAMENTOS.....	100
6.1.1.	Validação das Prescrições Pediátricas.....	101
6.1.2.	Validação das Prescrições para Doentes Idosos e Doentes com Diagnóstico com Atenção Especial Necessária.....	101
6.1.3.	Validação das Prescrições de Fármacos para Administração Através de SNG ou GEP.....	102
6.1.4.	Reconciliação da Medicação.....	102
<b>7.</b>	<b>FARMACOVIGILÂNCIA.....</b>	<b>103</b>
7.1.	NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS.....	103
7.2.	FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA.....	104
7.3.	NOTIFICAÇÃO DE ERROS DE MEDICAÇÃO.....	104
<b>8.</b>	<b>ENSAIOS CLÍNICOS.....</b>	<b>105</b>
<b>9.</b>	<b>FARMACOCINÉTICA.....</b>	<b>107</b>

<b>10. CONCLUSÕES .....</b>	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>109</b>
<b>CAPÍTULO 3: EXPERIÊNCIA PROFISSIONALIZANTE EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA (ESTÁGIO CURRICULAR) .....</b>	
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>112</b>
<b>2. ORGANIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA FARMÁCIA.....</b>	<b>113</b>
2.1. RECURSOS HUMANOS .....	113
2.2. INSTALAÇÕES, EQUIPAMENTOS E SERVIÇOS.....	113
2.3. SISTEMA INFORMÁTICO .....	116
<b>3. INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA .....</b>	<b>117</b>
<b>4. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE: CLASSIFICAÇÃO, DEFINIÇÃO E QUADRO LEGAL APLICÁVEL.....</b>	<b>118</b>
4.1. MEDICAMENTOS .....	118
4.1.1. Medicamentos Genéricos .....	119
4.1.2. Substâncias Psicotrópicas Sujeitas a Controlo Especial.....	120
4.1.3. Medicamentos Homeopáticos.....	120
4.1.4. Produtos Fitoterapêuticos .....	121
<b>5. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM FARMÁCIA 121</b>	
5.1. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS .....	122
5.2. DOCUMENTAÇÃO .....	122
5.3. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO.....	123
<b>6. APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO .....</b>	<b>124</b>
6.1. ENCOMENDAS E APROVISIONAMENTO .....	124
6.2. RECEÇÃO E CONFERÊNCIA DE ENCOMENDAS .....	126
6.3. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS .....	127
6.4. CONTROLO DE PRAZOS DE VALIDADE .....	128
<b>7. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO .....</b>	<b>129</b>
<b>8. DISPENSA DE MEDICAMENTOS.....</b>	<b>130</b>
8.1. DISPENSA MEDIANTE APRESENTAÇÃO DE PRESCRIÇÃO MÉDICA.....	130
8.1.1. Leitura e Validação da Prescrição Médica .....	131
8.1.2. Avaliação Farmacêutica e Comunicação com Utente.....	132

8.1.3.	Dispensa de Produtos Farmacêuticos .....	133
8.1.4.	Comparticipação .....	133
<b>9.</b>	<b>AUTOMEDICAÇÃO .....</b>	<b>135</b>
<b>10.</b>	<b>ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE .....</b>	<b>136</b>
10.1.	SUPLEMENTOS ALIMENTARES .....	137
10.2.	PRODUTOS DIETÉTICOS DE ALIMENTAÇÃO ESPECIAL E INFANTIL .....	137
10.3.	PRODUTOS COSMÉTICOS E DERMOFARMACÊUTICOS .....	138
10.4.	DISPOSITIVOS MÉDICOS .....	139
10.5.	MEDICAMENTOS E PRODUTOS PARA USO VETERINÁRIO .....	141
<b>11.</b>	<b>PRESTAÇÃO DE OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE .....</b>	<b>142</b>
11.1.	ADMINISTRAÇÃO DE INJETÁVEIS .....	142
11.1.1.	Intervenção na Redução de Riscos e Minimização de Danos.....	143
11.2.	MEDIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL.....	143
11.3.	MEDIÇÃO DE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICÉRIDOS .....	144
11.4.	DETERMINAÇÃO CAPILAR DA GLICÊMIA .....	145
11.5.	DISPENSA DE MEDICAMENTOS AO DOMICÍLIO.....	145
11.6.	PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA DE MEDICAMENTOS.....	146
11.6.1.	Preparação de Caixa Organizadora .....	146
11.6.2.	Preparação Individualizada da Medicação Robotizada.....	146
11.7.	DISPENSA DE MEDICAMENTOS HOSPITALARES .....	147
<b>12.</b>	<b>CONTABILIDADE E GESTÃO.....</b>	<b>147</b>
12.1.	PROCESSAMENTO DE RECEITUÁRIO E FATURAÇÃO .....	147
12.2.	DOCUMENTOS CONTABILÍSTICOS .....	149
12.3.	FISCALIDADE.....	150
<b>13.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>150</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>152</b>
	<b>ANEXO I – IMAGEM DE UM “CARRO” DE ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS.....</b>	<b>155</b>
	<b>ANEXO II – SISTEMA SEMIAUTOMÁTICO DE ARMAZENAMENTO PYXIS MEDSTATION® .....</b>	<b>156</b>
	<b>ANEXO III – SISTEMA SEMIAUTOMÁTICO KARDEX® PARA DISPENSA DE MEDICAÇÃO EM DOSE UNITÁRIA.....</b>	<b>156</b>

<b>ANEXO IV – IMPRESSO DE REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E PREPARAÇÕES .....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXO V – IMPRESSO DE REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS.....</b>	<b>158</b>
<b>ANEXO VI – INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTO A DISPENSAR, DE FORMA RESUMIDA NO SI .....</b>	<b>160</b>
<b>ANEXO VII – LISTA DE CONTROLO DE PRAZOS DE VALIDADE E FORMULÁRIO DE CORREÇÃO .....</b>	<b>162</b>
<b>ANEXO VIII – EXEMPLO DE UM RESUMO MENSAL DE LOTES .....</b>	<b>163</b>
<b>ANEXO IX – EXEMPLO DE UMA FATURA MENSAL.....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO X – EXEMPLO DE UMA GUIA DE FATURA .....</b>	<b>165</b>
<b>APÊNDICE I – ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS REPRESENTATIVOS DO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS COM EFEITO NEUROPROTETOR PARA FINS TERAPÊUTICOS EM CASO DE OCORRÊNCIA DE EVENTOS ASSOCIADOS AO AVC ISQUÊMICO .....</b>	<b>167</b>
<b>APÊNDICE II – ANÁLISE DE REDE BIBLIOMÉTRICA DE COOCORRÊNCIA DE TERMOS .....</b>	<b>187</b>



# Lista de Figuras

Figura 1.1 - Evolução da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao longo das fases do AVC.....	3
Figura 1.2 - Ilustração esquemática do AVC isquêmico e respetiva evolução .....	4
Figura 1.3 - (a) Representação esquemática da cascata de eventos causada por um AVC isquêmico com evidência para a interação entre a excitotoxicidade e o stress oxidativo. (b) Ilustração do núcleo isquêmico (vermelho) e da penumbra (azul).....	5
Figura 1.4 - Processo de excitotoxicidade com libertação isquêmica de Glutamato .....	6
Figura 1.5 - Representação esquemática dos eventos de neuroinflamação envolvendo a micróglia.....	7
Figura 1.6 - Características morfológicas da morte neuronal apoptótica, necrótica e autofágica .....	12
Figura 1.7 - Diagrama de fluxo referente à pesquisa e seleção de artigos para o estudo pré-clínico de acordo com as diretrizes PRISMA. ....	24
Figura 1.8 - Evolução dos estudos entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano) relacionados com os grupos de fármacos para tratamento de AVC vs publicações por ano.....	34
Figura 1.9 - Estudos publicados entre 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano) relacionados com os grupos de fármacos selecionados para tratamento de AVC, tendo em consideração as vias de administração.....	35
Figura 1.10 - Metodologias de ensaio aplicadas nos estudos selecionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano). ....	35
Figura 1.11 – Modelos de ensaios <i>in vivo</i> aplicados nos estudos selecionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano). ....	36
Figura 1.12 – Análise da realização de avaliação comportamental nos estudos selecionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano).....	36
Figura 1.13 - Visualização da rede de coocorrência de termos criada por contagem completa. ....	188
Figura 1.14 - Visualização da densidade da rede de coocorrência de termos criada por contagem completa. ....	189



## Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Resumo de palavras-chave utilizadas na pesquisa de publicações nas bases de dados.....	23
Tabela 1.2 – Estudos clínicos experimentais (Ensaio clínico aleatorizado) concluídos desde 2015 para avaliar a neuroproteção no AVC isquêmico.....	29
Tabela 1.3 - Estudos clínicos concluídos desde 2015 para avaliar a neuroproteção no AVC isquêmico ( <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> ). .....	30
Tabela 1.4 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo dos antiepilépticos com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquêmico. ....	38
Tabela 1.5 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo das estatinas com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquêmico. ....	40
Tabela 1.6 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo das progestinas com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquêmico. ....	43
Tabela 3.7 - Valores de referência para as tensões arteriais sistólicas e diastólicas de acordo com as categorias. ....	144
Tabela A1.8 - Resumo dos estudos pré-clínicos representativos do desenvolvimento de fármacos com efeito neuroprotetor para fins terapêuticos em caso de ocorrência de eventos associados ao AVC isquêmico. ....	167



# Lista de Acrónimos

2VO	do Inglês <i>Two-Vessel Occlusion</i>
AB	Ácido Betulínico
ACSS, I. P.	Administração Central do Sistema de Saúde, I. P.
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AEF	<i>Astrocyte endfeet</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMPA	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, do Inglês <i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> )
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
APH	Avaliação Prévia Hospitalar
ARS	Administração Regional de Saúde
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ATC	Do Inglês <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
ATP	Adenosina Trifosfato, do Inglês <i>Adenosine Triphosphate</i>
ATPases	Adenosina Trifosfatases, do Inglês <i>Adenosine Triphosphatases</i>
AQP4	Aquaporina-4
AUE	Autorização de Utilização Excecional
AVC	Acidente Vascular cerebral
BAM	Betulona Amina
BCAS	Estenose Bilateral da Artéria Carótida, do Inglês <i>Bilateral Carotid Artery Stenosis</i>
BCCAO	Oclusão Bilateral da Artéria Carótida Comum, do Inglês <i>Bilateral Common Carotid Artery Occlusion</i>
BDNF	Fatores Neurotróficos Derivados do Cérebro, do Inglês <i>Brain-Derived Neurotrophic Factors</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
BMSC	Células estaminais mesenquimais derivadas da medula óssea, do Inglês <i>Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
BPDM	Boas Práticas de Distribuição de medicamentos
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CA/RoSC	Paragem cardíaca e o retorno à circulação espontânea, do Inglês <i>Cardiac arrest and the return of spontaneous circulation</i>
CBZ-NPs	Nanopartículas de Carbamazepina
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCM-SNS	Centro de Controlo e Monitorização do SNS
CD	Código Deontológico
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CPAs	Catálogo Eletrónico Compras na Saúde
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral da Saúde
DHI	Dano hipóxia-isquemia
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DIM	Direção Interna de Marketing
DL	Decreto-Lei
DM	Dispositivos Médicos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico, do Inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EEG	Eletroencefalograma
EFR	Entidade Financeira Responsável
EM	Estatuto do Medicamento
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EPSP	Potencial de campo pós-sinápticos excitatórios do Inglês, <i>Excitatory postsynaptic potential</i>
ERPI	Estruturas Residenciais para Idosos
FAE	Fármacos Anti-Epiléticos
FasL/FasR	<i>Faz Ligand /Faz Receptor</i>
FC	Farmácia Clínica
FDA	do Inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FE	Farmacopeia Europeia
FEFO	do Inglês, <i>First Expired First Out</i>
FF	Forma Farmacêutica
FGP	Formulário Galénico Português
FH	Farmacêutico Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FI	Folheto Informativo
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FP	Ficha de Produto
FPE	Efeito de Primeira Passagem ( <i>First Oass Effect</i> )
FPT	Farmacopeia Portuguesa
FSJ	Farmácia de São João
GABA <sub>A</sub>	Ácido $\gamma$ -aminobutírico, tipo A ( <i><math>\gamma</math>-aminobutyric acid, type A</i> )
GCI	Isquemia cerebral global, do Inglês <i>Global cerebral ischemia</i>
GEP	Gastrostomia endoscópica percutânea
GFAP	Proteína fibrilar ácida da glia, do Inglês <i>Glial fibrillary acidic protein</i>
GPSF	Gabinete para Prestação de Serviços Farmacêuticos
hAFSc	Células estaminais derivadas do líquido amniótico humano (do Inglês <i>Human amniotic fluidderived stem cells</i> )
HDAC	Histona Desacetilase ( <i>Histone Deacetylase</i> )
HDI	Hospital de Dia
HI	do Inglês <i>Hypoxia-ischemia</i>
HMG-Co	3-hidroxi 3-metilglutaril Coenzima A redutase ( <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase</i> )
HPS	<i>Heart Protection Study</i>
HT	Transformação Hemorrágica, do Inglês <i>Hemorrhagic Transformation</i>
ICH	Hemorragia Intracerebral, do Inglês <i>Intracerebral Hemorrhage</i>
iLTP	Potenciação isquémico de longa duração, do Inglês <i>ischemic Long-term potentiation</i>

IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Via intraperitoneal
IV	Via intravenosa
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
JAK	do Inglês <i>Janus Associated Kinases</i>
JCI	Joint Commission International
LDL	do Inglês, <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LTP	Potenciação de longa duração, do Inglês <i>Long-term potentiation</i>
MBP	Medicamentos à Base de Plantas
MCA	Artéria Cerebral Média, do Inglês <i>Middle Cerebral Artery</i> )
MCAO	Oclusão da Artéria Cerebral Média, do Inglês <i>Middle Cerebral Artery Occlusion</i>
MCAO/R	do Inglês <i>Middle Cerebral Artery Occlusion/Reperfusion</i>
MH	Medicamentos Homeopáticos
miRNA	microRNA
MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MNSRMV	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médico-Veterinária
MPO	Mieloperoxidase
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MSRMV	Medicamentos Sujeitos a Receita Médico-Veterinária
mTOR	do Inglês <i>Mechanistic target of rapamycin</i>
MUEMV	Medicamentos de Uso Exclusivo por Médicos Veterinários
MUV	Medicamentos para Uso Veterinário
NAC	N-acetil cisteína ( <i>N-acetyl cysteine</i> )
NARC	Núcleo de Acordos, Receituário e Codificação da Associação Nacional das Farmácias
NC	Nome Comercial
NF-κB	Fator nuclear kappa B, do Inglês <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NP	Nanopartículas
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OGD	Privação de Oxigênio e Glicose, do Inglês <i>Oxygen and Glucose Deprivation</i> )
OGD/R	Privação de Oxigênio e Glicose/Reperusão, do Inglês <i>Oxygen and Glucose Deprivation/Reperfusion</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPC	Células precursoras de oligodendrócitos , do Inglês <i>Oligodendrocyte precursor cells</i>
PA	Pressão Arterial
PARP	Do Inglês <i>Poli (ADP-ribose) Polimerase</i>
PCD	Produtos Cosméticos e Dermofarmacêuticos
PE	Ponto de Encomenda
PEG	Polietilenoglicol
PICOS	População, intervenção, comparação, resultados e desenho do estudo, do Inglês <i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study Design</i>

PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PMM	Potencial de Membrana Mitocondrial
PS	Produto de Saúde
PT	Prontuário Terapêutico
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
PTS	Acidente vascular cerebral fototrombótico, do Inglês <i>Photothrombotic Stroke</i>
PV	Prazo de Validade
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Retículo Endoplasmático
RECM	Regimes Excepcionais de Participação de Medicamentos
rhG-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos humano recombinante, do Inglês <i>Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor</i>
RJFO	Regime jurídico das farmácias de oficina
RM	Reconciliação da Medicação
RNA	Ácido Ribonucleico, do Inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
RNM	Resultados Negativos Associados à Medicação
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio, do Inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>
RP	Recetores de Progesterona
RRMD	Redução de Riscos e Minimização de Danos
rt-PA	Ativador de plasminogênio tecidual recombinante, do Inglês <i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i> )
SAH	Hemorragia subaracnóidea, do Inglês <i>Subarachnoid Hemorrhage</i>
SAHA	Ácido Suberoilânido Hidroxâmico, do Inglês <i>Suberoylanilide Hydroxamic Acid</i>
SAL	Setor de Aquisições e Logística
SB	Butirato de Sódio, do Inglês <i>Sodium Butyrate</i>
SC	Via subcutânea
SDF-1	Fator-1 derivado de células estromais do Inglês <i>Stromal cell-derived factor-1</i>
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SI	Sistema Informático
SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SIF2000	Sifarma® 2000
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
siRNA	<i>Small Interfering RNA</i>
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
STAIR	do Inglês, <i>Stroke Therapy Academic Industry Roundtable</i>
TBI	Lesão Cerebral Traumática, do inglês, <i>Traumatic Brain Injury</i> )
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

tFI	Ataque Isquémico Transitório do encéfalo frontal, do Inglês <i>Transient Forebrain Ischemia</i>
tGCI	Isquemia cerebral transitória global, do Inglês <i>Transient Global Cerebral Ischemia</i>
TLR	do Inglês <i>Toll-like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ , do Inglês <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
tPA	Ativador de plasminogénio tecidual, do Inglês <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TS	Transmissão Sináptica
TSA	Tricostatina A
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UNV	Unidade Neurovascular
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
ZAP	Zona de Atendimento ao Público

# **Capítulo 1: Eficácia Neuroprotetora de Diferentes Grupos Farmacológicos Administrados após Ocorrência de AVC - Consideração de Várias Vias de Administração**

## **1. Introdução**

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. No ano 2017, na União Europeia, foram registadas 460 000 mortes por AVC e 7,06 milhões de pessoas com redução de capacidades como consequência da ocorrência de um AVC [1]. Uma projecção efetuada para o ano de 2047 estima um aumento de 3% na incidência de novos casos de AVC [1]. Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística, os acidentes vasculares cerebrais causaram o maior número de óbitos, representando 9,9% da mortalidade no país [2].

Um AVC é uma síndrome caracterizada pelo início rápido (minutos a horas) de sintomas neurológicos, como hemiparesia, anormalidades sensoriais e afasia, correspondendo a qualquer alteração vascular que resulte num défice neurológico focal ou global da função cerebral, com duração superior a 24 horas [3]. Os AVC são classificados como hemorrágicos ou isquémicos, sendo que o AVC hemorrágico decorre da rutura dos vasos sanguíneos, representando cerca de 20% dos casos, enquanto que o AVC isquémico, devido à oclusão e bloqueio dos vasos cerebrais, contribui para cerca de 80% dos casos de AVC [4, 5].

No que concerne ao AVC isquémico, com maior incidência, os procedimentos terapêuticos recomendadas nas *guidelines* internacionais em contexto de urgência incidem essencialmente na trombectomia mecânica ou endovascular, a qual consiste na remoção de um trombo (coágulo) através da incisão do vaso sanguíneo sob orientação por imagiologia, com recurso à trombólise intravenosa, cujo processo se baseia na dissolução do trombo formado na corrente sanguínea [6].

Deste modo, a terapia trombolítica com utilização do ativador de plasminogénio tecidual recombinante (rt-PA) apresenta uma tendência favorável à interrupção da progressão da isquemia, possibilitando o restabelecimento da perfusão vascular e, até ao momento, permanece em utilização na linha de frente para o tratamento após AVC [7].

No entanto, dadas as contraindicações e as janelas temporais bastante reduzidas para a elegibilidade do paciente, estima-se que apenas 3% a 5% dos doentes com AVC cheguem ao hospital a tempo de serem considerados para o tratamento mediante abordagens terapêuticas trombolíticas [6, 8]. Este

é o caso do rt-PA, que possui uma janela terapêutica de 3 h, de acordo com a aprovação da Food and Drug Administration (FDA), tendo sido expandida para 4,5 h quando administrado por via intravenosa (IV) [9].

Além deste aspeto, a revascularização por si só não interrompe a ativação de cascatas de sinalização pró-lesão dentro do tecido isquémico induzidas pelo AVC. A disponibilidade de novas ferramentas neuroprotetoras coadjuvantes pode, portanto, conduzir a uma mudança de paradigma na terapia do AVC, sendo que o estabelecimento de estratégias neuroprotetoras eficazes ainda são uma grande necessidade não colmatada [6].

Numerosos estudos pré-clínicos com potenciais agentes terapêuticos que modulam o processo fisiopatológico nas fases aguda, subaguda e crónica do AVC isquémico têm vindo a ser conduzidos. No entanto, apesar da extensa investigação efetuada, a transposição das descobertas em fase pré-clínica para a rotina clínica ainda não foi bem-sucedida [10].

Por outro lado, o AVC isquémico é uma doença multifatorial, podendo ser necessária a inibição de várias vias em simultâneo de modo a obter efeitos benéficos mais significativos. Este tipo de inibição pode ser efetuado, por exemplo, através de polimedicação, com o intuito de obter efeitos terapêuticos aditivos ou sinérgicos. No entanto, de forma a minimizar os inconvenientes associados ao desenvolvimento de dois medicamentos, nomeadamente os custos associados, seria útil implementar uma estratégia de desenvolvimento de um único composto que possa modular várias vias relevantes para a doença [11].

Dado que a complexa fisiopatologia do AVC está subjacente à isquemia hipóxica cerebral, as estratégias neuroprotetoras que visam intervir nos vários estágios da cascata de processos bioquímicos neuropatológicos devem ser consideradas como um meio de mitigar a lesão neuronal secundária, melhorar os resultados neurológicos e assegurar a sobrevivência das vítimas de AVC [12].

O sistema nervoso central (SNC) é extremamente vulnerável ao AVC isquémico, em parte devido à sua exclusiva capacidade de transmissão sináptica excitatória (TS). A TS consome energia de forma considerável, facto que restringe a viabilidade neuronal sob condições isquémicas [13]. Além deste facto, o glutamato, principal neurotransmissor no SNC, quando libertado em excesso durante um AVC, desencadeia várias reações catastróficas em locais sinápticos e extrasinápticos. Estas reações aceleram a morte neuronal e agravam as lesões cerebrais. Portanto, o foco em cada um dos eventos-chave durante a ocorrência do AVC, nomeadamente eventos relacionados com a libertação de glutamato, possibilita a criação de um plano de intervenções terapêuticas [14].

Nos últimos anos, vários grupos farmacológicos foram investigados devido aos seus efeitos neuroprotetores pós-AVC. Neste trabalho, pretende-se resumir as evidências atuais relativamente aos efeitos neuroprotetores de 3 grupos farmacológicos em AVC isquémico, considerando várias vias de administração, e evidenciar a necessidade de otimização em futuros estudos. A escolha dos 3 grupos farmacológicos, antiepilépticos, estatinas e progestinas, foi motivada pelo trabalho em curso

no grupo 3DS do CICS-UBI que tem envolvido formulações de fármacos pertencentes a estes grupos farmacológicos.

## 1.1. Fisiopatologia do AVC Isquémico

O AVC isquémico envolve uma variedade de mecanismos, os quais provocam danos cerebrais locais causados pela redução do fluxo sanguíneo cerebral, associada a uma drástica diminuição dos níveis de glicose e oxigénio na região cerebral afetada. Estes mecanismos tornaram-se mais claros com esclarecimento da patofisiologia da doença ao nível molecular nos últimas décadas, tendo sido descritos e resumidos numa vasta gama de artigos científicos [15, 16].

O AVC segue uma progressão temporal ao longo de diferentes fases com mecanismos subjacentes e distintos que podem ser direcionados para melhorar a recuperação (Figura 1.1). A formação de coágulos sanguíneos e a rutura precoce da Barreira Hematoencefálica (BHE) são os pontos-chave a serem visados na fase hiperaguda [17].

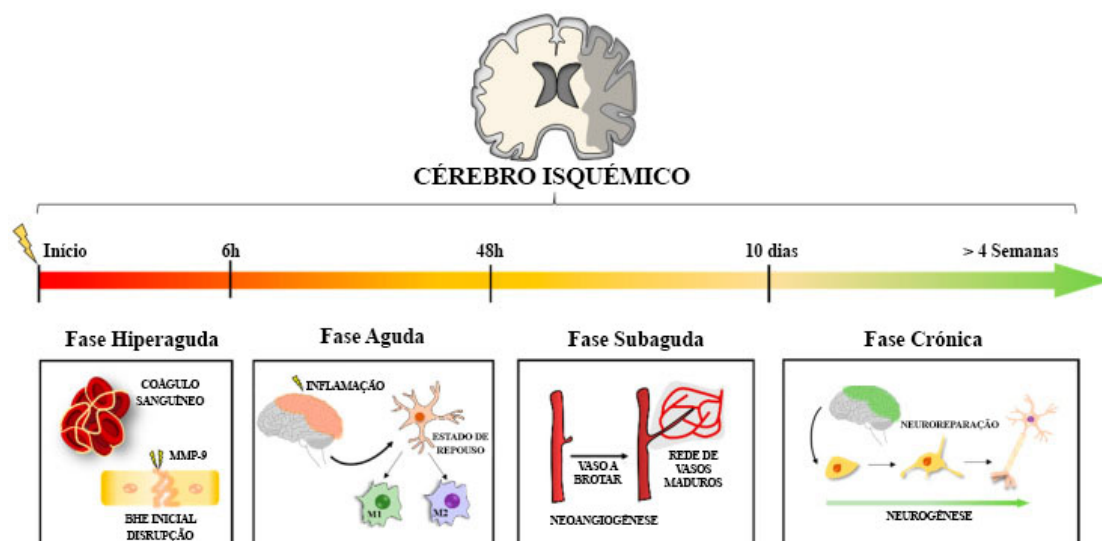


Figura 1.1 - Evolução da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao longo das fases do AVC [17].

O dano cerebral prototípico após AVC isquémico é caracterizado pela formação de duas principais áreas: o núcleo isquémico e a penumbra circundante. O núcleo é uma região cerebral que se encontra irreversivelmente danificada, onde os níveis de Adenosina Trifosfato (ATP) se encontram completamente esgotados e os neurónios sofrem uma morte celular necrótica [18]. Esta zona tende a evoluir de forma centrífuga do centro para as extremidades (Figura 1.2) [19].

Por outro lado, na penumbra (Figura 1.2), o tecido cerebral encontra-se no limiar da falência elétrica e energética, existindo uma redução significativa dos níveis de ATP e uma elevada probabilidade do colapso da bomba iónica [20, 21].

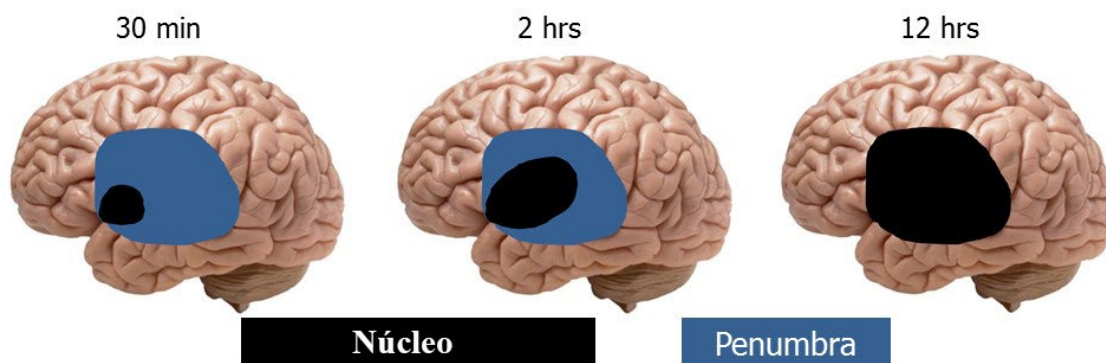


Figura 1.2 - Ilustração esquemática do AVC isquémico e respetiva evolução [22].

A penumbra isquémica corresponde a uma zona dinâmica e metaestável, representando até metade do volume total da lesão durante o AVC isquémico, podendo ser recuperada mediante reperfusão num estágio inicial da patologia, sendo possível a retardação do processo de morte neuronal através da aplicação de estratégias de neuroprotecção durante a janela temporal de oportunidade terapêutica [9, 24, 25].

Os neurónios presentes na penumbra ativam as vias de sinalização de sobrevivência logo após a lesão, de modo que estas vias podem permanecer ativas desde algumas horas à vários dias [26]. Se o tecido cerebral isquémico permanecer sem reperfusão por um período prolongado, o núcleo pode expandir-se e envolver a penumbra. Posteriormente, os neurónios localizados noutras áreas do cérebro podem também morrer devido à perda de contato com neurónios isquémicos, cujo fenómeno é denominado perda neuronal [27].

O principal fator no desenvolvimento da lesão cerebral na fase aguda reside na resposta inflamatória, ou neuroinflamação, a qual é induzida pelas células necróticas, provenientes da morte celular e pelo aumento das espécies reativas de oxigénio (ROS, do Inglês *Reactive Oxygen Species*), interrompendo assim o processo de sinalização entre as células da unidade neurovascular (UNV) [28], sendo de destacar que a UNV é constituída pelas células endoteliais, os pericitos, os astrócitos, as células de micróglia e os neurónios. Assim, uma das principais funções desta unidade é manter a integridade e as funcionalidades da BHE. Em caso de AVC, os astrócitos são ativados após a isquemia cerebral, contribuindo para a lesão neuronal isquémica ao libertar mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas [28-30].

Desta forma, as células que fazem parte da penumbra isquémica estão sujeitas a vários processos patológicos que podem conduzir à sua morte. Além das formas comumente conhecidas morte de celular, como a apoptose, os neurónios podem sofrer outros modos morte, raramente conhecidos, como a ferroptose, a piroptose e a partanatos [18, 31, 32].

A isquemia cerebral pode ainda causar crises epiléticas que, por sua vez, podem também causar danos cerebrais, tendo sido observadas alterações, como a gliose, a atrofia, a proliferação microglial e a reorganização sináptica, após certos tipos de crises epiléticas [33].

Na Figura 1.3 são apresentados os principais mecanismos moleculares que ocorrem após um AVC isquêmico, os quais são mediados através do stress oxidativo.

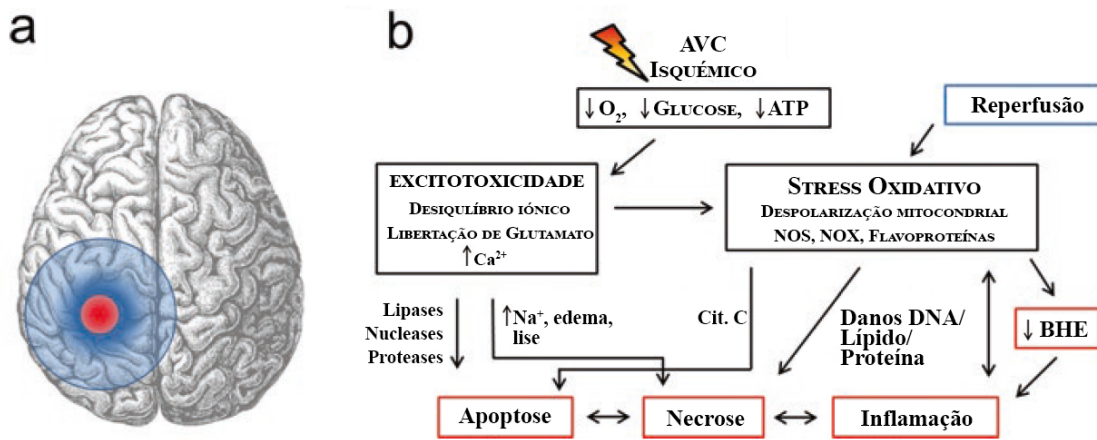


Figura 1.3 - (a) Representação esquemática da cascata de eventos causada por um AVC isquêmico com evidência para a interação entre a excitotoxicidade e o stress oxidativo. (b) Ilustração do núcleo isquêmico (vermelho) e da penumbra (azul) [11].

A sequência de eventos que decorrem após um AVC isquêmico (Figura 1.3) conduz à rutura da BHE, à inflamação (neuroinflamação) e ao stress oxidativo. Por sua vez, o stress oxidativo desencadeia a formação de edema e a infiltração de leucócitos, resultando na disrupção da BHE e no agravamento da inflamação. Além disso, a depleção de ATP potencia a liberação de glutamato (e consequente excitotoxicidade) e a disfunção mitocondrial. Como consequência, a neuroapoptose e os processos de autofagia são ativados pelo stress oxidativo, dando origem à neurodegeneração [34]. Estes mecanismos, interligados entre si, são descritos em seguida de forma mais pormenorizada.

### 1.1.1. Excitotoxicidade

Um dos mecanismos de neurotoxicidade estudado, já desde a segunda metade do século XX, é a excitotoxicidade causada por aminácidos excitotóxicos, de um modo particular o glutamato, sendo o hipocampo particularmente sensível à excitotoxicidade glutamatérgica, conduzindo a défices relacionadas com memória [35].

Uma das principais razões para a ocorrência do fenómeno de excitotoxicidade diz respeito à despolarização neuronal e à incapacidade da célula em manter o seu potencial elétrico de membrana (ou potencial transmembranar). Este processo é mediado pelos recetores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) [36]. Assim, a excitotoxicidade ocorre quando há liberação e acumulação excessiva de glutamato (Figura 1.4) induzindo a ativação persistente dos recetores NMDA ou AMPA e ao distúrbio do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Deste modo, o metabolismo energético, que é prejudicado ao nível mitocondrial, pode conduzir à interrupção da função normal da membrana, incluindo a perda do bloqueio dos iões  $\text{Mg}^{2+}$

dependente da voltagem dos recetores NMDA, permitindo a ativação persistente destes recetores mesmo quando os níveis normais de glutamato são atingidos [37].

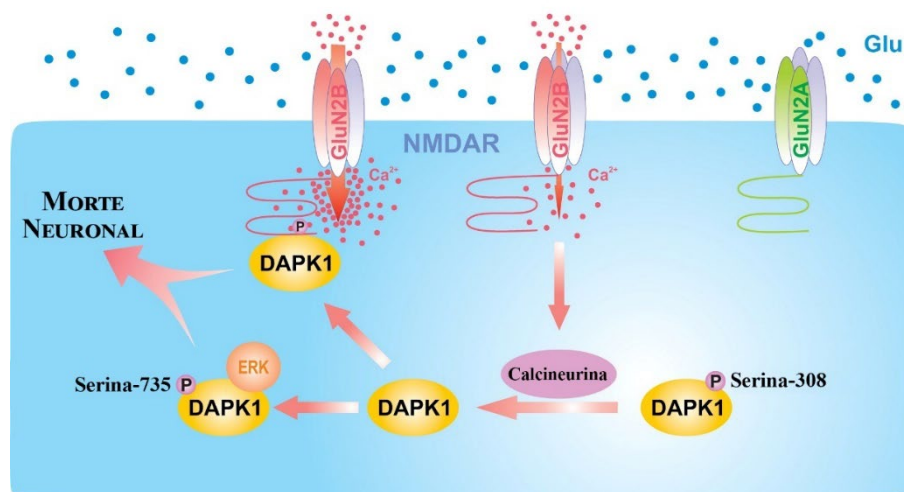


Figura 1.4 - Processo de excitotoxicidade com liberação isquêmica de Glutamato [38]

Desta forma, após a isquemia cerebral, a concentração intracelular de ATP cai, desencadeando a redução dos gradientes iônicos, prejudicando também o influxo de  $Na^+/Ca^{2+}$  e o efluxo de  $K^+$  [15, 16]. Assim, estes eventos celulares ativam ainda mais os canais de  $Ca^{2+}$  dependentes da voltagem induzindo a liberação dos aminoácidos excitatórios para o espaço extracelular, desencadeando a apoptose intrínseca [39].

Por outro lado, a hiperexcitação dos recetores, o elevado influxo de  $Ca^{2+}$  é responsável pela ativação de várias enzimas dependentes de cálcio que causam uma extensa proteólise e necrose de neurónios [38]. Além disso, em outros estudos foi descoberto que as células gliais disfuncionais podem mediar a perda neuronal após a ocorrência de uma lesão cerebral isquêmica [13, 40, 41]. Desta forma, com base nos eventos em cascata após o AVC, todo o distúrbio da transmissão sináptica excitatória representa os principais mecanismos de dano secundário neuronal e morte durante a fase isquêmica [14].

### 1.1.2. Stress Oxidativo

O stress oxidativo é definido como um distúrbio no equilíbrio pró-oxidante/antioxidante que favorece o processo de oxidação. Este distúrbio surge devido à produção excedente de radicais livres sobre a capacidade celular em produzir uma resposta antioxidante ativa, sendo a disfunção mitocondrial a principal fonte de ROS nos neurónios. A ocorrência de stress oxidativo resulta na modificação química de proteínas celulares (desnaturação proteica), na peroxidação lipídica, na inativação de enzimas, em danos nas cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA), na liberação de  $Ca^{2+}$  dos stocks intracelulares, em danos na estrutura do citoesqueleto e no desvio da quimiotaxia, impedindo sua função normal. O stress oxidativo está relacionado a inúmeras doenças, como diabetes, cancro, neurodegeneração, aterosclerose e envelhecimento [42-45].

A característica crucial do stress oxidativo diz respeito à superprodução de ROS e/ou à sua insuficiente depuração [46]. De acordo com a Figura 1.3, uma complexa e entrelaçada série de eventos, a qual é denominada cascata isquêmica, é a responsável pela ocorrência de danos neurológicos durante o AVC. A excitotoxicidade encontra-se ligada ao stress oxidativo, sendo que as alterações bioquímicas que ocorrem conduzem a uma mistura de eventos: apoptose, necrose e inflamação, havendo afetação da BHE. Uma vez desencadeado, o stress oxidativo é amplificado pela reperusão [11].

### 1.1.3. Neuroinflamação

A neuroinflamação é um importante evento patológico envolvido no processo de lesão isquêmica e reparação (Figura 1.5). As células gliais, especialmente as células da micróglia, estão envolvidas, de um modo particular, na resposta imune após um ataque isquêmico e são ativadas dentro de um intervalo de horas após o AVC isquêmico, mantendo assim a homeostase imunológica [27].

As células da micróglia são células imunes inatas residentes no cérebro, representando entre 5% a 20% da população glial. A micróglia ativada age de forma semelhante aos macrófagos, durante a inflamação sistêmica, possuindo capacidade de fagocitar (eliminar organismos estranhos e detritos celulares) e produzir citocinas e matrizes de metaloproteinases que podem comprometer a função da BHE. Por outro lado, a micróglia em repouso quiescente apresenta um estado ramificado definido por um pequeno soma celular com ramificações largas projetando-se para o exterior [27].

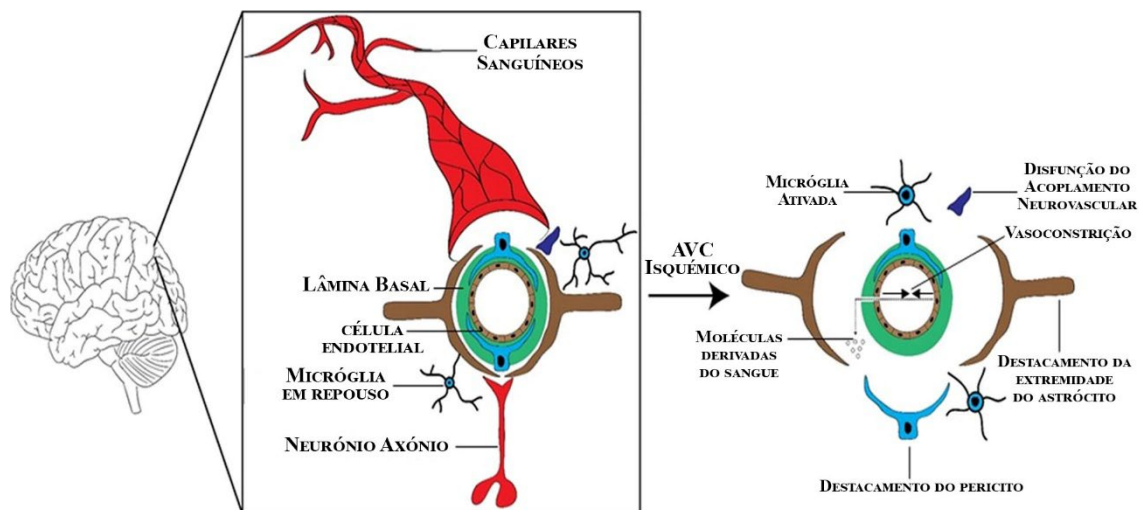


Figura 1.5 - Representação esquemática dos eventos de neuroinflamação envolvendo a micróglia [27].

Desta forma, a micróglia desempenha um duplo papel na neuroinflamação: durante a fase aguda do início do AVC, a micróglia M2 é o fenótipo dominante e exerce efeitos protetores nas células neuronais, enquanto a micróglia M1 permanente contribui para a inflamação prolongada, sendo prejudicial ao tecido cerebral. A mudança fenotípica entre M1 e M2 na micróglia é semelhante à dos macrófagos. Deste modo, um desequilíbrio entre os fenótipos M1 e M2 pode induzir uma neuroinflamação prolongada e agravar o prognóstico. Devido ao impacto da polarização microglial

M1/M2 na neuroinflamação, vários estudos propuseram a modificação da polarização microglial como um potencial tratamento para o AVC isquêmico. Mais importante, em comparação com as terapias trombolíticas, são as terapias direcionadas à neuroinflamação, as quais fornecem uma janela de tratamento mais ampla [47].

A ativação da micróglia tem alguns efeitos benéficos, uma vez que promove a produção de fatores de crescimento, como fatores neurotróficos derivados do cérebro, e a remoção de tecido morto e detritos após a isquemia. Por outro lado, a ativação da micróglia promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), de ROS e de óxido nítrico, sendo este um aspecto prejudicial. A expressão aumentada de citocinas promove ainda a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, as quais provocam recrutamento adicional de leucócitos do sangue periférico. Este processo, leva a um aumento da morte celular neuronal, causando uma maior área de núcleo isquêmico e um pior resultado neurológico [48].

Portanto, após o AVC isquêmico, ocorre uma flogose local e sistêmica que desempenha uma função crucial em todas as fases do mecanismo isquêmico, desde a cessação do fluxo sanguíneo até os processos regenerativos tardios correlacionados com a reparação dos tecidos envolvidos na isquemia. Deste modo, a neuroinflamação promove mais lesões causando a morte celular, embora desempenhe, simultaneamente, uma função benéfica de suporte à recuperação [49].

Por outro lado, os microRNAs (miRNA), que são ácidos ribonucleicos (RNA) endógenos, de cadeia simples não codificantes, inibem a síntese de proteínas por degradação de mRNA ou a inibição translacional transitória, permitindo-lhes regular a maioria dos processos biológicos, desde apoptose, inflamação ou stress oxidativo até angiogénese e neurogénese [50, 51].

Existem evidências emergentes que indicam que os miRNAs podem ter efeitos reguladores na inflamação associada à micróglia. Por exemplo, o miRNA-155 atua como um mediador pró-inflamatório na micróglia, pelo que a inibição de miRNA-155 suprime a ativação da micróglia e a expressão de citocinas inflamatórias relacionadas o fenótipo M1. Em contraste, o miR-181c inibe a neuroinflamação suprimindo a expressão do *receptor toll-like* (TLR)-4, inibindo assim a ativação de fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B e a produção de citocinas a jusante [47].

#### **1.1.4. Disfunção da Barreira Hematoencefálica**

Um dos principais eventos que ocorrem como resposta fisiopatológica relativamente a um AVC isquêmico é a interrupção da BHE [52]. O fenómeno surge logo após o início da oclusão arterial e continua durante vários dias, até semanas, após o AVC [53]. A rutura da BHE pode estar associada à reperfusão e, conseqüentemente, é atribuída a disfunções das junções apertadas e aos danos endoteliais, provocando o aumento da permeabilidade dos vasos afetados [54]. Assim, para além de ser uma consequência da lesão, a rutura da BHE, também contribui para o agravamento da própria lesão [55], podendo também estar associada a um incorreto prognóstico clínico [52, 56, 57].

O aumento da permeabilidade da BHE permite a passagem de moléculas, fluidos e sangue para o cérebro [58] seguindo uma progressão temporal complexa mediada através processos fisiopatológicos complexos [59], que vão desde a lesão inicial até a lesão secundária e até a reparação dos tecidos e posteriores eventos de regeneração [60]. Os caminhos concretos que sublinham a disfunção e reparação da BHE após o AVC ainda não se encontram clarificados. Estudos recentes acumulam evidências, propondo que o ajuste destas vias complexas seja regulado pela ação de miRNAs, sendo são fundamentais na regulação da BHE [50, 51].

Tradicionalmente, a dinâmica do BHE era considerada como um processo bifásico “abrir-fechar-abrir” [61, 62], no entanto a inconsistência nos tempos de abertura/fecho levou a literatura recente a propor uma abertura mais contínua com picos bifásicos, mas sem o fecho do BHE no meio [63-67]. Foi documentado que a primeira abertura ocorre no estágio hiperagudo do AVC nas primeiras 6 horas após o início, tanto em estudos com animais [63, 65, 67] quanto em humanos [68, 69]. Acredita-se que essa permeabilidade inicial seja devida à hipóxia repentina de diferentes células cerebrais e à interrupção precoce da BHE [70]. Durante as seguintes 72/96 h, na fase aguda do AVC, os processos de neuroinflamação motivados pelos primeiros eventos citotóxicos irão romper ainda mais a BHE [60]. É nesta fase que normalmente se observa o segundo pico de permeabilidade [63, 65, 67]. Este maior aumento da permeabilidade levará a um maior risco de transformação hemorrágica (HT, do Inglês *Hemorrhagic Transformation*) motivado por vários mecanismos, entre os quais a reperfusão [71, 72].

Outros estudos transversais, em modelos animais de AVC, demonstraram que a permeabilidade permanece aumentada até semanas após o AVC [66, 67, 73]. Alguns estudos em humanos também demonstraram permeabilidade elevada após 1 semana. Este facto sugere que a BHE permanece aberta durante os estágios subagudo e crónico do AVC. Acredita-se que esta abertura tardia esteja correlacionada com processos regenerativos, os quais se destinam a melhorar a recuperação e a cicatrização de feridas, em vez de contribuir para a patologia [68, 74].

A reperfusão ou restabelecimento do fluxo sanguíneo numa área vascular previamente ocluída é uma faca de dois gumes. Pode garantir a sobrevivência da penumbra circundante, mas, ao mesmo tempo, pode contribuir para o fluxo de água e solutos osmóticos através da BHE rompida. A reperfusão é um processo de três estágios que pode ocorrer espontaneamente e pode ser estimulado ou antecipado por terapias de recanalização com reabertura da artéria ocluída [75, 76]. Nesse processo, ocorre um primeiro estágio de hiperemia reativa com perda da vasorregulação cerebral associada a edema citotóxico. Então, há um estágio seguinte de hipoperfusão em relação a uma obstrução reativa da microvasculatura por edema de células de endotélio e as extremidades dos astrócitos (do Inglês *Astrocyte endfeet*, AEF), com formação de microvilosidades e ativação inflamatória que agrava ainda mais a quebra da BHE [77]. Isto corresponde a um efeito no-reflow e a uma fase de atordoamento isquémico do cérebro, [78, 79].

Curiosamente, tem sido demonstrado que, após a lesão isquémica, os pericitos, sendo células do tipo mesenquimal associadas às paredes dos vasos capilares com características contráteis, contraem-se

e assim permanecem mesmo após a reabertura completa da artéria ocluída, sendo este um dos fatores responsáveis pelo efeito de não refluxo após a terapia de recanalização [80] que afeta negativamente sobrevivência do tecido [81].

### 1.1.5. Apoptose

A apoptose corresponde à morte autónoma de células controladas por genes, sendo uma espécie de morte celular programada. Algumas das células que morrem após isquemia cerebral [82-88] e ataques epiléticos [89-91] podem ser classificadas como tendo uma morte apoptótica. De facto, a apoptose pode ser responsável por até 50% da morte celular na isquemia [83], tendo sido identificados, após lesão cerebral, dois tipos de sinais extra e intracelulares, os quais são considerados como iniciadores do processo de apoptose.

Deste modo, a lesão de isquemia-reperusão cerebral induz a apoptose neuronal de três maneiras:

- Via mitocondrial;
- Via recetor de morte;
- Via stress do retículo endoplasmático.

Muitos genes relacionados com a apoptose e com as vias de sinalização estão envolvidos neste processo, incluindo a família de proteínas Bcl-2 (*B cell lymphoma-2*), o gene p53, a família das caspases (*cysteine aspartic acid specific protease*), o gene Fas (*apoptosis antigen 1*) e a via de sinalização JAK2/STAT3 (*Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3*) [92-94], que é uma via de sinalização geralmente usada para transferir os sinais da área extracelular para a área intracelular (núcleo) mediante a ligação de citocinas e fatores de crescimento ao domínio extracelular de recetores específicos da superfície celular [95].

A proteína Bcl-2 é uma molécula neuroprotetora endógena, e o aumento da sua expressão pode inibir a apoptose neuronal causada por isquemia, que é particularmente proeminente na lesão de isquemia-reperusão cerebral [96].

Os mecanismos que levam à morte apoptótica na lesão cerebral são complexos e envolvem várias vias possíveis, incluindo uma via dependente de NF- $\kappa$ B [97, 98], uma via dependente de P53 e ativação de membros pró-apoptóticos induzíveis da família Bcl (por exemplo, Bax, Bad, Bak e Bok) [99, 100].

Para que a morte neuronal seja classificada como apoptótica, deve-se observar condensação e fragmentação nuclear, a clivagem cromossómica do DNA em fragmentos internucleossomais e o empacotamento da célula morta em corpos apoptóticos sem rutura da membrana plasmática. Os corpos apoptóticos são reconhecidos e removidos por células fagocíticas; assim, a apoptose também é notável pela ausência de inflamação ao redor da célula moribunda [101].

Por outro lado, durante a isquemia cerebral, o gene p53 acumulado na membrana plasmática pode ativar diretamente o Bax (*Bcl-2-associated X protein*) para desencadear a apoptose celular. Além

disso, o p53 também pode induzir diretamente um aumento na permeabilidade da membrana mitocondrial externa (MME), formando um complexo com a proteína Bcl-2, conduzindo à libertação do citocromo C [102, 103]. O Fas é um recetor de morte na superfície celular, amplamente distribuído em várias células teciduais. Os recetores Fas fazem a mediação principalmente da apoptose através do sistema FasL/FasR (APO-1/CD95) e também podem causar apoptose ativando a família das caspases [92]. A indução destes fatores leva à formação das caspases, que estão presentes nas células como proenzimas e são clivadas na sua forma ativa através de outras caspases [82, 104-106].

A família das caspases desempenha um papel vital na apoptose celular, sendo os iniciadores e executores da apoptose celular, e a ativação das suas proteases caspases-3 a jusante desempenha um papel central no desencadeamento da apoptose celular. Tanto as mitocôndrias quanto as vias de apoptose mediadas por recetores de morte podem provocar diretamente o rompimento das membranas de muitos componentes intracelulares após a ativação da caspase-3, induzindo assim a apoptose celular [107, 108]. A via de ativação da caspase envolve a libertação do citocromo C da mitocôndria e a ativação da procaspase-9. Após esta etapa, é gerada uma cascata de ativação da caspase que culmina na formação da caspase-3 (caspase efetora) [106, 109-112]. A caspase-3, por sua vez, ativa enzimas de quebra de DNA (por exemplo, endonucleares) e enzimas de reparação de DNA que consomem energia, como PARP (poli ADP-ribose polimerase), conduzindo eventualmente à quebra de DNA e morte celular [106, 109-112].

### **1.1.6. Necrose**

Em contraste com a apoptose, a necrose tem sido tradicionalmente considerada uma forma passiva de morte celular com mais semelhanças com um incidente do que com um suicídio. A necrose é o resultado de uma catástrofe bioenergética resultante da depleção de ATP a um nível incompatível com a sobrevivência celular e acreditava-se que fosse iniciada principalmente por insultos tóxicos ou danos físicos. É morfológicamente caracterizada por vacuolização do citoplasma, inchaço mitocondrial, dilatação do retículo endoplasmático (RE) e rutura da membrana plasmática (Figura 1.6). Como consequência, o conteúdo celular é libertado no espaço extracelular e pode danificar as células vizinhas e evocar respostas inflamatórias [113].

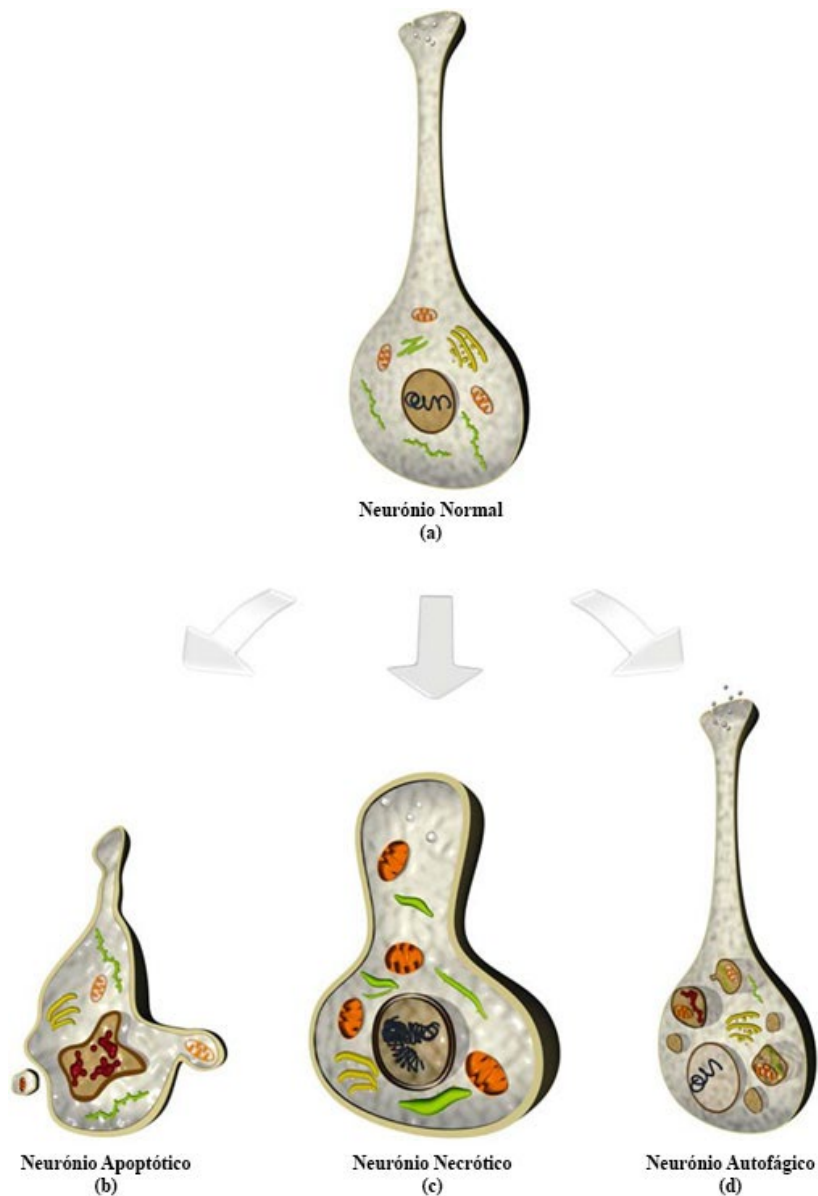


Figura 1.6 - Características morfológicas da morte neuronal apoptótica, necrótica e autofágica [101].

Embora os mecanismos moleculares que causam a morte celular necrótica não sejam totalmente elucidados, normalmente os neurónios perdem o controle do seu equilíbrio iónico, absorvem água e sofrem lise. A via de morte necrótica típica foi encontrada na excitotoxicidade aguda. A inibição da captação de  $\text{Ca}^{2+}$  pelas mitocôndrias pode suprimir a morte celular necrótica [114]. A necrose parece ser dependente do sistema proteolítico; de facto, o dano aos lisossomas e a libertação de calpaína-catepsina é um mecanismo ativo dessa via de morte [115].

Embora a necrose tenha sido tradicionalmente referida como morte celular patológica desregulada, exemplos crescentes de morte celular com características necróticas descritas em condições fisiológicas normais e/ou certas condições patológicas sugerem que, pelo menos em alguns casos, a necrose também pode ser um mecanismo celular regulado [116, 117].

### **1.1.7. Autofagia**

Foi demonstrado em leveduras, *Dictyostelium*, *C. elegans* e plantas que a autofagia representa um mecanismo de sobrevivência empregado para permitir que esses organismos sobrevivam a tempos de fome [118], embora células de mamíferos cultivadas que são submetidas à privação de nutrientes rapidamente sofram apoptose em vez de do que mudar para a fase estacionária que permite a sobrevivência em organismos menos complexos. No entanto, em certos estados de doença, incluindo distúrbios neurodegenerativos, como as doenças de Alzheimer e Parkinson, observam-se frequentemente células em estado avançado de autofagia. Isso levou à ideia de que a autofagia não é apenas uma resposta adaptativa à limitação de nutrientes, mas também um mecanismo de suicídio celular [116, 119, 120].

Quando a autofagia envolve a destruição total da célula, é chamada de morte celular autofágica (também conhecida como morte celular citoplasmática ou morte celular tipo II), sendo este um dos principais tipos de morte celular programada, o qual foi classificado como distinto da morte celular apoptótica e necrótica. Deste modo, a morte celular autofágica é morfológicamente caracterizada por vacúolos abundantes no citoplasma, dilatação mitocondrial e alargamento do complexo de Golgi e RE sem condensação e fragmentação nuclear (Figura 1.6) [121]. Normalmente, a degradação dos componentes citoplasmáticos, incluindo organelas subcelulares, precede o colapso nuclear; a integridade dos elementos do citoesqueleto é mantida até os estágios finais do processo [122].

A característica mais distintiva da morte celular autofágica é a formação de autofagossomos/vacúolos no citosol dos neurónios; esses vacúolos têm duas membranas e contêm organelos citoplasmáticos ou citosol em degeneração [118]. Um bom marcador de morte celular autofágica é a cadeia leve 3 (LC3), um homólogo da proteína da levedura Atg-8 (que é um fator crucial para a autofagia da levedura) que é um constituinte da membrana autofagossômica. Este tipo de morte celular pode ser inibido por 3-metiladenina e wortmanina ou por diminuição (silenciamento) da expressão das proteínas autofágicas como Beclina 1. Este facto implica que a morte celular autofágica seja um programa de morte dependente do gene e não apenas uma tentativa de sobrevivência em declínio [123].

Na análise das três principais categorias de morte neuronal, deve ter-se em mente que, embora a apoptose e a necrose sejam claramente vias de morte celular e a autofagia tenha sido associada à morte neuronal, a autofagia também é considerada um mecanismo de proteção celular, induzida como principal via catabólica para gerar nutrientes intracelulares para manter a produção de energia e síntese macromolecular quando os nutrientes externos são limitados [124]. Dois estudos muito recentes realizados com proteínas inativadoras da via autofágica levaram a resultados que indicam que o papel e a importância da autofagia na morte neuronal ainda são objeto de debate: a inativação da proteína Atg-7 ou Atg-5 em murganhos leva a alterações comportamentais e degeneração neuronal progressiva [125, 126].

## 1.2. Alvos Terapêuticos

Os alvos terapêuticos para tratamento de AVC isquêmico têm incidido maioritariamente na preservação da penumbra isquêmica.

A neuroproteção é uma abordagem alternativa ou adjunta à trombólise, visando o parênquima cerebral na fase isquêmica aguda. Os fármacos neuroprotetores tem como alvos vários estádios de cascata isquêmica descritos nos capítulos anteriores, tendo como objetivo principal salvar as células de penumbra [31, 127].

Deste modo, nas últimas duas décadas, foi produzido um vasto corpo de literatura experimental relativamente aos efeitos neuroprotetores de numerosos potenciais agentes, cujos resultados foram promissores em estudos *in vitro*, e *in vivo* em modelos animais, tendo sido estabelecidos modelos de isquemia cerebral.

Entre diversas terapias recentemente testadas, Gruenbaum et al. [128] demonstrou a existência de potenciais propriedades neuroprotetoras através dos resultados funcionais nos modelos de lesão cerebral traumático (TBI) e AVC isquêmico com oito terapias: hormona do crescimento, estatinas (atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina), N-acetil cisteína, marijuana, enzogenol,  $\beta$ -bloqueadores, cerebrolisina e VAS203 (inibidor da sintase do óxido nítrico), sendo que nenhum benefício clínico foi demonstrado com a administração de glibenclamida, ciclosporina, e quatro agentes demonstraram resultados mistos em estudos recentes, incluindo levetacetam, progesterona, etanol, barbitúricos e eritropoietina.

No entanto, os agentes neuroprotetores que se mostraram eficazes em modelos animais têm vindo a falhar na translação para ensaios clínicos, apesar do desenvolvimento de novos métodos e da aquisição de novos conhecimentos sobre as estruturas-alvo de AVC [129]. Uma das razões para esta falha reside na falta de eficácia dos agentes destinados a intervir num único evento [31, 129]. Por esta razão a investigação na área da neuroproteção está a abandonar progressivamente o uso de uma “abordagem neurocêntrica”, passando a adotar uma abordagem mais integrada, voltada para as interações contínuas entre os neurónios, células vasculares, lâmina basal e células gliais, com principal destaque para o papel dos astrócitos, os quais são considerados como um fator agravante, após a ocorrência de AVC, na lesão neuronal isquêmica, devido à mediação de respostas inflamatórias [130].

Desta forma, compreender o papel desempenhado pelas células da micróglia nos períodos agudos e crónicos após a isquemia, nomeadamente a sua influência tanto na função neuronal, como na UNV, revela-se uma área de investigação que pode conduzir ao desenvolvimento de métodos terapêuticos bem-sucedidos [47].

A inibição das vias deletérias, as quais sinalizam os neurónios (excitotoxicidade, neuroinflamação, stress oxidativo e afins) continuam a manter-se como os principais mecanismos moleculares dos

agentes neuroprotetores, com o objetivo de estabelecer como alvos vários eventos de cascata isquêmica [31].

A outra abordagem dos citoprotetores é a lesão de reperfusão, um mecanismo que há muito tem interesse teórico, mas agora é clinicamente relevante na era da reperfusão para AVC [131]. O conceito de lesão de reperfusão é que a restauração do fluxo sanguíneo oxigenado no tecido cerebral previamente isquêmico pode ter consequências nocivas além dos benefícios óbvios. Por exemplo, o sangue oxigenado pode levar à geração de ROS, como superóxido e peroxinitrito, que podem sobrecarregar os mecanismos protetores endógenos, levando à lesão tecidual [132].

Além disso, o sangue oxigenado pode ativar o sistema imunológico mediante a incorporação de leucócitos, potenciando a ativação da micróglia, podendo conduzir à lesão tecidual através da libertação de citocinas, complementos e quimiocinas [133], e a libertação de metaloproteinases da matriz dos neutrófilos pode levar à degradação da matriz extracelular e das junções estreitas, contribuindo para rompimento, vazamento e rutura da BHE [134]. A consequência mais grave dessa rutura da BHE é a transformação hemorrágica no território isquêmico [61, 134]. A prevenção das lesões por reperfusão apresentam futuros alvos terapêuticos para o tratamento do AVC isquêmico [9].

Uma vez que terapias de reperfusão eficazes se encontram amplamente disponíveis, os tratamentos citoprotetores devem ser revistos como tratamento auxiliar à terapia de reperfusão. Neste contexto, devem ser concentrados maiores esforços no desenvolvimento de novos medicamentos que tenham impacto em múltiplos eventos da cascata isquêmica, sendo de reconsiderar os medicamentos previamente desenvolvidos, designadamente aqueles que tenham produzido efeitos citoprotetores robustos em modelos pré-clínicos e os seus perfis de segurança se enquadrem nos ensaios clínicos [135].

Assim, as abordagens citoprotetoras que afetam vários aspetos da cascata isquêmica constituem uma perspetiva de investigação mais atrativa [136-139]. A hipotermia, embora não seja uma terapia farmacológica, é um exemplo de uma abordagem multimodal atraente que tem como alvo várias etapas da cascata. Esta potencial terapia pode retardar os danos isquêmicos e amplificar a janela temporal, proporcionando assim maiores oportunidades de tratamento [140].

Uma estratégia complementar consiste no desenvolvimento de imunomoduladores, os quais podem promover a regulação das células imunes periféricas que viajam até o local da lesão isquêmica. Uma vez que a migração destas células contribui para o agravamento dos danos na área lesionada, mediante a libertação de citocinas e consequente amplificação da micróglia pró-inflamatória e astrócitos, a regulação da migração destas células para a zona isquêmica revela-se uma abordagem citoprotetora de relevante importância [133].

Neste contexto o “diálogo” entre a inflamação do sistema nervoso central e a resposta imune periférica após acidente vascular cerebral isquêmico é um aspeto importante a ter em consideração,

sendo de realçar que o baço, como importante órgão imunitário periférico, desempenha um papel fundamental neste diálogo, uma vez que a neuroinflamação no cérebro pode afetar o estado imunológico periférico, através da ativação/inibição da função do baço. Assim, estabelecer uma estratégia com foco na função do baço como pivô entre a imunidade central e periférica durante o AVC isquémico pode contribuir para a determinação de novos alvos de intervenção no tratamento do AVC isquémico [141].

### **1.3. Modelos Experimentais Pré-Clínicos de AVC Isquémico**

Os modelos de AVC são uma ferramenta indispensável para o desenvolvimento de novos agentes para terapêuticos. Deste modo, os estudos pré-clínicos de AVC isquémicos necessitam de modelos de simulação que sejam confiáveis e robustos, pois as experiências do passado foram muitas vezes decepcionantes relativamente à translação de estudos pré-clínicos para estudos clínicos [142].

#### **1.3.1. Modelos *In Vivo***

Os modelos animais padronizados que imitam os processos físico-químicos podem avaliar a fisiopatologia do AVC isquémico e, subsequentemente, avaliar a eficácia das estratégias neuroprotetoras candidatas após o AVC isquémico [143].

Deste modo, foram estabelecidos vários modelos de AVC isquémico, como a oclusão da artéria cerebral média (MCAO), assim como outros modelos tromboembólicos. Estes modelos foram desenvolvidos devido à elevada probabilidade de afetação da função fisiológica da artéria cerebral média durante a ocorrência de um AVC [144-146]. Relativamente à oclusão, este método é geralmente realizado através da compressão da artéria fechada quando a reperfusão é desejada ou por cauterização e transecção da artéria, caso seja necessária uma oclusão permanente [147].

A MCAO intraluminal com utilização de suturas é geralmente aceite para imitação da ocorrência de um acidente vascular cerebral isquémico humano em maior extensão [148, 149]. Por vezes, o modelo de isquemia cerebral global, o qual é caracterizado pela redução crítica do fluxo sanguíneo cerebral em todo o cérebro, é utilizado para provocar a indução da lesão neuronal seletivamente na região CA1 do hipocampo, desde que a duração da isquemia seja limitada [150]. O modelo MCAO potencia a formação de um elevado volume de tecido isquémico e tem sido fundamental para a progressão da investigação de AVC, nomeadamente em questões relacionadas com a rutura da BHE e a resposta inflamatória à isquemia [151, 152].

Outra técnica de isquemia cerebral focal baseada no mecanismo de foto-oxidação intravascular, chamada fototrombose (PTS, do Inglês *Photothrombotic Stroke*) [143, 153]. É caracterizada pela rápida progressão da morte celular isquémica, causada por corante fotossensível (por exemplo, Rosa Bengala) com oclusão da artéria cerebral local baseada em iluminação de luz [153, 154]. Este método requer procedimentos cirúrgicos simples com intervenção cirúrgica mínima, métodos pouco invasivos e uma elevada reprodutibilidade de lesões isquémicas com baixa mortalidade [149, 155-156].

157]. Este modelo tem muitas vantagens, incluindo a reprodutibilidade, a capacidade de selecionar a região do cérebro que sustenta a oclusão, reduzindo a mortalidade em animais submetidos ao procedimento [147].

Os modelos atuais de roedores oferecem muitas vantagens, incluindo baixo custo, respostas fisiológicas bem caracterizadas e a capacidade de investigar manipulações genéticas e comorbidades (por exemplo, diabetes, hipertensão). Apesar dos resultados bem-sucedidos da terapêutica em modelos de roedores, de modo a aumentar o valor preditivo clínico, devem ser usados modelos de AVC em animais de grande porte, sendo que o uso espécies de porte intermédio poderão melhorar a translação dos estudos pré-clínicos para os estudos clínicos, dadas as semelhanças nas estruturas neuroanatómicas e as características clínicas comparativamente aos humanos [158-160].

A fraca capacidade de translação dos modelos pré-clínicos de AVC conduziu à formação e estabelecimento da Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR), cujo âmbito é proporcionar recomendações para a melhoria da qualidade da investigação pré-clínica de AVC. A STAIR resulta de um esforço colaborativo entre académicos, a indústria (do setor farmacêutico, de dispositivos e de imagem) e o governo (NIH e da FDA, médicos e cientistas) num esforço em estabelecer consenso sobre estratégias para superar os impedimentos que limitam os resultados positivos em relação à investigação sobre AVC, proporcionando orientações uniformizadas aos investigadores com a intenção de desenvolver tratamentos eficazes para esta patologia. No entanto, mesmo com a adesão a estas recomendações os resultados não têm evoluído satisfatoriamente na direção da translação dos estudos pré-clínicos para os estudos clínicos. De acordo com as recomendações STAIR, um resultado positivo alcançado a partir de um estudo de um fármaco envolvendo uma determinada espécie animal deve ser sempre verificado noutra espécie, sendo possível a sua replicação num modelo de AVC adicional, ou seja, pode, por exemplo, ser inicialmente aplicado um modelo de oclusão permanente e posteriormente um modelo de oclusão transitório [160].

### **1.3.2. Modelos *In Vitro***

Os modelos *in vitro* também são usualmente empregues no estudo de AVC isquémicos em forma de co-cultura de diferentes tipos de células, como os astrócitos e as células endoteliais [161] e as culturas primárias retiradas de tecido cerebral de animais para investigação dos efeitos de diferentes tratamentos em aspetos específicos do cérebro, como os neurónios no córtex cerebral [162].

Ambos os tipos de modelos *in vitro* são usados para examinar reações celulares específicas em condições comparáveis à isquemia, como privação de oxigénio e glicose. Estes modelos apresentam várias vantagens, uma vez que permitem que os investigadores estudem células animais e humanas diretamente [163]. Como a diferenciação de espécies desempenha um papel fundamental na tradução dos resultados pré-clínicos para ensaios clínicos, o uso de modelos *in vitro* baseados em humanos podem ajudar na compreensão das diferenças entre as respostas humanas e animais ao

AVC. No entanto, os estudos *in vitro*, por mais importantes que sejam, devem ser combinados com estudos *in vivo* para obter o quadro completo da isquemia em humanos [147].

O modelo *in vitro* de privação combinada de oxigénio e glicose (OGD) é o modelo mais frequentemente usado em estudos de AVC isquémico, uma vez que apresenta uma maior similaridade com os modelos *in vivo* de isquemia cerebral. O modelo da hipoxia, por si só, causa alterações consideráveis no citoesqueleto das células endoteliais, bem como na localização das proteínas que compõem a junção estreita ou junção de oclusão nos modelos BHE. No entanto, a influência fisiológica da anóxia na ausência de depleção de glicose tem maior impacto em condições em que o fluxo sanguíneo é mantido. Uma vez que nos modelos de AVC existe uma interrupção do fluxo sanguíneo, o modelo OGD é o mais relevante [147, 164].

Nos modelos *in vitro*, a combinação da privação de oxigénio e glicose contribuem para a intumescência aguda do corpo celular dos neurónios primários, seguido de morte celular necrótica apoptótica e excitotóxica. Nos estudos que envolvem OGD, a degeneração neuronal ocorre ao longo de várias horas, apesar do retorno às condições de cultura padrão, sendo consistente com os resultados da lesão pela reperfusão isquémica *in vivo*. A OGD em neurónios corticais primários, *in vitro*, também está associada ao aumento significativo da concentração extracelular de glutamato, sendo um resultado consistente com os efeitos excitotóxicos observados *in vivo* [165].

Embora os modelos *in vivo* permitam simular, de forma mais realista, as condições clínicas, incluindo o processo de reperfusão, os modelos *in vitro* de hipóxia/isquemia cerebral são importantes para compreender e elucidar a complexidade da cascata fisiopatológica de mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos nestes processos [166].

Tendo em conta as recomendações das *guidelines* da STAIR focadas no uso apropriado de modelos de AVC devido a complicação de modelagem, vários modelos que mimizam os sistemas fisiológicas como BHE, UNV foram desenvolvidos para modelar as interações célula-célula e imitando o fluxo sanguíneo e as características anatômicas do cérebro [165]. Estas simulações podem oferecer uma nova visão sobre as estratégias terapêuticas para uma eficiente remoção do coágulo [167].

Embora os modelos *in vivo* constituam um ambiente ideal para este tipo de estudos, o uso de animais vivos apresenta muitas desvantagens, como o custo elevado, a baixa reprodutibilidade, assim como as considerações éticas [168]. Além deste facto, a simulação de procedimentos em modelos animais geralmente exigem plataformas técnicas caras, como instalações angiográficas e de anestesia geral dedicadas [169]. Os modelos *in vitro* podem superar a maioria destes desafios e fornecer uma oportunidade para estudar a complexidade e funcionalidade de mecanismos e sistemas numa configuração robusta. Portanto, estes modelos fornecem uma ferramenta valiosa para examinar o comportamento do sistema em anatomias realistas e interações com outros dispositivos e análogos de coágulos [170].

As plataformas de modelação mais realistas podem auxiliar no desenvolvimento de dispositivos com maior probabilidade de alcançar a recanalização completa de primeira passagem. Deste modo, um modelo *in vitro* ideal deverá simular a navegação realista do dispositivo, a interação precisa do dispositivo-coágulo-vaso e replicaria as falhas observadas na prática clínica [171].

#### **1.4. Abordagens para a Entrega de Terapêutica em Caso de AVC Isquémico**

Para efetuar a entrega terapêutica ao cérebro, os agentes terapêuticos devem contornar a BHE ou passar pela barreira sem sofrer degradação. Isto representa um desafio devido aos elementos de barreira física e enzimática da BHE. No entanto, a exploração das propriedades únicas da vasculatura cerebral cria oportunidades promissoras para a entrega de drogas cerebrais. Várias abordagens estão em desenvolvimento, de modo a possibilitar o aumento da concentração de compostos terapêuticos no cérebro e contornar as propriedades restritivas da BHE. Estas estratégias são atualmente categorizadas em três procedimentos principais [172, 173].

- Abordagens fisiológicas ou biológicas: envolvem a exploração de diferentes transportadores e recetores;
- Abordagens invasivas de base física: aumentam mecanicamente a permeabilidade da BHE;
- Abordagens farmacológicas ou químicas: nas quais as propriedades físico-químicas da molécula do fármaco são modificadas para aumentar o seu transporte através da BHE.

As abordagens fisiológicas baseiam-se na modificação de moléculas de fármacos ou na conjugação de fármacos com substratos de recetores ou transportadores específicos que reconhecem e captam as micro e/ou macromoléculas essenciais ao metabolismo e sobrevivência do cérebro. Estes processos de alteração ou conjugação visam a criação de uma estrutura de pseudonutrientes que podem ser transportados para o cérebro. Este método é uma das estratégias potenciais mais atraentes para substituir outras abordagens para a entrega de drogas cerebrais [172].

Por outro lado, as abordagens invasivas têm como objetivo maximizar a concentração de fármaco que atinge o cérebro, além de minimizar a exposição dos tecidos periféricos e os efeitos adversos. [174].

No que concerne às abordagens farmacológicas e químicas, estas envolvem a manipulação de moléculas de fármacos que afetam o SNC de modo a aumentar o seu transporte através da BHE sem perturbar a atividade do SNC, sem perda de função ou conversão em substratos para bombas de efluxo. Uma vez que as pequenas moléculas lipofílicas não carregadas podem atravessar a BHE passivamente, qualquer tentativa de produzir estas propriedades em moléculas de fármacos torna-se vantajosa [175].

Uma das abordagens químicas mais comuns para a modificação da estrutura da molécula do fármaco é a lipidização. Neste método, são adicionados análogos lipídicos aos grupos polares da molécula do fármaco, de forma a melhorar sua permeabilidade e difusão passiva através da BHE [176, 177].

Dentro das abordagens farmacológicas ou químicas, a nanotecnologia tem atraído a atenção devido ao seu potencial para aumentar a entrega de drogas através da BHE. As propriedades físico-químicas das nanopartículas, como o reduzido tamanho dos transportadores, que criam uma grande área superficial para armazenar a quantidade de moléculas de fármacos desejada, a solubilidade aprimorada, a hidrofobicidade ideal, assim como outras características que podem ser controladas para melhoria da capacidade destas partículas em aumentar a estabilidade de agentes terapêuticos na circulação sanguínea, tornam as nanopartículas candidatos adequados para administração de fármacos ao cérebro. Ao explorar o potencial das nanopartículas como transportadores de terapêuticas mal distribuídas, instáveis ou impermeáveis à BHE, uma maior quantidade de fármaco pode atingir o tecido desejado, sem graves toxicidades ou efeitos adversos. Estas partículas podem circular intactas e penetrar na BHE através de diferentes mecanismos endocíticos mediados por recetores e libertar o fármaco no microambiente cerebral [178].

Os exossomas são microvesículas baseadas em membranas que estão envolvidas em várias funções biológicas, incluindo a comunicação intercelular, e podem ser secretadas por diferentes células. Eles contêm proteínas e genes específicos que revelam suas fontes celulares, bem como moléculas bioativas que facilitam a comunicação intercelular exossomal, que é principalmente efetuada através da transferência de diferentes tipos de RNA para as células-alvo. Estas vesículas nanométricas são absorvidas pelas células através de vários mecanismos, como endocitose, fagocitose, pinocitose ou fusão com a membrana plasmática. Os exossomas têm sido utilizados como transportadores de agentes terapêuticos para viajar através de múltiplas membranas biológicas, como a BHE. A principal vantagem dos exossomas, comparativamente com os lipossomas ou nanopartículas poliméricas, reside no facto de não serem imunogénicos. Assim, as proteínas, as pequenas moléculas e os ácidos nucleicos, como o siRNA (*small interfering RNA*), podem ser armazenados nos exossomas e permanecer estáveis na circulação até atingirem os alvos desejados [179].

#### **1.4.1. Abordagens Inovadoras**

A entrega de fármacos por via intranasal pode ser uma abordagem segura e não invasiva para a entrega de neuroterapêuticos, devido que a cavidade nasal possui uma camada de mucosa com um elevado fluxo sanguíneo, proporcionando a possibilidade de uma rápida absorção para a corrente sanguínea, permitindo contornar a BHE e o metabolismo hepático de primeira passagem, que constituem um dos principais obstáculos quando os medicamentos são administrados por via oral. Além disso, quando administrados por via intranasal, os agentes terapêuticos podem entrar no SNC diretamente, contornando a BHE (pelo menos parcialmente), o que também resulta em exposição reduzida da droga nos tecidos periféricos. Além disso, devido à rápida absorção no cérebro, este método pode ser uma abordagem adequada para o tratamento de condições que requerem uma rápida intervenção (ou seja, convulsões). Assim, comparativamente à via IV, uma grande quantidade

de fármaco intacto pode ser entregue ao cérebro através da administração nasal, uma vez que elimina a ligação às proteínas plasmáticas [180].

Embora os mecanismos exatos e as vias de transporte de fármacos da cavidade nasal para várias partes do cérebro ainda não tenham sido totalmente interpretados, alguns dos mecanismos já se encontram bem estudados, sendo que dois destes mecanismos estão relacionados com as vias perineural e perivascular. Para que uma molécula de fármaco seja entregue às amplas regiões do cérebro, após a administração intranasal, ela deve primeiro atravessar o epitélio olfativo da cavidade nasal, que por sua vez está conectada ao cérebro através de nervos e vasos sanguíneos [181].

Ao atravessar a BHE, as moléculas de fármaco prosseguem para o espaço vascular ao redor dos neurónios, assim como para os vasos sanguíneos, sendo distribuídos em diferentes regiões do cérebro. Para seguir a rota neural de transporte, as moléculas usam transporte intracelular, axonal (endocitose-exocitose) ou extracelular (perineural) para alcançar o bulbo olfativo. Posteriormente, o líquido cefalorraquidiano faz a distribuição das moléculas presentes no bulbo olfativo em direção às diferentes regiões do cérebro [182, 183].

A partir do ano 2014, a administração de medicamentos via intranasal emergiu como um método confiável para contornar a BHE e fornecer uma ampla gama de agentes terapêuticos ao cérebro, incluindo moléculas de pequena e grande dimensão, fatores de crescimento, vetores virais e, inclusivamente, células estaminais. Esta via envolve o sistema nervoso olfativo, os quais começam no cérebro e terminam na cavidade nasal, mais concretamente no neuroepitélio olfativo ou epitélio respiratório. O epitélio respiratório por ser a única porção do sistema nervoso central (SNC) exposta externamente, representa o método mais direto de entrada não invasiva no cérebro [184].

Assim, a via intranasal tem sido usada principalmente para explorar caminhos terapêuticos para doenças neurológicas. Alguns ensaios clínicos sugeriram que a administração por esta via, por exemplo de pós secos de cloridrato de apomorfina, proporciona um efeito clínico equivalente ao administrado por via subcutânea (SC). Uma vez que a administração intranasal de medicamentos requiere dispositivos de administração mais complexos e automatizados para garantir uma dosagem precisa e repetível, novos esforços estão a ser feitos para tornar esta via de administração não invasiva mais eficiente e popular [184].

A administração de fármacos via intranasal não requer essencialmente alterações aos agentes terapêuticos e, sendo uma via de administração não invasiva, é mais confortável para os doentes [182].

## 2. Objetivos

O presente trabalho de investigação teve como principal objetivo a realização de uma revisão sistemática, de modo a resumir as evidências atuais relativamente aos efeitos neuroprotetores de três grupos farmacológicos: estatinas, progestinas e antiepilépticos, considerando várias vias de administração.

Para o efeito desta investigação, foram estabelecidos quatro objetivos específicos:

1. Determinar o *status* atual relativamente aos três grupos de medicamentos testados em estudos pré-clínicos quanto à capacidade de neuroprotecção em situações de AVC isquémico.
2. Investigar/confirmar as perspetivas futuras em termos de potencial neuroprotetor destes grupos farmacológicos, designadamente quais as substâncias ativas mais promissoras para o efeito.
3. Verificar o objetivo do uso de antiepilépticos em caso de AVC, nomeadamente se visa minimizar as crises convulsivas apresentadas por alguns doentes com AVC ou se existe potencial de aplicação como neuroprotetor.
4. Avaliar as razões das falhas na realização de ensaios clínicos, nomeadamente para o caso das estatinas e progestinas, bem como determinar possíveis abordagens para superar esta situação.

## 3. Materiais e Métodos

O presente trabalho assenta numa investigação sistemática da literatura relacionada com os mecanismos de neuroprotecção associados a diferentes grupos farmacológicos administrados após a ocorrência de AVC, incluindo as progestinas, as estatinas e antiepilépticos, tendo em consideração de várias vias de administração. A investigação foi estruturada em duas etapas, as quais envolvem ensaios clínicos e ensaios pré-clínicos. Em cada classe de ensaios foram criadas subdivisões associadas a cada grupo farmacológico.

### 3.1. Estratégia de Pesquisa Bibliográfica

A revisão foi efetuada de acordo com as diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas. A investigação foi realizada através de três bases de dados: PubMed, b-on e Web of Science. A estratégia de pesquisa dos artigos dedicados aos ensaios pré-clínicos foi limitada a artigos publicados desde janeiro de 2019 a julho de 2023, tendo sido efetuada em língua inglesa e centrada de acordo com a combinação de palavras indicadas na seguinte tabela.

Tabela 1.1 - Resumo de palavras-chave utilizadas na pesquisa de publicações nas bases de dados.

<b>Combinações de palavras-chave</b>	<b>Artigos obtidos</b>
Brain + Ischemia	64
Brain + Ischemia + Drug Therapy	92
Stroke + Drug Therapy	81
Anticonvulsants + Drug Therapy	29
Ischemic + Stroke	39
Neuroprotective Agents	85
Progestins	50
Statins	50
Antiepileptic Drug	35
Drug Delivery	27

Relativamente aos ensaios clínicos efetuados no contexto dos grupos de agentes neuroprotetores, foi efetuada uma investigação com base nos ensaios clínicos efetuados desde janeiro de 2019 a julho de 2023, os quais foram publicados em duas bases de dados: EU Clinical Trials Register, Clinical trials.gov. No entanto, por não ter sido possível obter resultados suficientemente conclusivos, o período de pesquisa foi alargado, tendo sido iniciado em janeiro de 2015 até julho de 2023.

### **3.2. Processo de Seleção**

Os artigos selecionados a partir das bases de dados foram exportados para o software de gestão de referências EndNote, versão 21. Posteriormente, foi efetuada a triagem dos artigos selecionados de acordo com os critérios definidos, tendo sido aplicadas as seguintes etapas: limpeza de artigos duplicados, seleção de artigos de acordo com critérios de elegibilidade e leitura do título e resumo e seleção de artigos de acordo com leitura de texto. Os motivos para a exclusão de artigos durante a triagem do texto completo foram anotados e indicados no diagrama PRISMA (Figura 1.7) [185].

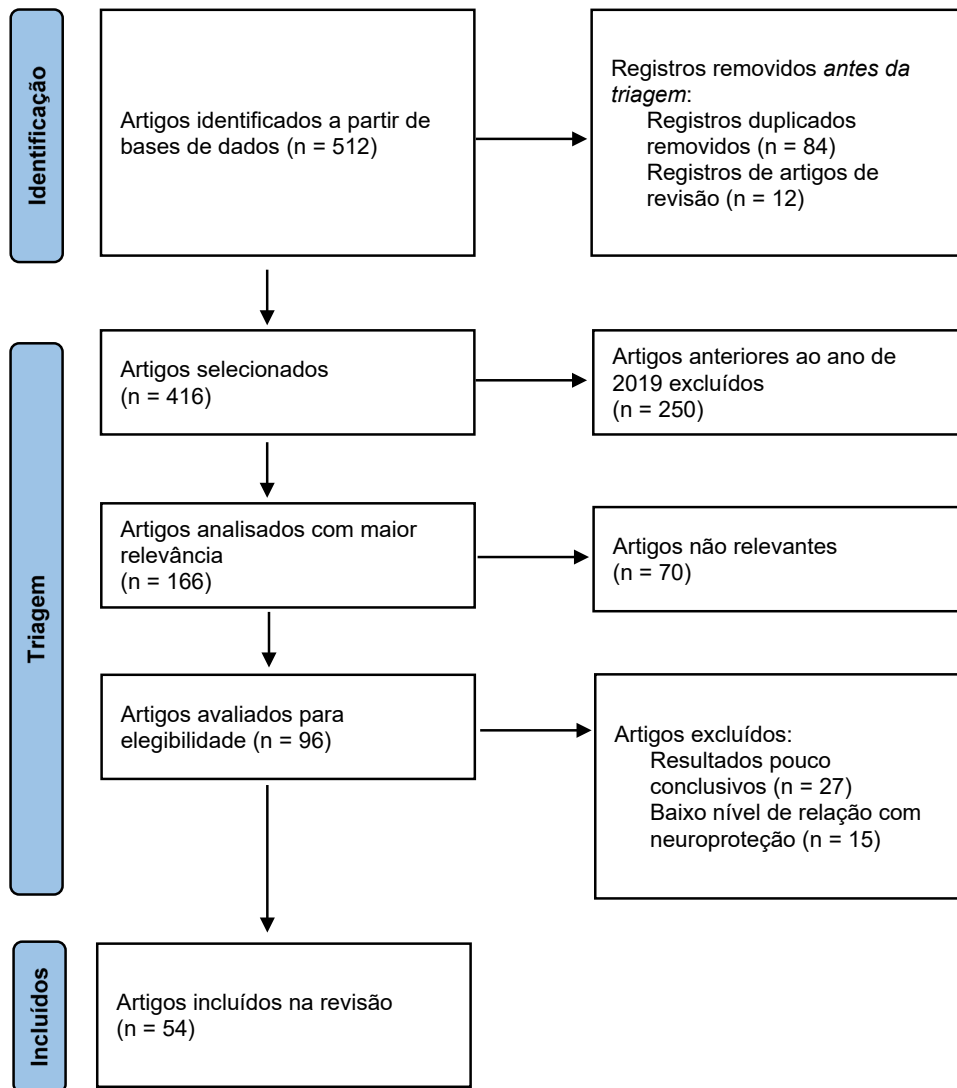


Figura 1.7 - Diagrama de fluxo referente à pesquisa e seleção de artigos para o estudo pré-clínico de acordo com as diretrizes PRISMA.

### 3.2.1. Critérios de Elegibilidade para Seleção de Estudos

No presente trabalho foram incluídos estudos que investigaram os efeitos neuroprotetores de progestinas, de estatinas e de antiépiléticos após ocorrência de AVC. Foram também incluídos estudos que relataram o uso de diferentes vias de administração, incluindo as IV, oral e intranasal. A extração de dados de cada estudo foi focada essencialmente sobre os agentes farmacológicos, os alvos terapêuticos, os modelos usados (*in vivo*, *in vitro*), a realização de avaliações comportamentais, os períodos de intervenção/administração dos fármacos, controlo (doses de fármacos aplicados e tempo de tratamento), e as vias de administração envolvidas, os mecanismos de ação e os efeitos observados.

Esta revisão sistemática incluiu apenas estudos pré-clínicos e clínicos completos e séries de casos publicados em língua inglesa.

Os títulos e resumos dos artigos selecionados foram avaliados. Os resumos que não incluíram informações suficientes para determinar a elegibilidade para inclusão foram atribuídos para avaliação de texto completo. Todos os artigos de texto completo foram avaliados, tendo sido a respetiva elegibilidade determinada.

Os critérios de seleção foram baseados na abordagem PICOS (população, intervenção, comparação, resultados e desenho do estudo).

**Estudo clínico - Critérios de inclusão:** (1) Os estudos foram estudos observacionais e ensaios clínicos aleatorizados (RCT, do Inglês *Randomized Clinical Trials*); (2) Dados de adultos (idade  $\geq 18$ ); (3) Os estudos forneceram as estimativas quantitativas e seu intervalo de confiança de 95%.

**Estudo pré-clínico - Critérios de inclusão:** Os critérios de inclusão envolveram (1) estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* ou a combinação de ambos; (2) estudos que incorporam modelos de AVC ou TBI induzido; (3) os estudos que tinham um grupo de controlo paralelo que não recebeu o fármaco terapêutico.

Assim, para ser considerado elegível, um manuscrito (de acordo com o tipo de estudo) deve abranger os três critérios acima descritos.

**Critérios de exclusão (ambos os tipos de estudo):** Foram alvo de exclusão os estudos baseados em protocolos, relatos de casos, comentários, artigos editoriais, bem como artigos cujo conteúdo não se enquadrava no contexto da presente revisão.

É de salientar que alguns estudos baseados em modelos de TBI foram incluídos no presente trabalho. Esta inclusão foi baseada no facto de que apesar das lesões cerebrais terem mecanismos diferentes, os eventos patofisiológicos são análogos aos que ocorrem em caso de AVC, sendo o principal evento a neurotoxicidade mediada pelo glutamato. Vários artigos de revisão que abordam o TBI focam-se na neuroproteção e nos agentes neuroprotetores, tal como estudos sobre AVC [30, 128, 186].

Adicionalmente, foram também incluídos alguns trabalhos de investigação baseados no modelo de Hemorragia Intracerebral (ICH, do Inglês *Intracerebral Haemorrhage*). Trata-se de uma patologia que normalmente advém da sequência de um AVC isquémico, sendo frequentemente agravado durante o processo de reperfusão ou mediante terapia endovascular, tendo como mecanismo básico comum a neuroinflamação [187].

### **3.3. Processo de Recolha de Dados**

Os dados referentes aos artigos incluídos foram resumidos numa folha de cálculo criada no software Microsoft Excel e adaptada para a revisão sistemática atual.

As informações recolhidas dos estudos selecionados: título do estudo, autores, data de publicação, cenário do estudo, desenho do estudo, período do estudo e outros resultados importantes.

As variáveis determinantes e os resultados foram recolhidos no seu estado original, e as variáveis que foram consideradas suficientemente semelhantes para serem combinadas na análise quantitativa foram utilizadas para a síntese.

Foi apresentado um resumo descritivo de todos os estudos pré-clínicos selecionados (Tabela A1.8), tendo sido apresentado para sintetizar a literatura. Todos os estudos foram considerados razoavelmente metodologicamente heterogêneos.

### **3.4. Avaliação de Qualidade**

As diferentes componentes de cada estudo foram avaliadas, incluindo a clareza da exposição, relevância da exposição, desvios da exposição, dados ausentes, medição dos resultados e resultados relatados.

### **3.5. Análise de Rede Bibliométrica de Coocorrência de Termos**

No presente trabalho, foi efetuada uma análise bibliométrica de coocorrência de termos, a qual se encontra no Apêndice II: com vista a identificação e estudo da evolução das publicações na área de investigação de AVC isquémico, com foco nas vertentes de neuroproteção, respetivos agentes e estratégias terapêuticas, incluindo as diversas vias de administração.

Através da análise foi possível verificar que os termos de investigação mais importantes foram a neuroproteção e o AVC isquémico, sendo também destacado o termo administração intranasal. Foi possível constatar que os termos de investigação mais atuais encontram-se relacionados com a farmacoterapia para AVC estão relacionados com a aplicação de neuroesteróides, os danos e os edemas cerebrais, bem como a isquemia cerebral, havendo uma certa relevância (durante o ano de 2022) no que concerne à via de administração intranasal e o desenvolvimento/descoberta de agentes neuroprotetores.

## 4. Resultados e Discussão

Nesta secção, são apresentadas primeiramente as análises globais dos estudos selecionados, de acordo com a estratégia de investigação adotada, agrupados em duas secções: estudos clínicos e estudos pré-clínicos. Em seguida, os resultados pré-clínicos são discutidos por grupo farmacológico numa secção organizada em três subsecções, que correspondem aos três grupos de fármacos.

### 4.1. Estudos Clínicos

A maioria dos estudos encontrados envolveram ensaios clínicos com fármacos pertencentes ao grupo das estatinas, incluindo RCT com vista de comprovar seus efeitos neuroprotetores [188, 189]. O RCT ASSORT (*Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient*) (Tabela 1.2, entrada 1), chegou até fase IV, mas não corroborou as conclusões previstas. O RCT envolveu 257 pacientes com AVC isquémico agudo e dislipidemia e não mostrou qualquer superioridade em relação à terapia precoce com estatinas, dentro de 24 horas após a admissão hospitalar, nem com a terapia tardia com estatinas, 7 dias após internamento.

As estatinas têm o seu uso clinicamente comprovado contra dislipidemia, são inibidoras competitivas da 3 $\beta$ -hidroxi 3 $\beta$ -metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA), enzima responsável pela conversão de HMG-CoA em mevalonato na biossíntese de colesterol. Os efeitos das estatinas na prevenção primária e secundária de AVC foram atribuídos a esta capacidade de redução do colesterol [190], no entanto, ainda há alguma controvérsia quanto à origem do efeito neuroprotetor: proveniência das propriedades anti-hiperlipidémicas ou do efeito pleiotrópico das estatinas [191, 192].

No último estudo NeuSTART2 (*Neuroprotection With Statin Therapy for Acute Recovery Trial Phase 2*), foram utilizadas elevadas doses de lovastatina (640 mg/dia durante 3 dias), em 130 pacientes, cuja administração foi iniciada dentro do intervalo de 24 horas após o AVC, tendo sido utilizado aleatoriamente placebo ou lovastatina numa concentração mais baixa (80 mg/dia) em pacientes que já tomavam estatinas antes do AVC (Tabela 1.2, entrada 2). Neste ensaio, apesar dos resultados não terem sido publicados, foi verificado o efeito pleiotrópico com atividade anti-inflamatória e antioxidante, que consequentemente proporciona a redução da disfunção da BHE e o aumento do fluxo sanguíneo cerebral [193, 194].

Ainda, relativamente à realização de tratamentos com atorvastatina em doses elevadas, é de salientar que no ensaio clínico SPARCL (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), ainda em 2008 [195], o tratamento com atorvastatina em doses altas (80 mg/dia) foi associado a uma maior incidência de hemorragia intracerebral e também foi documentado em um subconjunto de pacientes no *Heart Protection Study* em 2004 com histórico de hemorragia intracraniana anterior, sugerindo a necessidade de precaução na utilização de estatinas nestes indivíduos em particular [193, 196].

O uso de doses elevadas de estatinas é limitado devido aos seus efeitos tóxicos significativos, o que exige o desenvolvimento de vias de entrega alternativas, como a via intranasal, de modo a possibilitar a entrega de fármacos diretamente ao cérebro. No entanto, existem desafios na utilização das estatinas como agentes anti-inflamatórios em caso de AVC, incluindo uma farmacocinética desfavorável, um tempo de meia-vida curto, uma baixa solubilidade e um metabolismo no cérebro desconhecido, proporcionando deste modo uma absorção, distribuição e entrega ao cérebro inadequadas, sendo que os níveis de estatinas no líquido cefalorraquidiano e no cérebro apresentam um declínio acentuado dentro de um período de algumas horas após a administração do medicamento [197, 198].

Tabela 1.2 – Estudos clínicos experimentais (Ensaio clínico aleatorizado) concluídos desde 2015 para avaliar a neuroproteção no AVC isquêmico.

<b>Agente</b>	<b>Nome do ensaio/ ano de conclusão</b>	<b>Nº do ensaio/ fase/ localização</b>	<b>Tempo de intervenção/ Dose/ Via de administração</b>	<b>Mecanismos de neuroproteção propostos/ Resultados</b>
Estatinas: Atorvastatina; Pitavastatina; Rosuvastatina.	ASSORT 2017	NCT02549846 Fase IV Japão	Dentro de 24 h após admissão. <b>Dose:</b> Atorvastatina (20 mg), ou Pitavastatina (4 mg) ou Rosuvastatina (5 mg). <b>Administração oral.</b>	Efeito pleiotrópico com atividade anti-inflamatória e antioxidante; reduz a disfunção da BHE e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. <b>Resultados:</b> Não foram efetuadas publicações.
Estatina: Lovastatina.	NeuSTART2 2017	NCT01976936 Fase II USA	Entre 0 h to 24 h do início dos sintomas. <b>Dose:</b> 640 mg/dia durante 3 dias. <b>Administração oral.</b>	Efeito pleiotrópico com atividade anti-inflamatória e antioxidante; reduz a disfunção da BHE e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. <b>Resultados:</b> Não foram efetuadas publicações.
Progestina: Progesterona	Does Oral Micronized Progesterone Shorten Time of Symptoms from Concussion 2015	NCT01809639 Fase IV USA	Até 24h após o diagnóstico de TBI. <b>Dose:</b> 400 mg de progesterona micronizada oral (Prometrium®) nos dias um, dois e três, depois 200 mg nos dias quatro e cinco <b>Administração oral.</b>	Tratamento pós-lesão aguda: redução do edema cerebral, redução dos marcadores neuroinflamatórios, diminuição da perda neuronal e melhora dos resultados comportamentais. <b>Resultados:</b> Tratamento eficaz para concussão. Nenhuma publicação disponível.

Apesar da falta de evidência sob o efeito neuroprotetor das estatinas após o AVC isquêmico, vários estudos observacionais recentes, prospectivos e retrospectivos (Tabela 1.3), continuam a mostrar resultados favoráveis.

Tabela 1.3 - Estudos clínicos concluídos desde 2015 para avaliar a neuroproteção no AVC isquêmico (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*).

<b>Estudo/Agente/ Ano de publicação/ Fonte</b>	<b>Âmbito do Estudo</b>	<b>Procedimento/Dose</b>	<b>Tempo de intervenção</b>	<b>Mecanismos de neuroprotecção propostos/ Resultados</b>
Associação de pré-tratamento com estatina com gravidade de AVC agudo /Estatinas/ 2023/[199]	Estudo observacional. Dados obtidos através do <i>Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Treatment Register</i> (SITS-ISTR) registados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2017.	Foram incluídos pacientes com AVC isquémico agudo tratados com trombólise intravenosa com alteplase e/ou tromnectomia endovascular.	O período de acompanhamento foi de 3 meses.	O tratamento prévio com estatinas foi associado a menor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score no início do estudo. No entanto, essa associação não se traduziu em diferença quanto ao resultado funcional aos 90 dias. Nenhuma associação foi encontrada em relação à IH sintomática. Estes resultados indicam a necessidade de mais estudos para avaliar o efeito do pré-tratamento com estatinas na gravidade inicial do AVC.
A influência das estatinas no risco de epilepsia pós-AVC/ sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina/ 2020/[200]	Estudo de intervenção de coorte prospetivo unicêntrico composto por pacientes admitidos no Departamento de Neurologia de um hospital universitário de referência terciária, entre janeiro de 2017 e março de 2018.	Terapia com uma estatina de elevada intensidade no período pós-AVC: sinvastatina 20 mg/dia sinvastatina 40 mg/dia atorvastatina > 20 mg/dia rosuvastatina > 10 mg/dia	Follow-up efetuado entre janeiro de 2017 e março de 2018.	Os efeitos pleiotrópicos de neuroprotecção com papel potencial preventivo de epilepsia pos-AVC, baseado na supressão de astrogliose (formação de cicatriz neuronal) e perda neuronal/ Doses altas das estatinas podem prevenir de desenvolvimento de epilepsia pos-AVC.

<b>Estudo/Agente/ Ano de publicação/ Fonte</b>	<b>Âmbito do Estudo</b>	<b>Procedimento/Dose</b>	<b>Tempo de intervenção</b>	<b>Mecanismos de neuroprotecção propostos/ Resultados</b>
Estudo de coorte prospetivo multicêntrico/ Estatinas/ 2019/[201]	Estudo prospetivo multicêntrico realizado em quatro centros médicos	Identificação de 242 pacientes com AVC isquémico agudo relacionado com a fibrilação atrial. Divisão em dois grupos: grupos com uso de estatinas pré-AVC e sem uso de estatinas pré-AVC.	Os pacientes foram acompanhados durante 3 meses, submetidos a uma investigação clínica abrangente e monitorização por eletrocardiograma de 72 h.	Foi verificada uma redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade plasmoxidada (Ox-LDL) e uma melhoria dos resultados clínicos em pacientes com AVC isquémico agudo relacionado com a fibrilação atrial. O AVC isquémico foi associado a uma redução no risco de incapacidade grave e morte / o uso de estatinas antes do AVC que foi associada a uma redução no risco de incapacidade grave e morte. Esta associação persistiu após ajuste para todos os fatores para participantes, incluindo a idade e a pontuação NIHSS.
Tratamento de encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a AVC/ Levetiracetam /2019/[202]	Estudo observacional, retrospectivo de centro único	Estudo observacional, retrospectivo de centro único com relação entre administração de drogas antiepilépticas e casos clínicos	Os pacientes foram acompanhados durante um período de 1 a 8 anos	Efeito neuroprotetor baseado no aumento do potencial da membrana mitocondrial (PMM) nas células neuronais / diminuição da Escala de Rankin Modificada para Incapacidade Neurológica. Menor mortalidade

As estatinas lipofílicas permeáveis à BHE podem afetar a síntese do colesterol cerebral, assim como as respetivas funções neurológicas, sendo de destacar a sinvastatina, cuja ação reduz o nível de colesterol no hipocampo, prejudicando a plasticidade sináptica do hipocampo e a função de memória. Evidências crescentes têm vindo a descrever que o colesterol do hipocampo está correlacionado com a aprendizagem e a memória, sendo prejudicial, provocando efeitos colaterais adversos [203-206].

Relativamente à neuroproteção mediante a utilização de progestinas, durante a pesquisa nas bases de dados de ensaios clínicos, não foram encontrados RCT para tratamento de AVC. No entanto com a utilização adicional de termo de pesquisa “*neuroprotection*”, foi possível obter informações sobre o assunto para casos de TBI. Como já foi referido na secção 3.2.1., foram incluídos estudos pré-clínicos sobre TBI, sendo de salientar o facto ter sido encontrado apenas um único ensaio clínico (NCT01809639), intitulado “*Does Oral Micronized Progesterone Shorten Time of Symptoms From Concussion*”, o qual foi completado em 2015, sem resultados publicados.

Alguns RCT com progesterona, com foco no TBI, mostraram resultados positivos, em Fase II [207, 208], tendo fornecido suporte e orientação para dois grandes estudos multicêntricos de Fase III, randomizados e controlados por placebo, denominados ProTECT III (NCT00822900) [209] e SyNAPSE (NCT01143064) [210], com administração IV de doses elevadas de progesterona. Os resultados negativos de ambos os ensaios de Fase III não revelaram qualquer benefício clínico da progesterona em relação ao placebo, tendo sido feita a observação num período de 6 meses após a lesão, não havendo registo de efeitos adversos significativos relacionados com o tratamento [211]. Apesar destes estudos não terem sido apresentados na Tabela 1.2, pois foram concluídos em 2014, tendo ficado fora do período de análise da presente investigação, os respetivos resultados são pertinentes, pois têm sido mencionados em diversas revisões bibliográficas e meta-análises focadas na área de neuroprotecção envolvendo o uso de progestinas [212-217].

Deste modo, a proporção de pacientes com resultados geralmente favoráveis não diferiu entre os grupos de progesterona e placebo, em 50,4% e 50,5%, respetivamente, e as proporções de pacientes que morreram ou estavam em estado vegetativo persistente foram essencialmente idênticas - 22,2% após tratamento com progesterona versus 22,3% após placebo [210, 218].

Caso estes estudos tivessem sido bem-sucedidos, a progesterona ter-se-ia tornado o primeiro fármaco neuroprotetor eficiente para pacientes com lesão cerebral. Assim, a progesterona juntou-se aos numerosos candidatos neuroprotetores que falharam em ensaios clínicos [211], sendo que desde há pelo menos oito anos que não foram realizados ensaios clínicos com esta classe de medicamentos [219].

Como forma de analisar esta falha, foram realizados alguns estudos baseados em meta-análises e revisões sistemáticas, tendo sido dada mais ênfase ao design de ambos os ensaios pré-clínicos e

clínicos [220]. As possíveis razões para estas falhas, além da elevada dose de progesterona administrada por IV seguida de interrupção abrupta do tratamento, são as seguintes [211]:

- a. A lesão cerebral traumática é uma doença muito heterogênea e complexa;
- b. Falta de marcadores precisos e sensíveis para a inclusão e estratificação de pacientes com lesão cerebral traumática;
- c. Falta de marcadores precisos e sensíveis para avaliação de desfechos neurológicos;
- d. O uso de doses possivelmente muito elevadas (o que não era apropriado) de progesterona em testes em humanos, em vez de um cálculo de dose traduzido de estudos em animais para humanos.

## **4.2. Estudos Pré-Clínicos**

É possível constatar que as recomendações da STAIR contribuem para a qualidade metodológica e processual dos trabalhos de investigação, proporcionando o aumento dos parâmetros de qualidade dos estudos [221]. As recomendações que mais se destacam dizem respeito à validação do alvo molecular do AVC isquêmico e a realização pelo menos duas avaliações essenciais, como a determinação do volume de enfarte cerebral e a apreciação da função sensorio-motora incluindo os resultados de avaliações comportamentais em modelos *in vivo* adequados [158].

Como a duração dos testes comportamentais é um fator importante para a garantia de resultados estáveis, a STAIR recomenda realizá-los em intervalos de tempo que abranjam pelo menos 2 a 3 semanas após a lesão, sendo necessário prolongar por mais tempo, caso os modelos não apresentem uma função estável [222, 223].

Deste modo, na análise dos estudos selecionados foi dada atenção à realização de testes comportamentais, pois, embora a medição do volume de enfarte cerebral seja um procedimento comum nestes estudos, os testes comportamentais ainda se encontram em falta, aparecendo como parte das limitações dos estudos.

O foco reside no desenvolvimento de terapias que possam mitigar o dano após a ocorrência de AVC e diminuir/reverter a apoptose na área da penumbra, impactando todos os tipos de células compreendidos na UNV. Assim, neste âmbito é feita também exploração do efeito favorável da terapia combinada comparativamente à monoterapia. Mais recentemente, novas estratégias estão a ser abordados, com especial ênfase na terapia celular.

Foi efetuada uma síntese dos estudos pré-clínicos, designadamente os estudos relacionados com ensaios *in vivo* e *in vitro* publicados ao longo dos últimos cinco anos com fármacos dos grupos em foco neste trabalho (Tabela A1.8). O resumo em questão visa compilar as principais informações relativamente aos efeitos, mecanismos e vias de administração destes fármacos, permitindo compreender quais os alvos terapêuticos.

Desta forma, com base na Tabela A1.8, é possível constatar que, apesar da redução progressiva do número de estudos envolvendo progestinas como agentes neuroprotetores desde 2019, é possível verificar um aumento progressivo da expressão dos estudos envolvendo estatinas, entre 2018 e primeiro semestre de 2023, excetuando-se o ano de 2022 (Figura 1.8). Já os estudos envolvendo os antiepilépticos como agentes neuroprotetores alcançaram um número máximo de publicações em 2021.

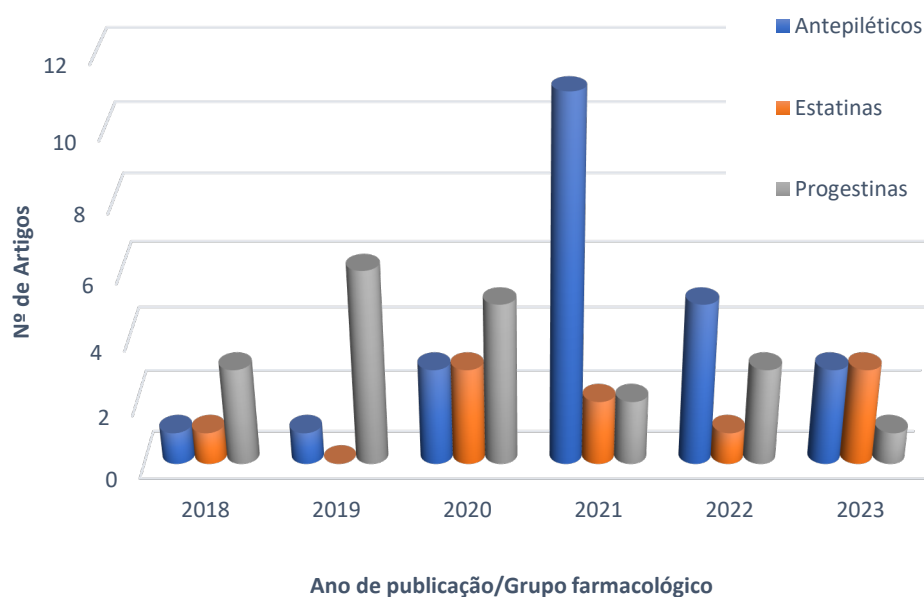


Figura 1.8 - Evolução dos estudos entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano) relacionados com os grupos de fármacos para tratamento de AVC vs publicações por ano.

No que se refere às vias de administração, os estudos desenvolvidos entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano) é possível constatar a maior proporção da utilização da via intraperitoneal (IP) nos ensaios pré-clínicos (43%), verificando-se uma menor expressão das vias de administração de fármacos SC, oral, e IV e uma baixa utilização da via intranasal (Figura 1.9A). A preponderância da IP foi constatada na administração dos grupos de fármacos antiepilépticos e progestinas, enquanto que as estatinas foram preferencialmente estudadas por via oral e a SC (Figura 1.9B). É de salientar ainda a utilização de várias vias de administração para o mesmo ensaio pré-clínico, tendo sido uma abordagem exclusiva de alguns estudos que envolveram fármacos do grupo das progestinas.

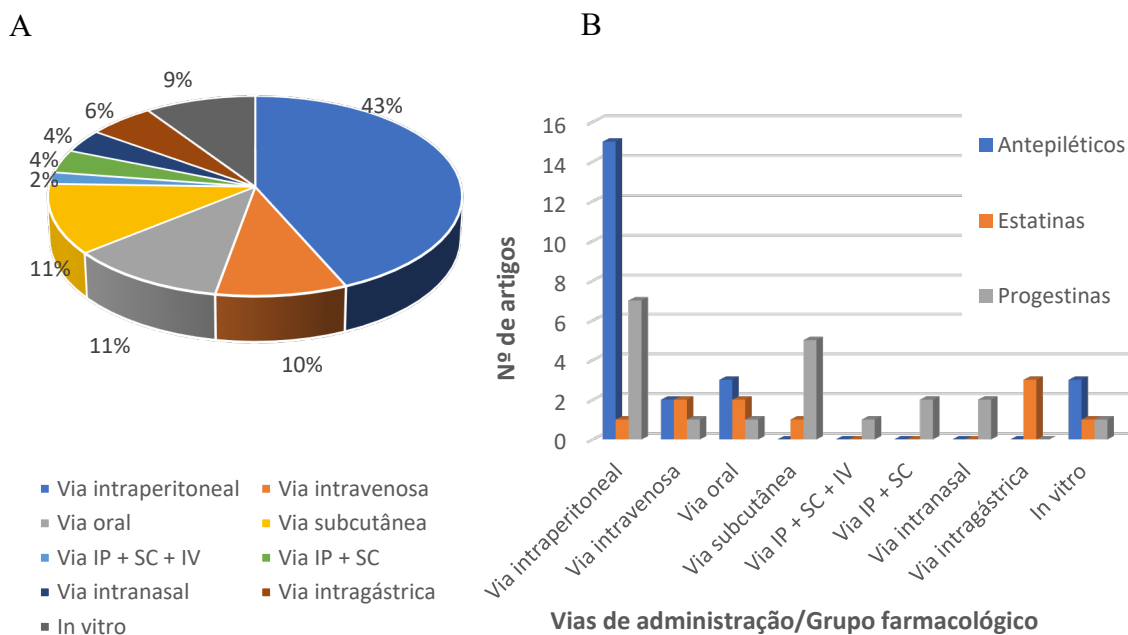


Figura 1.9 - Estudos publicados entre 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano) relacionados com os grupos de fármacos selecionados para tratamento de AVC, tendo em consideração as vias de administração. A - Proporção das vias de administração utilizadas. B – Distribuição por ano e por grupo farmacológico.

No que concerne às metodologias de ensaio aplicadas nos estudos selecionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (Figura 1.10), verifica-se uma maior predominância dos ensaios *in vivo* exclusivamente. Por outro lado, é possível constatar a utilização de ambos os ensaios, *in vivo* e *in vitro*, para os três grupos de fármacos em estudo, assim como o uso de simulação computacional nos ensaios *in vivo* em 2 estudos que envolvem as progestinas.

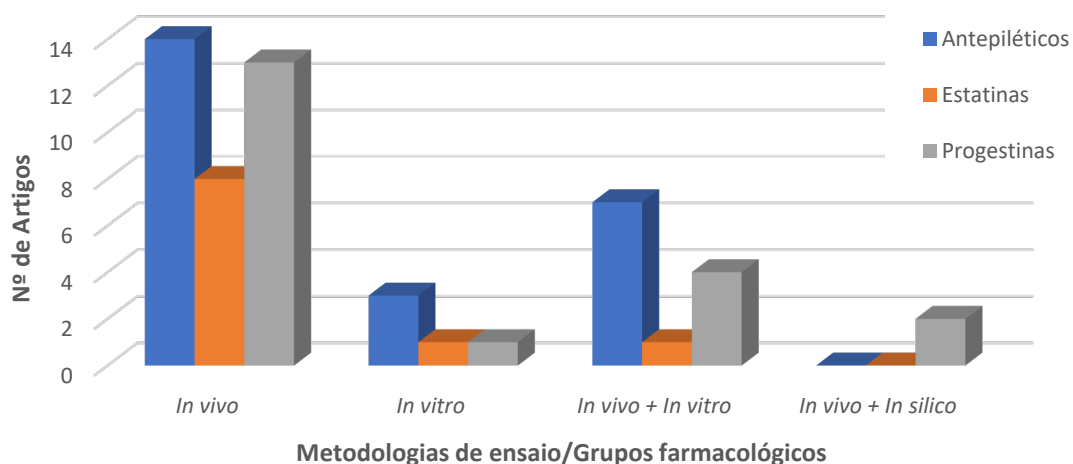


Figura 1.10 - Metodologias de ensaio aplicadas nos estudos selecionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano).

Relativamente aos ensaios *in vivo*, com maior expressão nos estudos seleccionados, através da Figura 1.11, verifica-se o predomínio do modelo MCAO nos ensaios pré-clínicos envolvendo os três grupos de fármacos.

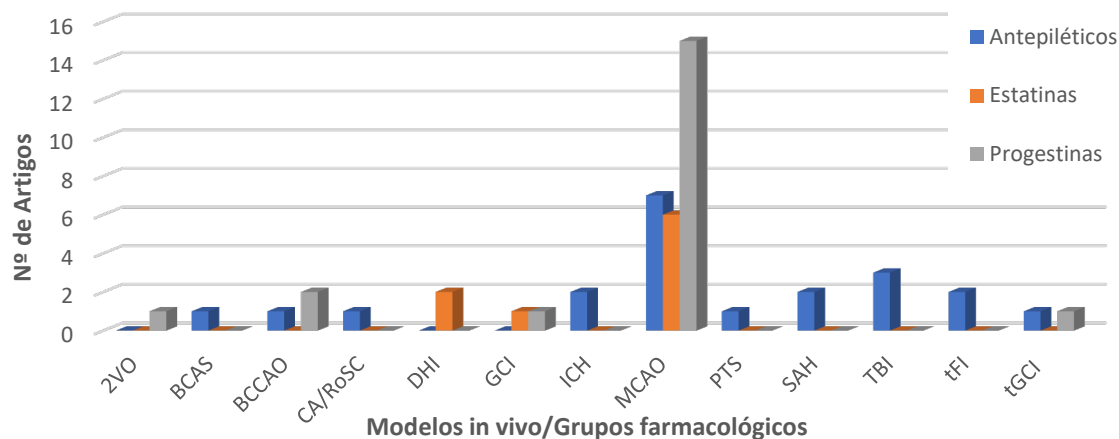


Figura 1.11 – Modelos de ensaios *in vivo* aplicados nos estudos seleccionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano).

Como é possível constatar através da Figura 1.12A, os estudos que envolveram os grupos farmacológicos em foco, no presente trabalho, incluíram maioritariamente avaliações comportamentais dos animais utilizados nos respetivos ensaios, sendo de destacar o facto de que o grupo das estatinas é o que apresenta o menor índice de avaliações comportamentais.

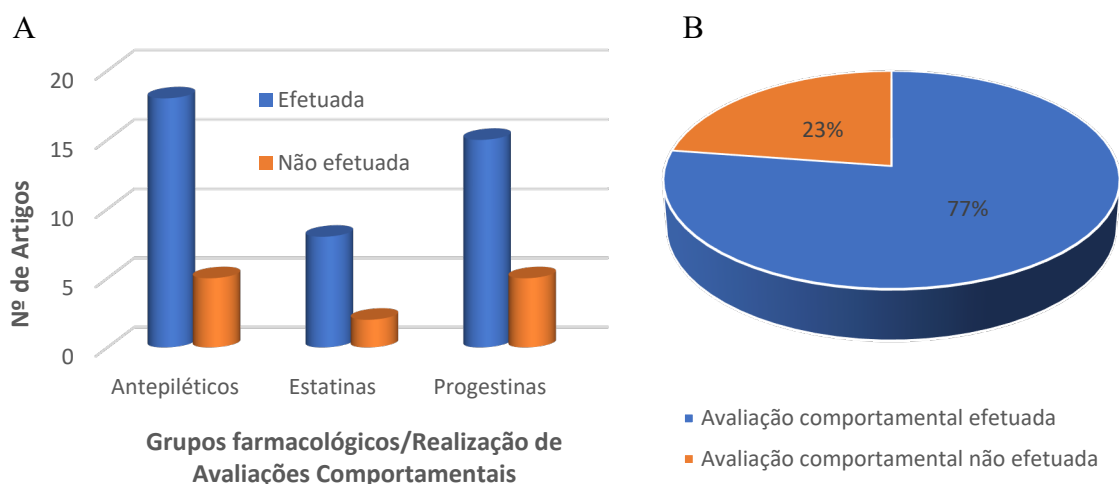


Figura 1.12 – Análise da realização de avaliação comportamental nos estudos seleccionados publicados entre os anos de 2018 e 2023 (primeiro semestre do ano). A - Proporção de estudos com sem avaliação comportamental. B – Distribuição do nº de artigos publicados com avaliação comportamental nos diferentes grupos farmacológicos.

Em termos globais, os estudos mais recentes incluem avaliações comportamentais dos animais utilizados nos ensaios, existindo, no entanto, uma menor proporção (23%) de trabalhos de investigação que não englobaram este tipo de avaliação, como é possível verificar através da Figura 1.12B.

#### **4.2.1. Discussão dos Resultados**

De acordo com a Tabela A1.8, de seguida são resumidos os principais aspetos relacionados os grupos de fármacos em estudo, designadamente os principais objetivos bem-sucedidos, os potenciais impedimentos relativamente à realização dos respetivos ensaios clínicos, assim como as principais vantagens apresentadas nos estudos realizados envolvendo os grupos de fármacos selecionados.

##### **4.2.1.1. Antiepilépticos**

Os fármacos antiepilépticos (FAE) visam proteger contra convulsões através da modulação dos canais de sódio e cálcio celulares dependentes de voltagem, do aumento da inibição sináptica mediada pelo recetor GABA<sub>A</sub> (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, tipo A) e da inibição da excitação sináptica mediada pelo recetor ionotrópico de glutamato [224].

No entanto, o AVC e o traumatismo cranioencefálico são os principais exemplos de lesões cerebrais comuns que podem conduzir ao desenvolvimento da epilepsia adquirida. Estas lesões, apesar das diferenças relativamente ao evento desencadeador, partilham um mecanismo molecular comum na evolução dos danos cerebrais, nomeadamente o aumento na concentração extracelular de glutamato, o qual tem sido associado à morte neuronal e aos danos cerebrais, e a inibição neuronal reduzida, sendo de destacar o facto destes mecanismos ocorrerem tanto na isquemia cerebral como nos ataques epiléticos. Curiosamente, alguns FAE mostraram ser, experimentalmente, ferramentas promissoras para neutralizar a isquemia cerebral induzida [225, 226].

Uma vez que o objetivo da neuroproteção consiste na preservação da rede neuronal e das respetivas funções [227], o estímulo excessivo e repentino dos recetores NMDA extrasinápticos revela-se neurotóxico [228].

De acordo com a Tabela 1.4, na seleção dos estudos publicados nos últimos cinco anos, vários FAE, incluindo o perampanel, o levetiracetam, a oxcarbazepina, a lacosamida, o ácido valproico, a zonisamida, a oxcarbazepina e o stiripentol, demonstraram características neuroprotetoras, de um modo particular ao inibir a excitotoxicidade, através do bloqueio dos recetores AMPAR e NMDA, prevenindo assim a apoptose das células neuronais, inibindo os efeitos das ROS, com maior ênfase nas interações com a UNV e nas células da micróglia e astrócitos sob stress oxidativo. Todos os referidos efeitos constam nos estudos pré-clínicos encontrados e analisados (Tabela A1.8).

Tabela 1.4 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo dos antiepilépticos com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquêmico.

<b>Agentes farmacológicos</b>	<b>Alvos terapêuticos</b>	<b>Mecanismos de ação</b>	<b>Efeitos observados</b>
Lacosamida	Apoptose Neuroinflamação Micróglia Angiogénese Stress oxidativo Necroptose Astrócitos Dano/morte neuronal	Regulação das proteínas antiapoptótica e pró-apoptóticas	Redução dos volumes de área isquémica Redução do stress oxidativo.
Levetiracetam		Redução de citocinas pró-inflamatórias.	Nível de morte neuronal apoptótica mais baixo
Oxcarbazepina		Aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias	Redução do nível de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ ).
Perampanel		Atenuação da ativação da micróglia	Promoção da angiogénese
Perampanel + aniracetam		Inibição da libertação de Ca <sup>2+</sup> através do bloqueio dos canais sinápticos de Ca <sup>2+</sup>	Neuroinflamação atenuada
Stiripentol + secretoma de células estaminais		Bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem	Redução do edema cerebral Preservação da função da BHE
Valproato de sódio		Modulação/ Inibição da atividade do recetor AMPA	O nível das funções cognitivas foi significativamente melhorado
Zonisamida		Inibição da ativação de caspase-3	Proteção contra isquemia e da lesão por reperfusão.
		Bloqueio do efeito de ROS	Prevenção e redução da perda neuronal

De entre os FAE estudados, destacam-se o perampanel e o levetiracetam, que demonstraram possuir proteção neuronal contra os danos cerebrais isquémicos, contribuindo para a modulação da atividade neuronal, reduzindo o edema cerebral, assim como os défices neurológicos e a morte celular neuronal. Estes dois fármacos são absorvidos através do trato gastrointestinal, proporcionando uma biodisponibilidade de 96-100%, assim como uma boa distribuição nos tecidos, incluindo o cérebro [229-231], revelando-se como futuros candidatos para neuroproteção tanto em formas de administração orais, como nasais.

É ainda de ressaltar o uso do stiripentol em combinação com células estaminais mesenquimais derivadas da medula óssea, cujos resultados evidenciaram melhorias significativas nos défices neurológicos, motores e de memória, bem como a redução nos neurónios picnóticos (com núcleos degenerados) no cérebro. Estes resultados correlacionaram-se com a redução das citocinas pró-inflamatórias, ativação microglial e marcadores apoptóticos no cérebro [232].

Em vários estudos, o ácido valpróico tem revelado efeitos neuroprotetores, os quais estão provavelmente relacionados com as suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Estes resultados sugerem a realização de estudos translacionais com foco neste fármaco, como

neuroprotetor, com potencial do uso clínico para diversas condições neurológicas [233]. Por conseguinte, de acordo com a Tabela A1.8. e as revisões sistemáticas encontradas, o uso de fármacos antiepilépticos como possíveis agentes neuroprotetores tem vindo ganhar uma especial relevância nesta área de investigação [226].

Relativamente às vias de administração, a via intranasal revela-se uma via atraente e inovadora para a administração de fármacos com função neuroprotetora, pois permite alcançar o cérebro contornando a BHE, enquanto o fármaco evita o metabolismo de primeira passagem. Desta forma, a via intranasal representa uma solução interessante para o tratamento agudo ou crónico da epilepsia, cujo mecanismo é análogo ao que ocorre em casos de AVC.

Neste contexto, a administração de FAE por via intranasal revela-se uma nova área de investigação, tendo sido demonstrado pelos sprays nasais de benzodiazepínicos que foram submetidos a ensaios clínicos para o tratamento de convulsões [234, 235], tendo, entretanto, havido aprovação do diazepam, por parte da FDA, na forma Diazepam Nasal Spray (VALTOCO®) [236]. O crescente número de trabalhos publicados neste campo permite-nos afirmar que esta via de administração pode realmente representar uma estratégia válida para tratar a síndrome epilética, podendo ser aproveitada na área de investigação de AVC. Durante a investigação efetuada no presente trabalho foram encontrados múltiplos trabalhos dedicados à entrega intranasal dos FAE no âmbito da sua aplicação comum, a epilepsia [237-247].

De uma forma geral, em vários estudos, o uso de antiepilépticos proporcionou uma redução do volume da área isquémica após o AVC, um aumento significativo da atividade motora, uma diminuição significativa da astrocitose após isquemia e o aumento da sobrevivência dos neurónios, havendo uma minimização da rutura da BHE.

#### **4.2.1.2. Estatinas**

Como já foi referido, as estatinas são universalmente reconhecidas pela sua eficácia na redução dos níveis séricos de colesterol através do seu principal mecanismo de ação de inibição da biossíntese do colesterol hepático. A redução da concentração de colesterol nos hepatócitos desencadeia o aumento da expressão de recetores hepáticos de LDL, que eliminam as LDL e os respetivos precursores da circulação [248]. Este mecanismo de ação regula positivamente os recetores hepáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumenta a depuração do colesterol LDL (c-LDL). Desta forma, as estatinas contribuem para a redução da morbilidade e mortalidade associadas à doença cardíaca coronária e à ocorrência de AVC [249-252].

Segundo Morofuji et al. [253], o efeito preventivo das estatinas nas doenças cardiovasculares e no AVC aterotrombótico está bem estabelecido, devendo-se principalmente à redução do colesterol. No entanto, as estatinas podem ter outros efeitos benéficos relativamente às doenças cerebrovasculares, os quais têm sido atribuídos ao “efeito pleiotrópico”, tendo sido comprovado através do elevado número de trabalhos de investigação realizados [191, 197, 253-255].

Assim, de acordo com as informações apresentadas na Tabela 1.5, além da redução do colesterol, os efeitos pleiotrópicos que as estatinas apresentam incluem a redução da neuroinflamação, o efeito antioxidante, a melhoria da angiogênese e do fluxo sanguíneo, a indução da migração e proliferação de células endoteliais, a regulação da função plaquetária e da cascata de coagulação. Para além destes resultados, as estatinas proporcionam também outros efeitos neuroprotetores significativos, designadamente no que concerne à proteção da BHE, à inibição de citocinas inflamatórias, ao efeito antiapoptótico e à redução do edema cerebral. As evidências pré-clínicas analisadas neste trabalho (Tabela A1.8) permitiram aferir os efeitos pleiotrópicos referidos das estatinas nas doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, apesar de não terem sido comprovados através de ensaios clínicos, sendo que no entanto continuam ser relevantes (Tabela 1.2) [253].

Tabela 1.5 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo das estatinas com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquémico.

<b>Agentes farmacológicos</b>	<b>Alvos terapêuticos</b>	<b>Mecanismos de ação</b>	<b>Efeitos observados</b>
Simvastatina Atorvastatina LipoStatin (Atorvastatina + polietilenoglicol (PEG)) Atorvastatina + rhG- CSF e SDF-1 Rosuvastatina + BMSC Fluvastatina	Apoptose neuronal Stress oxidativo Angiogénese Sinaptogénese Autofagia Neurogénese Fatores inflamatórios no cérebro	Inibição da via de NF-κB	Diminuição da apoptose neuronal Proteção de stress oxidativo Melhoria do conteúdo de água cerebral Prevenção da rutura da BHE Efeito antioxidante Redução do volume da lesão isquémica cerebral Melhoria da angiogénese e do fluxo sanguíneo Redução da neuroinflamação e do edema cerebral Indução de neurogénese Efeito modulador de autofagia Diminuição dos níveis dos citocinas inflamatórias (TNF-α e IL-1) Aumento da proteína de junção apertada (occludina)
		Aumento de expressão de Bcl-2	
		Inibição da ativação de caspase-3 e caspase-9	
		Diminuição da expressão do mRNA da Caspase-3	
		Diminuição da expressão de mRNAs de IL-1 e TNF-α	
		Indução da migração e proliferação de células endoteliais	
		Regulação da função plaquetária e da cascata de coagulação	
		Regulação do processo de fibrinólise	
		Regulação dos genes NLRP1 e NLRP3	
		Modulação do complexo mTOR e da SIRT1 dependente de NAD	
Atenuação de citotoxicidade neuronal via PI3K/Akt/mTOR			
Redução dos níveis de ROS			

De acordo com Acton et al. [254], além das propriedades neuroprotetoras há a considerar as propriedades anti-epileptogénicas das estatinas. No referido estudo, foi possível constatar que o seu uso em situações de pós-AVC pode potenciar a redução do risco de convulsões, de início precoce, e a epilepsia pós-AVC. A sua entrega por via nasal em formulações inovadoras está a ser explorada para a sua aplicação no tratamento de outras doenças neurológicas degenerativas [256].

Segundo a Tabela 1.5, as estatinas que revelam um maior impacto nos estudos selecionados, publicados nos últimos cinco anos, são a sinvastatina, a atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina, tendo sido as vias de entrega as vias oral, IV e SC, sendo mais comum a via oral.

Normalmente, a biodisponibilidade de uma substância farmacologicamente ativa no cérebro depende da lipofilia do fármaco, característica que afeta a sua capacidade de atravessar a BHE e alcançar o cérebro. Assim as estatinas podem ser classificadas em lipofílicas, como a atorvastatina, a sinvastatina, a fluvastatina e a lovastatina, e hidrofílicas, como a rosuvastatina, sendo as estatinas lipofílicas mais permeáveis à BHE.

De entre as estatinas estudadas (Tabela A1.8) destaca-se a sinvastatina, fármaco biofarmacêutico de Classe II, com efeito pleiotrópico de neuroproteção, tendo sido o fármaco mais estudado e que já passou pelos RCT, embora com resultados discutíveis na literatura [257]. A sinvastatina, devido às suas propriedades de baixa solubilidade aquosa e permeabilidade adequada, pode ser uma opção promissora para futuros desenvolvimentos em nanotecnologia para entrega intranasal [258, 259].

Uma estratégia inovadora que envolve o uso da rosuvastatina em combinação com exossomas derivados de células estaminais da medula óssea, constituindo assim uma estratégia com elevado potencial para a recuperação após um AVC [260].

Outra estratégia envolve as terapias inovadoras com uso da atorvastatina, como terapia direcionada com recurso a nanopartículas. A atorvastatina é vista como a estatina lipofílica mais eficaz para tratamento das principais doenças vasculares, sendo recomendada pelas guidelines atuais como preferencial para pacientes com AVC [251, 261, 262]. Assim, como forma de superar o efeito causado pela baixa permeabilidade da BHE na entrega de agentes neuroprotetores, foi dada uma maior ênfase, nos trabalhos de investigação, à atorvastatina, na forma de lipossomas de PEG [263].

Nos resultados do estudo de Thomas et al. [263], o qual foi baseado no tratamento de AVC com uso de lipossomas conjugados com PEG carregados com atorvastatina (Tabela A1.8), foi verificada uma eficácia significativa na redução do volume do enfarte cerebral.

O outro estudo com terapia inovadora efetuado por Wang et al. [264] (Tabela A1.8) refere que o tratamento combinado com fator estimulador de colónia de granulócitos humano recombinante

(do Inglês *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor*, rhG-CSF) e fator -1 derivado de células estromais (do Inglês *Stromal cell-derived factor-1*, SDF-1) é mais eficaz do que o tratamento com atorvastatina efetuado isoladamente, sendo que esta constatação é consistente com relatos anteriores sobre a ineficácia da administração isolada de atorvastatina no tratamento de AVC isquêmico. No entanto, no estudo de Li et al. [265], baseado num modelo *in vitro*, foi verificado que a atorvastatina contribuiu para o aumento da migração de células estaminais mesenquimais, revelando-se uma nova estratégia terapêutica para estimular a mobilização de células estaminais em direção ao tecido isquêmico, possibilitando assim uma reparação mais eficiente. Este resultado foi confirmado por Satani et al. [266], no seu estudo envolvendo um modelo *in vitro*, no qual foi possível verificar que a atorvastatina, isoladamente e em combinação com aspirina, pode promover efeito anti-inflamatório modulando o perfil de migração das células estaminais e dos monócitos. Os resultados deste estudo sugerem que as investigações com vista ao tratamento de AVC isquêmico, envolvendo o uso de células estaminais administradas por IV, devem considerar o efeito da aspirina e da atorvastatina.

Em conclusão, o potencial neuroprotetor das estatinas poderá beneficiar do desenvolvimento contínuo de sistemas de administração adequados, reduzindo assim os efeitos adversos decorrentes da distribuição inadequada destes medicamentos fora do alvo terapêutico.

#### **4.2.1.3. Progestinas**

As hormonas são substâncias biologicamente ativas produzidas pelas glândulas endócrinas ou células endócrinas que desempenham um papel importante no crescimento, desenvolvimento, metabolismo, reprodução e envelhecimento do organismo [267].

As hormonas sexuais esteroides mais conhecidas são a progesterona, o estradiol e a testosterona. No caso específico da progesterona, hormona fisiológica, esta é sintetizada principalmente pelos ovários, nas mulheres, e pelos testículos e córtex adrenal, nos homens [268]. A progesterona e os seus derivados destacam-se, dentro do grupo de fármacos das progestinas, devido aos seus benefícios multifatoriais, nomeadamente no que concerne à reparação do cérebro danificado em modelos animais através da redução da expressão de citocinas inflamatórias, dos níveis de excitotoxicidade do glutamato e do edema cerebral vasogénio e intracelular [269].

A atividade da progesterona baseia-se na sua interação com os recetores de progesterona (RP), um fator de transcrição nuclear, que atua através de elementos específicos de resposta à progesterona na área promotora dos genes alvo para regular a transcrição. Os RP foram identificados pela primeira vez pelo laboratório de McEwen, sendo encontrados tanto no cérebro adulto, como em desenvolvimento. Durante a interação progesterona-recetores é feita a regulação funcional das diferentes regiões do cérebro [270], designadamente no que concerne à plasticidade neuronal, promovendo a formação de fatores neurotróficos, reduzindo a morte celular, apoptose, a inflamação, a excitotoxicidade, o stress oxidativo e nitrativo e o edema cerebral, restaurando a

integridade da BHE, proporcionando uma melhor recuperação funcional em tarefas sensoriais, cognitivas e motoras em caso de AVC isquêmico [267, 271].

Um elevado número de estudos experimentais em animais [272] demonstrou a eficácia neuroprotetora da progesterona para distúrbios cerebrais devido à sua capacidade de atravessar facilmente a BHE, difundir-se rapidamente por todo o cérebro e exercer múltiplos efeitos benéficos ao atuar em muitos alvos moleculares e celulares. Os estudos pré-clínicos anteriores a 2018 geraram alguma esperança relativamente ao uso da progesterona como agente neuroprotetor após lesões traumáticas ou em ocorrência de AVC, embora não tenha sido ainda comprovado através de ensaios clínicos (secção 4.1. Estudos Clínicos).

Assim, na Tabela 1.6 são resumidos os principais agentes neuroprotetores do grupo das progestinas utilizados em estudos pré-clínicos de AVC isquêmico nos últimos cinco anos, destacando, de uma maneira geral, os alvos terapêuticos, os mecanismos de ação e os efeitos observados.

Tabela 1.6 – Resumo da Tabela A1.8 referente aos estudos pré-clínicos representativos de agentes farmacológicos do grupo das progestinas com efeito neuroprotetor em caso de AVC isquêmico.

<b>Agentes farmacológicos</b>	<b>Alvos terapêuticos</b>	<b>Mecanismos de ação</b>	<b>Efeitos observados</b>
Desogestrel	Stress oxidativo	Aumento dos níveis de BDNF (Fatores Neurotróficos Derivados do Cérebro, do Inglês <i>Brain-Derived Neurotrophic Factors</i> )	Diminuição do número de células apoptóticas
	Excitotoxicidade		Aumento da sobrevivência neuronal
	Neuroinflamação		
Drospirenona	Autofagia	Manutenção da BHE	Redução de excitotoxicidade
Nestorona	Astrócitos	Inibição do stress nitrosativo	Redução da morte celular
Nestorona + Células estaminais	Micrógliã		Efeito anti-inflamatório
Progesterona	Neurogênese	Regulação da ativação de subtipos de recetores NMDA e na redução do influxo de Ca <sup>2+</sup>	Redução da ativação da micrógliã
Progesterona + Estrogénio	Lesão da substância branca no cérebro	Modulação dos recetores de progesterona	Aumento da densidade de neurónios
Progesterona + cloroquina	Plasticidade neuronal		Regulação da permeabilidade da BHE
Progesterona + Noscapina	Transportadores de glutamato GLT-1 e EAAT3	Regulação da atividade dos recetores GABA <sub>A</sub>	Aumento da plasticidade cerebral
Progesterona + melatonina	Apoptose	Ativação dos RP	Redução de lesões na substância branca
Progesterona + Minociclina	Recetores neuronais de progesterona	Diminuição da densidade celular da Proteína fibrilar ácida da glia, do Inglês <i>Glial fibrillary acidic protein</i> -GFAP+	Promoção da sobrevivência de neurónios hipocampais recém-gerados
Progesterona + Trimetazidina	Oligodendrócitos	Regulação dos níveis da proteína Bcl-2 e da expressão de Bax.	Melhoria do desempenho funcional em testes de aprendizagem e memória
	Fosforilação da Hsp27		

<b>Agentes farmacológicos</b>	<b>Alvos terapêuticos</b>	<b>Mecanismos de ação</b>	<b>Efeitos observados</b>
	Transporte de recetores de progesterona do citoplasma para o núcleo.	<p>Sistemas de neurotransmissores excitatórios (recetores e transportadores de glutamato)</p> <p>Regulação dos inflamassomas após isquemia</p> <p>Redução/eliminação de ROS mitocondriais</p> <p>Aumento dos níveis de ATP, SIRT3</p> <p>Regulação dos fenótipos da micróglia M1/M2</p> <p>Bioconversão da progesterona em metabólitos neuroativos reduzidos no cérebro</p> <p>Modulação da cascata apoptótica</p> <p>Diminuição dos níveis de mieloperoxidase (MPO)</p> <p>Supressão de IL-6 e TNF-<math>\alpha</math></p>	<p>Atenuação da neurotoxicidade do glutamato</p> <p>Redução do volume do infarto cerebral</p> <p>Reposição do metabolismo mitocondrial</p> <p>Aumento do nível de metabólitos neuroativos</p> <p>Aumento da sobrevivência dos neurónios</p> <p>Aumento da atividade motora</p>

De acordo com a Tabela 1.6, as progestinas com mais relevância nos estudos selecionados, referentes aos últimos cinco anos foram o desogestrel, a drospirenona, a nestorona e a progesterona, sendo que esta última continua a destacar-se, na maior parte dos casos, em combinação com outra hormona esteroide [273-275] com células estaminais [276], ou com fármacos de outros grupos farmacológicos, nomeadamente com substâncias com propriedades sinérgicas antioxidantes como melatonina [277], minociclina [278], trimetazidina [279], noscapina [280] ou com outros mecanismos sinérgicos como a redução de autofagia e da apoptose como é o caso da combinação com a cloroquina [281].

No passado, uma das falhas da progesterona nos RCT, relativamente às propriedades neuroprotetoras, reside no facto de ter sido considerada como possuir potenciais efeitos perigosos quando administrada em doses altas [282], podendo aumentar a mortalidade relacionada ao AVC, principalmente no caso de fêmeas jovens ovariectomizadas e idosas [283]. Deste modo, uma das formas de ultrapassar esta questão residiu na realização de estudos com o uso de várias dosagens de fármaco. Assim, foi possível obter curvas dose-resposta adequadas através do uso de doses mais baixas, com efeitos significativamente favoráveis [284, 285]. Consequentemente, foi possível encontrar pontos de diferenciação a ter em consideração neste tipo de estudos, como o género e a idade dos animais utilizados.

Deste modo, o design destes estudos foi modificado, passando a incluir modelos experimentais com diferenciação de género (masculino e feminino) [284, 286, 287], devido a significativa relevância da influência do status endócrino no efeito produzido [288], assim como modelos com animais de idade mais avançada [279, 285, 287, 289], de acordo com as recomendações da STAIR [222], possibilitando assim uma modelação do AVC mais realista.

Através da Tabela 1.6 também é possível verificar que os derivados da progesterona, usados em fármacos contraceptivos, como a nesterona e outras substâncias de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> gerações, continuam a ter relevância, dada a sua maior potência e ao perfil farmacocinético mais favorável [285].

A nesterona (também conhecida como acetato de segesterona) é uma progestina sintética, isenta de atividades esteroideogénicas e GABAérgicas. É um agonista altamente seletivo relativamente aos RP, sendo 100 vezes mais potente do que a progesterona, quando administrado por via parentérica [290], o que lhe confere a elevada afinidade, mesmo em dosagens baixas, característica esta que confere a este medicamento um grande potencial de neuroprotecção, destacando-se em relação à progesterona.

Relativamente à nesterona, esta continua a ser um candidato promissor como agente neuroprotetor, pois não apresenta outras atividades esteroideogénicas e androgénicas que possam contribuir para a redução dos efeitos indesejáveis [266], assim como pelas características de neuroprotecção que possui em condições patológicas desmielinizantes [270], proporcionando um baixo índice de morte neuronal, uma elevada proliferação celular, incluindo neurogénese e oligodendrogénese, uma diminuição da inflamação e da área isquémica. Adicionalmente, já existem estudos que envolvem o uso de nesterona com células estaminais [276], como é possível constatar na Tabela 1.6, tornado esta combinação bastante promissora, proporcionando uma nova perspetiva futura.

Por outro lado, o Desogestrel e a Drospirenona [286], constituintes de contraceptivos baseados em progestinas, têm vindo a ganhar mais pertinência como candidatos a futuros agentes neuroprotetores por apresentarem propriedades favoráveis como um tempo de meia-vida mais longo, ausência de efeitos colaterais sedativos e uma maior biodisponibilidade (entre 62–76%), comparativamente à progesterona, assim como um efeito neuroprotetor significativo em ambos géneros [286].

Nos estudos selecionados (Tabela A1.8), destaca-se o facto da progestina e a nesterona terem sido administradas por via intranasal [284, 291], com resultados positivos, constituindo assim um fator diferenciador comparativamente aos estudos efetuados com agentes de outros grupos farmacológicos Figura 1.9.

### **4.3. Análise de Falha dos Estudos Pré-Clínicos. O Papel das Novas Tecnologias nas Possíveis Abordagens de Modelos de AVC.**

Como foi mencionado, os ensaios clínicos com neuroprotetores fracassados nas décadas anteriores levantou a questão de como a investigação pré-clínica deve ser melhor conduzida no futuro. Houve inúmeras iterações de um conjunto de recomendações propostas pela STAIR de terapia de AVC [160]. As recomendações iniciais da STAIR foram as seguintes [292]:

1. Estabelecer uma curva dose-resposta adequada;
2. Documentar que o fármaco atinge o órgão-alvo, o cérebro;
3. Definir a janela de tempo num modelo de AVC animal bem caracterizado;
4. Estabelecer estudos cegos reprodutíveis, fisiologicamente controlados;
5. Proporcionar resultados histológicos e funcionais avaliados à longo prazo;
6. Iniciar com estudos de roedores, considerando posteriormente espécies de maior porte com neocórtex mais complexo, dobrado em numerosas convoluções (girencefálico) [293];
7. Usar MCAO para animais de pequeno e grande porte, em primeiro lugar, seguido de modelos com reperfusão sanguínea [294].
8. Realizar estudos adicionais com agentes promissores em animais idosos e animais com comorbidades como hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia;
9. Considerar pontos finais de biomarcadores relevantes, como ressonância magnética de difusão/perfusão e marcadores séricos de lesão tecidual;
10. Realizar estudos de interação com medicamentos comumente usados.

Ao longo do presente trabalho, tem sido possível verificar nos estudos pré-clínicos que envolvem agentes neuroprotetores, ou potenciais neuroprotetores como os FAE, algumas recomendações da STAIR foram aceitas. Como ilustração podemos constatar que modelo MCAO tem maior prevalência (Figura 1.11) e que as avaliações comportamentais têm vindo a ser adotadas (Figura 1.12). Embora na Tabela A1.8 se encontrem informações sobre a variação das doses utilizadas nos diversos estudos, o que permite estabelecer uma curva dose-resposta adequada, torna-se pertinente a realização de estudos à longo prazo para conferir se os efeitos dos tratamentos ainda se encontram limitados dentro do intervalo de 2-7 dias. A avaliação dos efeitos à longo prazo, dentro de 28-30 dias, são raros, como nos casos dos estudos sobre a utilização de progesterona [287], nestorona [285] ácido valproico [295] ou atorvastatina [296].

Houve inúmeras iterações propostas através da lista de verificação simplificada da STAIR e do plano de desenvolvimento com base em recomendações que foram publicadas na literatura [221, 223], os quais ainda continuam a não ser realizados.

- O possível uso de espécies de animais de pequeno porte (roedores) e de grande porte (coelhos e primatas não humanos). O uso de várias espécies permite aos investigadores preencher a lacuna entre animais e humanos e demonstrar eficácia irrefutável.
- Testar estratégias de tratamento medindo dois resultados: (1) resposta funcional e (2) resultado histológico na fase aguda do AVC (1 a 3 dias) e a longo prazo (7 a 30 dias). Múltiplos *endpoints* são importantes e os resultados histológicos e comportamentais devem ser avaliados. Os estudos histológicos e comportamentais devem incluir estudos conduzidos pelo menos entre 2 a 3 semanas ou mais após o início do AVC, de modo a demonstrar um benefício sustentado com ênfase nos resultados comportamentais em estudos de sobrevida tardia.
- Resposta à Dose: a dose mínima efetiva e máxima tolerada devem ser definidas. Também deve ser documentado que o medicamento nestas faixas atinge o órgão-alvo.

A STAIR recomenda que os estudos pré-clínicos sejam randomizados e cegos, a eficácia deve ser estabelecida em dois ou mais laboratórios e a eficácia deve ser replicada numa segunda espécie [222].

A correlação precisa entre a idade de ratos de laboratório e os humanos ainda é um assunto alvo de debate. Vários estudos tentaram detetar estas correlações de várias formas, no entanto não proporcionaram nenhuma associação adequada com sucesso. Assim, a revisão atual tenta comparar a idade de ratos e humanos em diferentes fases de sua vida. Os resultados gerais indicam que os ratos crescem rapidamente durante a infância e tornam-se sexualmente maduros por volta da sexta semana, mas atingem a maturidade social 5-6 meses depois. Na idade adulta, cada dia do animal é aproximadamente equivalente a 34,8 dias humanos (ou seja, um mês de rato é comparável a três anos humanos). Estas diferenças implicam variações na sua anatomia, fisiologia e nos processos de desenvolvimento, que devem ser considerados na análise dos resultados ou ao selecionar a dose com base em qualquer trabalho de investigação em ratos quando a idade é um fator crucial [297].

As vias de morte celular envolvidas também podem diferir em diferentes modelos animais; no entanto, este facto é geralmente negligenciado durante o processo de desenvolvimento de medicamentos. Na realidade, pode ser uma das principais razões para a má translação clínica de fármacos terapêuticos desenvolvidos para AVC isquémico [31].

Em resumo, o desafio relacionado com a translação dos estudos pré-clínicos em animais para ensaios clínicos envolve a necessidade de definir com precisão o diagnóstico e a caracterização da doença, utilizar medidas quantitativas precisas para avaliar os resultados, selecionar os pacientes mais adequados, ajustar os parâmetros de tratamento de acordo com a patologia do paciente e otimizar os aspetos relacionados com o desenho e a execução dos estudos clínicos.

Continuar a realizar ensaios clínicos sob os mesmos padrões exigidos deixou de fazer sentido. Como forma de inovação, Stein [271], no seu estudo, sugeriu uma iniciativa baseada na aplicação

do desenho adaptativo aos ensaios clínicos. Esta metodologia poderá ser considerada para substituição do tradicional método de ensaio clínico aleatório, o qual contempla os tamanhos de amostra rigorosamente fixos e a aleatoriedade igual para os grupos em estudo. No design adaptativo, são usados normalmente modelos computacionais bayesianos, de modo a “adaptar” a atribuição de pacientes aos diversos grupos, ajustar os tamanhos das amostras à medida que os dados são obtidos e permitir modificações na dosagem e na duração dos protocolos terapêuticos, à medida que o ensaio decorre e os dados são recolhidos [271].

#### **4.4. Potencial da Via de Administração Intranasal para Entrega de Fármacos Direcionados ao Cérebro**

Embora algumas nanopartículas direcionadas ao cérebro carregadas com estatinas tenham sido propostas por alguns autores, Clementino et al. [259] sugerem a administração de nanopartículas por via nasal para fornecimento de estatinas ao cérebro. Neste estudo, as nanopartículas foram projetadas para otimizar a carga de uma droga lipofílica como a sinvastatina e fornecer vários recursos úteis para a administração nasal, como a estabilidade física e química, a biocompatibilidade, a mucoadesão e a libertação rápida do fármaco. Além disso, as nanopartículas parecem ser propensas a um processo de biodegradação muco-específico que representa uma estratégia inovadora de cavalo de Tróia capaz de aumentar a permeação da substância encapsulada [257, 259].

Neste âmbito, Liu et al. [238] formularam nanopartículas de carboximetil quitosano como transportador para administrar carbamazepina (CBZ) por via intranasal com o objetivo de contornar a BHE, aumentando assim a concentração do medicamento no cérebro e a eficácia do tratamento. A administração de CBZ através deste método, comprovou que a CBZ foi preferencialmente entregue ao cérebro por via intranasal. Os resultados demonstraram que é possível preparar uma formulação nasal de CBZ que resulta numa rápida e significativa absorção, com potencial para aplicação clínica em situações agudas. O resultado é promissor, embora a entrega de CBZ por via intranasal seja limitada pelo volume/quantidade de medicamento administrado [238].

Muitos antiepilépticos são fármacos potentes, mas infelizmente estas substâncias são frequentemente associadas a efeitos colaterais indesejados. Assim, a administração de CBZ por via nasal, proporciona a redução da dose a administrar, assim como dos efeitos colaterais. Desta forma, a via intranasal revela-se uma via útil para a administração de antiepilépticos, os quais normalmente não atravessam a BHE em quantidades suficientes [298].

Comparativamente com as formulações de medicamentos orais e intravenosos convencionais, a formulação de medicamentos intranasais pode proporcionar uma entrega mais direta de medicamentos ao cérebro, conduzindo a uma maior eficácia do tratamento [299].

O uso de surfactantes e/ou intensificadores de permeação representa uma estratégia de formulação comum para a administração de fármacos via intranasal. Os nanossistemas lipídicos e poliméricos inovadores de libertação de fármacos podem ser utilizados para promover perfis de libertação controlada e aumentar a janela terapêutica, possibilitando o tratamento de pacientes com terapias emergentes [234, 300]. Outro exemplo são as microemulsões, que têm vindo a ser cada vez mais usadas devido as suas propriedades como a libertação favorável de fármacos, a facilidade de preparação e a sua estabilidade física. As microemulsões contribuem para a melhoria da solubilidade e da eficácia do medicamento, reduzindo os efeitos colaterais [301].

#### **4.5. Outros Agentes com Potencial para Neuroproteção**

Novas intervenções focadas nas etapas-chave na cascata de lesão de reperfusão-esquemia, como os inibidores de NOX têm vindo a ser exploradas. Assim, fármacos como a rosiglitazona, a pioglitazona, a metformina, as sulfonilureias, a minociclina, o fingolimod e o fumarato de dimetilo, assim como a aplicação de novas abordagens, como o pré-condicionamento isquémico remoto, que envolve um fenómeno através do qual um ou mais ciclos de um curto período de isquemia subletal num órgão ou tecido protege outro órgão de uma isquemia subsequente, integrando assim o grupo de potenciais intervenções para o tratamento do AVC. Entre estes métodos, o uso da minociclina e o pré-condicionamento isquémico são especialmente promissores [302]. Por outro lado, as neuroproteínas têm vindo a demonstrar um potencial significativo no alívio dos sintomas do AVC [303].

De acordo com Puig-Bosch et al. [304], é possível verificar a emergência de alguns trabalhos de investigação, em 2023, nomeadamente trabalhos envolvendo neuroesteróides e benzodiazepinas, revelando-se candidatos promissores para recuperação pós-isquémica exercendo neuroproteção.

A capacidade de diferenciação das células estaminais contribui para a recuperação das células destruídas após o AVC. Além disso, estas células secretam fatores neurotróficos e fornecem agentes anti-inflamatórios após o AVC, tornando-as uma ótima terapia inovadora para AVC [305, 306]. Na maioria dos casos, os resultados de vários estudos pré-clínicos com células estaminais têm sido encorajadores, conseguindo trazer melhorias neurofuncionais. Os mecanismos pelos quais diferentes tipos de célula estaminais induzem melhorias ainda estão sob investigação. No entanto, a substituição celular, os efeitos secundários, a influência neurotrófica, as modulações imunes e inflamatórias encontram-se entre os mecanismos sugeridos. Ao nível clínico, na maioria dos ensaios clínicos foram usadas células estaminais mesenquimais ou células estaminais neurais (sejam do tipo selvagem, geneticamente modificadas para expressar certos genes neurotróficos) ou pré-condicionadas com a intenção de promover a sobrevivência e diferenciação celular após o transplante) enxertadas em uma região isquémica do cérebro.

As células autólogas (principalmente células estaminais mesenquimais derivadas da medula óssea) são usadas na maioria dos ensaios clínicos em decurso, embora haja uma tendência atual que favorece o uso de células estaminais mesenquimais alogénicas “prontas no mercado” como

forma de superar o longo período necessário para obter um número suficiente de células para transplante. A maioria dos ensaios clínicos atuais visa medir a segurança e a viabilidade da administração intravascular e/ou intracraniana de células estaminais humanas adultas autólogas/alógenas em pacientes com AVC crônico e determinar a dose máxima tolerável.

Relativamente à entrega de fármacos ao cérebro, o método de transporte tornou-se um dos focos de investigação, uma vez que pode auxiliar o fármaco a atravessar a BHE e libertar a substância efetivamente no local pretendido. Entre os vários métodos de transporte, os vetores endógenos tornaram-se um dos vetores mais valiosos no futuro devido às suas funções especiais de escape imune e direcionamento. A baixa estabilidade dos lipossomas, a potencial toxicidade das partículas inorgânicas e o complexo processo dos polímeros podem ser a direção de estudos futuros. Embora um grande número de estudos tenha provado o papel e a eficácia de vários transportadores de fármacos, a depuração dos transportadores e os possíveis efeitos colaterais ainda são desconhecidos. Além disso, tendo em vista a complexidade do AVC isquémico, os sistemas de entrega nano também devem ter em consideração a proteção abrangente do sistema nervoso.

Existem alguns materiais bioativos não amplamente utilizados para o tratamento do AVC isquémico. O ácido betulínico (AB) é um antioxidante natural com atividades antivirais, antidiabéticas, hipolipidémicas e anti-inflamatórias. Após a injeção intravenosa, pode efetivamente penetrar no cérebro como um antioxidante e reduzir significativamente a área afetada pela isquemia. A betulona amina (BAM), transformada quimicamente a partir do BA, foi usada para o desenvolvimento de nanopartículas que preferencialmente libertam os fármacos no tecido isquémico ácido [307].

## **5. Conclusão e Perspetivas Futuras**

Apesar do progresso considerável feito na compreensão da fisiopatologia do AVC e dos mecanismos subjacentes que conduzem à sua ocorrência, atualmente, a terapia de AVC concentra-se essencialmente na restauração do fluxo sanguíneo para o cérebro e no tratamento de danos neurológicos induzidos pelo AVC [36].

Entre as estatinas estudadas nos últimos cinco anos, a sinvastatina, a atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina foram as que mais se destacaram, sendo a sinvastatina a molécula mais amplamente pesquisada e considerada uma opção promissora para desenvolvimento futuro. No que concerne à via de administração, a via oral tendo sido a mais comum neste grupo.

A progesterona e os seus derivados destacam-se, dentro do grupo de fármacos das progestinas, devido aos seus benefícios multifatoriais, nomeadamente no que concerne à reparação do cérebro em modelos animais através da redução da expressão de citocinas inflamatórias, dos níveis de excitotoxicidade do glutamato e do edema cerebral vasogénio e intracelular. A nestorona, em particular, é notável devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e às suas

propriedades de neuroproteção em condições como desmielinização patológica, morte neuronal e processos inflamatórios. Diversos estudos têm investigado o seu potencial em patologias como AVC e lesões cerebrais traumáticas, tornando-a uma promissora candidata para a neuroproteção. A administração da progesterona feita em combinação com outros fármacos, como por exemplo progesterona e melatonina, entre outras, revela-se uma estratégia neuroprotetora direcionada para várias etapas da cascata isquêmica. Relativamente à via de administração, a IP é amplamente usada nos ensaios pré-clínicos neste grupo.

Os medicamentos antiepilépticos são usados para prevenir convulsões, inclusive em casos de epilepsia adquirida devido a AVC ou traumatismo cranioencefálico. Além desta função, estes fármacos mostraram potencial neuroprotetor através mediante vários mecanismos que permitem a inibição da excitotoxicidade, prevenção da apoptose neuronal e a redução dos efeitos das ROS. O perampanel e o levetiracetam têm sido foco de atenção devido às suas propriedades favoráveis na proteção contra danos cerebrais isquêmicos. O ácido valpróico também demonstrou efeitos neuroprotetores devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sugerindo o seu potencial uso clínico. A administração IP tem sido a via principal para estes medicamentos, mas a administração intranasal, como demonstrada pelos sprays nasais de benzodiazepínicos em ensaios clínicos para o tratamento de convulsões, é uma área de investigação emergente.

Nos três grupos farmacológicos, com o intuito de ampliar os efeitos terapêuticos, foram verificadas abordagens baseadas na administração combinada de dois fármacos em simultâneo, tendo sido verificados efeitos mais significativos, tanto na prevenção do progresso dos danos inerentes à ocorrência do AVC, como em relação à respetiva recuperação.

Novas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas em estudos envolvendo os três grupos de fármacos em estudo. Estas abordagens são baseadas no uso de células estaminais em conjunto com alguns fármacos destes grupos, cujos resultados se mostraram promissoras quanto à promoção da remodelação neurítica e recuperação funcional pós-AVC.

Relativamente às principais razões possíveis para as falhas, de acordo com Schumacher et al. [211], além da elevada dose de progesterona administrada por IV seguida de interrupção abrupta do tratamento, outras razões prendem-se com heterogeneidade e complexidade da doença, a falta de marcadores precisos e sensíveis para a inclusão, estratificação de pacientes com lesão cerebral traumática e sensíveis para avaliação de desfechos neurológicos, o uso de doses possivelmente muito elevadas em testes em humanos, em vez de um cálculo de dose traduzido de estudos em animais para humanos, o que conduz à falta de reprodutibilidade dos ensaios efetuados.

Assim, a falta de sucesso nos ensaios clínicos tem conduzido à uma otimização significativa dos modelos animais, do design dos estudos orientados como foco na utilização de novas tecnologias na investigação de AVC. Neste âmbito, foram propostas várias recomendações pela STAIR, de forma a proporcionar a melhoria da qualidade metodológica e processual dos trabalhos de investigação [206]. As recomendações que mais se destacam diz respeito à validação do alvo

molecular do AVC isquémico, a seleção adequada dos animais para estudo e dos métodos mais adequados, com a realização de avaliações comportamentais nos modelos *in vivo*.

Em última análise, não se trata apenas do que se perde na translação de estudos pré-clínicos em animais para ensaios clínicos. Trata-se de ter definições precisas sobre a melhor forma de diagnosticar e caracterizar a doença, implementar medidas precisas e quantitativas em relação aos resultados, inclusivamente fazer a seleção dos pacientes de forma mais adequada, adaptar os parâmetros de tratamento para atender à condição do paciente e ter em consideração diversas questões, como o desenho e execução do ensaio.

De modo a mudar o paradigma relacionado com realização de ensaios clínicos torna-se pertinente a inclusão de iniciativas inovadoras, como a aplicação de um design adaptativo aos ensaios clínicos, uma metodologia considerada para substituir os ensaios clínicos de investigação tradicionais.

Assim, em muitas frentes, os investigadores clínicos terão de liderar a pressão para o desenvolvimento de novos paradigmas de ensaios, sendo imprescindível a colaboração com outros cientistas e pré-clínicos que necessitam de fazer estudos que façam mais sentido, de modo a proporcionar novos medicamentos e técnicas para aplicação clínica [271].

## Bibliografia

1. Wafa, H.A., et al., *Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years*. *Stroke*, 2020. **51**(8): p. 2418-2427.
2. INE, *Causas de Morte no ano de 2018*. 2020, Instituto Nacional de Estatística, I.P.: Lisboa.
3. Crow, E.L., *Cerebrovascular Accident*, in *Pediatric Clinical Advisor (Second Edition)*, L.C. Garfunkel, J.M. Kaczorowski, and C. Christy, Editors. 2007, Mosby: Philadelphia. p. 105-106.
4. Walls, R., et al., *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* 10th Edition. 10th ed. 2022: Elsevier.
5. Go, S., *Stroke Syndromes*, in *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e*, J.E. Tintinalli, et al., Editors. 2020, McGraw-Hill Education: New York, NY.
6. Zheng, X., et al., *Treating Cerebral Ischemia: Novel Therapeutic Strategies from Experimental Stroke Research*, in *Cerebral Ischemia*, R. Pluta, Editor. 2021, Exon Publications: Brisbane (AU).
7. Chen, Y., et al., *Neurovascular Network as Future Therapeutic Targets*, in *Cerebral Venous System in Acute and Chronic Brain Injuries*, M. Lou, et al., Editors. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 1-47.
8. Roth, J.M., *Recombinant Tissue Plasminogen Activator for the Treatment of Acute Ischemic Stroke*. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2011. **24**(3): p. 257-9.
9. Stankowski, J.N. and R. Gupta, *Therapeutic Targets for Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: lost in translation?* *Antioxid Redox Signal*, 2011. **14**(10): p. 1841-51.
10. Haupt, M., et al., *Quest for Quality in Translational Stroke Research—A New Dawn for Neuroprotection?* *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. **23**(10): p. 5381.
11. Bach, A., *Targeting Oxidative Stress in Stroke*, in *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease*, P.A. Lapchak and J.H. Zhang, Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 203-250.
12. Meloni, B.P., *Pathophysiology and Neuroprotective Strategies in Hypoxic-Ischemic Brain Injury and Stroke*. *Brain Sci*, 2017. **7**(8).
13. Wang, F., et al., *Excitatory Synaptic Transmission in Ischemic Stroke: A New Outlet for Classical Neuroprotective Strategies*. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(16).
14. Chao, N. and S.T. Li, *Synaptic and Extrasynaptic Glutamate Signaling in Ischemic Stroke*. *Curr Med Chem*, 2014. **21**(18): p. 2043-64.
15. Cengiz, P., et al., *Sustained Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Activation Promotes Gliotransmitter Release from Reactive Hippocampal Astrocytes Following Oxygen-Glucose Deprivation*. *PLoS One*, 2014. **9**(1): p. e84294.
16. Yu, S.P., et al., *NMDA Receptor-Mediated K<sup>+</sup> Efflux and Neuronal Apoptosis*. *Science*, 1999. **284**(5412): p. 336-9.
17. Bernardo-Castro, S., et al., *Therapeutic Nanoparticles for the Different Phases of Ischemic Stroke*. *Life*, 2021. **11**(6): p. 482.
18. Fricker, M., et al., *Neuronal Cell Death*. *Physiol Rev*, 2018. **98**(2): p. 813-880.

19. Uchida, Y., et al., *Penumbra Detection with Oxygen Extraction Fraction Using Magnetic Susceptibility in Patients with Acute Ischemic Stroke*. *Frontiers in Neurology*, 2022. **13**.
20. Heiss, W.-D., *Ischemic Penumbra: Evidence from Functional Imaging in Man*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2000. **20**(9): p. 1276-1293.
21. Sekerdag, E., I. Solaroglu, and Y. Gursoy-Ozdemir, *Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options*. *Curr Neuropharmacol*, 2018. **16**(9): p. 1396-1415.
22. Bouchard, A. *Stroke: What You Need to Know*. 2019 [19/04/2023]; Available from: <https://myheart.net/articles/stroke-what-you-need-to-know/>.
23. Girnar, G.A. and H.S. Mahajan, *Cerebral Ischemic Stroke and Different Approaches for Treatment of Stroke*. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021. **7**(1): p. 134.
24. Ginsberg, M.D., *The New Language of Cerebral Ischemia*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997. **18**(8): p. 1435-45.
25. Lee, H.Y., et al., *Very early environmental enrichment protects against apoptosis and improves functional recovery from hypoxic–ischemic brain injury*. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023. **15**.
26. Lee, J.M., et al., *Brain tissue responses to ischemia*. *J Clin Invest*, 2000. **106**(6): p. 723-31.
27. Jayaraj, R.L., et al., *Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke*. *Journal of Neuroinflammation*, 2019. **16**(1): p. 142.
28. Kim, J.Y., et al., *Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells*. *Exp Neurobiol*, 2016. **25**(5): p. 241-251.
29. Barreto, G., et al., *Astrocytes: targets for neuroprotection in stroke*. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2011. **11**(2): p. 164-73.
30. *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease*. Springer Series in Translational Stroke Research, ed. J.H.Z. Paul A. Lapchak. 2017, Cham: Springer.
31. Tuo, Q.Z., S.T. Zhang, and P. Lei, *Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications*. *Med Res Rev*, 2022. **42**(1): p. 259-305.
32. Mao, R., et al., *Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke*. *Neuroscience Bulletin*, 2022. **38**(10): p. 1229-1247.
33. Leker, R.R. and M.Y. Neufeld, *Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2003. **42**(3): p. 187-203.
34. Chavda, V., et al., *Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer*. *Brain Disorders*, 2022. **5**: p. 100029.
35. Olney, J.W., *Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate*. *Science*, 1969. **164**(3880): p. 719-21.
36. Kuriakose, D. and Z. Xiao, *Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(20).
37. Jain, K.K., *The Handbook of Neuroprotection*. 2nd ed. ed. Springer Protocols Handbooks. 2019, New York: Humana Press. XXI, 857.

38. Lai, T.W., S. Zhang, and Y.T. Wang, *Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection*. Prog Neurobiol, 2014. **115**: p. 157-88.
39. Song, M. and S.P. Yu, *Ionic regulation of cell volume changes and cell death after ischemic stroke*. Transl Stroke Res, 2014. **5**(1): p. 17-27.
40. Arundine, M. and M. Tymianski, *Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity*. Cell Calcium, 2003. **34**(4-5): p. 325-37.
41. Szydłowska, K. and M. Tymianski, *Calcium, ischemia and excitotoxicity*. Cell Calcium, 2010. **47**(2): p. 122-9.
42. Ray, P.D., B.-W. Huang, and Y. Tsuji, *Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling*. Cellular Signalling, 2012. **24**(5): p. 981-990.
43. Kalogeris, T., Y. Bao, and R.J. Korthuis, *Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning*. Redox Biol, 2014. **2**: p. 702-14.
44. Kowalczyk, P., et al., *Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(24).
45. Allen, C.L. and U. Bayraktutan, *Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke*. Int J Stroke, 2009. **4**(6): p. 461-70.
46. Chen, H., et al., *Oxidative Stress in Ischemic Brain Damage: Mechanisms of Cell Death and Potential Molecular Targets for Neuroprotection*. Antioxidants & Redox Signaling, 2011. **14**(8): p. 1505-1517.
47. Lian, L., et al., *Neuroinflammation in Ischemic Stroke: Focus on MicroRNA-mediated Polarization of Microglia*. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2021. **13**.
48. Qin, J., et al., *Microglia activation in central nervous system disorders: A review of recent mechanistic investigations and development efforts*. Frontiers in Neurology, 2023. **14**.
49. Maida, C.D., et al., *Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(18).
50. Heydari, E., et al., *The role of non-coding RNAs in neuroprotection and angiogenesis following ischemic stroke*. Metabolic Brain Disease, 2020. **35**(1): p. 31-43.
51. Lopez-Ramirez, M.A., et al., *Regulation of brain endothelial barrier function by microRNAs in health and neuroinflammation*. The FASEB Journal, 2016. **30**(8): p. 2662-2672.
52. Jiang, X., et al., *Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke*. Progress in Neurobiology, 2018. **163-164**: p. 144-171.
53. Zhang, W., et al., *The blood brain barrier in cerebral ischemic injury – Disruption and repair*. Brain Hemorrhages, 2020. **1**(1): p. 34-53.
54. Krueger, M., et al., *Blood–Brain Barrier Breakdown Involves Four Distinct Stages of Vascular Damage in Various Models of Experimental Focal Cerebral Ischemia*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015. **35**(2): p. 292-303.
55. Balkaya, M., et al., *CD36 deficiency reduces chronic BBB dysfunction and scar formation and improves activity, hedonic and memory deficits in ischemic stroke*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2021. **41**(3): p. 486-501.
56. Avsenik, J., S. Bisdas, and K.S. Popovic, *Blood-brain barrier permeability imaging using perfusion computed tomography*. Radiology and Oncology, 2015. **49**(2): p. 107-114.

57. Claassen, J.A.H.R., et al., *Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation*. *Physiological Reviews*, 2021. **101**(4): p. 1487-1559.
58. Wong, A., et al., *The blood-brain barrier: an engineering perspective*. *Frontiers in Neuroengineering*, 2013. **6**.
59. Yang, Y. and G.A. Rosenberg, *Blood–Brain Barrier Breakdown in Acute and Chronic Cerebrovascular Disease*. *Stroke*, 2011. **42**(11): p. 3323-3328.
60. Carmichael, S.T., *The 3 Rs of Stroke Biology: Radial, Relayed, and Regenerative*. *Neurotherapeutics*, 2016. **13**(2): p. 348-359.
61. Rosenberg, G.A., E.Y. Estrada, and J.E. Dencoff, *Matrix Metalloproteinases and TIMPs Are Associated with Blood-Brain Barrier Opening After Reperfusion in Rat Brain*. *Stroke*, 1998. **29**(10): p. 2189-2195.
62. Huang, Z.G., et al., *Biphasic Opening of the Blood-Brain Barrier Following Transient Focal Ischemia: Effects of Hypothermia*. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1999. **26**(4): p. 298-304.
63. Pillai, D.R., et al., *Cerebral ischemia-reperfusion injury in rats--a 3 T MRI study on biphasic blood-brain barrier opening and the dynamics of edema formation*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009. **29**(11): p. 1846-55.
64. Liu, P., et al., *Time-course investigation of blood–brain barrier permeability and tight junction protein changes in a rat model of permanent focal ischemia*. *The Journal of Physiological Sciences*, 2018. **68**(2): p. 121-127.
65. Lin, C.-Y., et al., *Dynamic Changes in Vascular Permeability, Cerebral Blood Volume, Vascular Density, and Size after Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats: Evaluation with Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2008. **28**(8): p. 1491-1501.
66. Strbian, D., et al., *The blood–brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia*. *Neuroscience*, 2008. **153**(1): p. 175-181.
67. Durukan, A., et al., *Post-ischemic blood–brain barrier leakage in rats: One-week follow-up by MRI*. *Brain Research*, 2009. **1280**: p. 158-165.
68. Merali, Z., et al., *Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke*. *PLOS ONE*, 2017. **12**(2): p. e0171558.
69. Kim, T., et al., *Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute reperfusion therapy*. *Neurological Sciences*, 2018. **39**(9): p. 1579-1584.
70. Abdullahi, W., D. Tripathi, and P.T. Ronaldson, *Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection*. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2018. **315**(3): p. C343-C356.
71. Sandoval, K.E. and K.A. Witt, *Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke*. *Neurobiology of Disease*, 2008. **32**(2): p. 200-219.
72. Jickling, G.C., et al., *Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke in Animals and Humans*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2014. **34**(2): p. 185-199.

73. Abo-Ramadan, U., et al., *Post-ischemic leakiness of the blood–brain barrier: A quantitative and systematic assessment by Patlak plots*. *Experimental Neurology*, 2009. **219**(1): p. 328-333.
74. Villringer, K., et al., *DCE-MRI blood–brain barrier assessment in acute ischemic stroke*. *Neurology*, 2017. **88**(5): p. 433-440.
75. Khatri, R., et al., *Blood–brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke*. *Neurology*, 2012. **79**(13 Supplement 1): p. S52-S57.
76. L., L., W. X., and Y. Z., *Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies*. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, 2016. **5**(4).
77. L., L., W. X., and Y. Z., *Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies*. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, 2016. **5**(4).
78. Alexandrov, A.V., et al., *Ischemic Stunning of the Brain*. *Stroke*, 2004. **35**(2): p. 449-452.
79. Maytin, M. and W. S. Colucci, *Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling*. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2002. **9**(3): p. 319-327.
80. Yemisci, M., et al., *Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery*. *Nat Med*, 2009. **15**(9): p. 1031-7.
81. Dalkara, T., Y. Gursoy-Ozdemir, and M. Yemisci, *Brain microvascular pericytes in health and disease*. *Acta Neuropathologica*, 2011. **122**(1): p. 1-9.
82. Chen, J., et al., *Induction of caspase-3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia*. *J Neurosci*, 1998. **18**(13): p. 4914-28.
83. Choi, D.W., *Ischemia-induced neuronal apoptosis*. *Curr Opin Neurobiol*, 1996. **6**(5): p. 667-72.
84. Hou, S.T. and J.P. MacManus, *Molecular mechanisms of cerebral ischemia-induced neuronal death*. *Int Rev Cytol*, 2002. **221**: p. 93-148.
85. Chopp, M., Y. Li, and N. Jiang, *Increase in apoptosis and concomitant reduction of ischemic lesion volume and evidence for synaptogenesis after transient focal cerebral ischemia in rat treated with staurosporine*. *Brain Res*, 1999. **828**(1-2): p. 197-201.
86. Macleod, M.R., et al., *Mineralocorticoid receptor expression and increased survival following neuronal injury*. *European Journal of Neuroscience*, 2003. **17**(8): p. 1549-1555.
87. Li, W., et al., *Increased expression of apoptosis-linked gene 2 (ALG2) in the rat brain after temporary focal cerebral ischemia*. *Neuroscience*, 2000. **96**(1): p. 161-168.
88. Linnik, M.D., et al., *Apoptotic DNA fragmentation in the rat cerebral cortex induced by permanent middle cerebral artery occlusion*. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995. **32**(1): p. 116-24.
89. Becker, A.J., et al., *Differential regulation of apoptosis-related genes in resistant and vulnerable subfields of the rat epileptic hippocampus*. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999. **67**(1): p. 172-6.
90. Henshall, D.C., J. Chen, and R.P. Simon, *Involvement of caspase-3-like protease in the mechanism of cell death following focally evoked limbic seizures*. *J Neurochem*, 2000. **74**(3): p. 1215-23.

91. Prehn, J.H., et al., *Regulation of neuronal Bcl2 protein expression and calcium homeostasis by transforming growth factor type beta confers wide-ranging protection on rat hippocampal neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(26): p. 12599-603.
92. Broughton, B.R.S., D.C. Reutens, and C.G. Sobey, *Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia*. Stroke, 2009. **40**(5): p. e331-e339.
93. Uzdensky, A.B., *Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins*. Apoptosis, 2019. **24**(9): p. 687-702.
94. Tian, Y.S., et al., *Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways*. Journal of Neurosurgery JNS, 2019. **130**(3): p. 977-988.
95. Mengie Ayele, T., et al., *Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review*. J Inflamm Res, 2022. **15**: p. 1349-1364.
96. Shehadah, A., et al., *Efficacy of Single and Multiple Injections of Human Umbilical Tissue-Derived Cells following Experimental Stroke in Rats*. PLOS ONE, 2013. **8**(1): p. e54083.
97. Bonfoco, E., et al., *Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(16): p. 7162-6.
98. Clemens, J.A., et al., *Global cerebral ischemia activates nuclear factor-kappa B prior to evidence of DNA fragmentation*. Brain Res Mol Brain Res, 1997. **48**(2): p. 187-96.
99. Matsushita, K., et al., *Alterations of Bcl-2 family proteins precede cytoskeletal proteolysis in the penumbra, but not in infarct centres following focal cerebral ischemia in mice*. Neuroscience, 1998. **83**(2): p. 439-48.
100. Shinoura, N., et al., *Adenovirus-mediated transfer of Bcl-X(L) protects neuronal cells from Bax-induced apoptosis*. Exp Cell Res, 2000. **254**(2): p. 221-31.
101. Repici, M., J. Mariani, and T. Borsello, *Neuronal Death and Neuroprotection: A Review*, in *Neuroprotection Methods and Protocols*, T. Borsello, Editor. 2007, Humana Press: Totowa, NJ. p. 1-14.
102. Hu, C.-A.A., et al., *Apoptosis and Autophagy: The Yin–Yang of Homeostasis in Cell Death in Cancer*, in *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*, M.A. Hayat, Editor. 2015, Academic Press: Amsterdam. p. 161-181.
103. Lu, Q., et al., *Increased p38 mitogen-activated protein kinase signaling is involved in the oxidative stress associated with oxygen and glucose deprivation in neonatal hippocampal slice cultures*. European Journal of Neuroscience, 2011. **34**(7): p. 1093-1101.
104. Guégan, C. and B. Sola, *Early and sequential recruitment of apoptotic effectors after focal permanent ischemia in mice*. Brain Res, 2000. **856**(1-2): p. 93-100.
105. Schulz, J.B., M. Weller, and M.A. Moskowitz, *Caspases as treatment targets in stroke and neurodegenerative diseases*. Ann Neurol, 1999. **45**(4): p. 421-9.
106. Velier, J.J., et al., *Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat*. J Neurosci, 1999. **19**(14): p. 5932-41.

107. Shi, Y., *Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis*. Molecular Cell, 2002. **9**(3): p. 459-470.
108. Rao, R.V., et al., *Coupling Endoplasmic Reticulum Stress to the Cell Death Program*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(36): p. 33869-33874.
109. Krajewski, S., et al., *Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(10): p. 5752-5757.
110. Namura, S., et al., *Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia*. J Neurosci, 1998. **18**(10): p. 3659-68.
111. Ouyang, Y.B., et al., *Survival- and death-promoting events after transient cerebral ischemia: phosphorylation of Akt, release of cytochrome C and Activation of caspase-like proteases*. J Cereb Blood Flow Metab, 1999. **19**(10): p. 1126-35.
112. Snider, B.J., F.J. Gottron, and D.W. Choi, *Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **893**: p. 243-53.
113. Leist, M. and M. Jäätelä, *Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001. **2**(8): p. 589-598.
114. Stout, A.K., et al., *Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake*. Nature Neuroscience, 1998. **1**(5): p. 366-373.
115. Syntichaki, P., et al., *Specific aspartyl and calpain proteases are required for neurodegeneration in C. elegans*. Nature, 2002. **419**(6910): p. 939-944.
116. Yuan, J., M. Lipinski, and A. Degterev, *Diversity in the mechanisms of neuronal cell death*. Neuron, 2003. **40**(2): p. 401-13.
117. de Murcia, G., et al., *Structure and function of poly(ADP-ribose) polymerase*. Mol Cell Biochem, 1994. **138**(1-2): p. 15-24.
118. Levine, B. and D.J. Klionsky, *Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy*. Dev Cell, 2004. **6**(4): p. 463-77.
119. Baehrecke, E.H., *Autophagic programmed cell death in Drosophila*. Cell Death & Differentiation, 2003. **10**(9): p. 940-945.
120. Gozuacik, D. and A. Kimchi, *Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism*. Oncogene, 2004. **23**(16): p. 2891-906.
121. Clarke, P.G., *Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms*. Anat Embryol (Berl), 1990. **181**(3): p. 195-213.
122. Cuervo, A.M., *Autophagy: many paths to the same end*. Mol Cell Biochem, 2004. **263**(1-2): p. 55-72.
123. Kabeya, Y., et al., *LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing*. Embo j, 2000. **19**(21): p. 5720-8.
124. Levine, B., *Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense*. Cell, 2005. **120**(2): p. 159-62.
125. Komatsu, M., et al., *Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice*. Nature, 2006. **441**(7095): p. 880-4.

126. Hara, T., et al., *Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice*. Nature, 2006. **441**(7095): p. 885-9.
127. Levin, L.A. and P. Peeples, *History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma*. Am J Manag Care, 2008. **14**(1 Suppl): p. S11-4.
128. Gruenbaum, S.E., et al., *Pharmacologic Neuroprotection for Functional Outcomes After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Clinical Literature*. CNS Drugs, 2016. **30**(9): p. 791-806.
129. Shuaib, A., et al., *NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 562-71.
130. Liu, Z. and M. Chopp, *Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke*. Prog Neurobiol, 2016. **144**: p. 103-20.
131. Bai, J. and P.D. Lyden, *Revisiting Cerebral Postischemic Reperfusion Injury: New Insights in Understanding Reperfusion Failure, Hemorrhage, and Edema*. International Journal of Stroke, 2015. **10**(2): p. 143-152.
132. Jung, J.E., et al., *Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection*. Mol Neurobiol, 2010. **41**(2-3): p. 172-9.
133. Wang, Q., X.N. Tang, and M.A. Yenari, *The inflammatory response in stroke*. J Neuroimmunol, 2007. **184**(1-2): p. 53-68.
134. Bernardo-Castro, S., et al., *Pathophysiology of Blood–Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery*. Frontiers in Neurology, 2020. **11**.
135. Fisher, M. and S.I. Savitz, *Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke – renewed hope in the reperfusion era*. Nature Reviews Neurology, 2022. **18**(4): p. 193-202.
136. Griffin, J.H., et al., *Activated protein C promotes neuroprotection: mechanisms and translation to the clinic*. Thromb Res, 2016. **141 Suppl 2**(Suppl 2): p. S62-4.
137. Cui, H., et al., *PDZ protein interactions underlying NMDA receptor-mediated excitotoxicity and neuroprotection by PSD-95 inhibitors*. J Neurosci, 2007. **27**(37): p. 9901-15.
138. Lapchak, P.A., *Emerging Therapies: Pleiotropic Multi-target Drugs to Treat Stroke Victims*. Transl Stroke Res, 2011. **2**(2): p. 129-35.
139. Paul, S. and E. Candelario-Jalil, *Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies*. Exp Neurol, 2021. **335**: p. 113518.
140. Lyden, P., et al., *Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2)*. Stroke, 2016. **47**(12): p. 2888-2895.
141. Yu, H., et al., *The "Dialogue" Between Central and Peripheral Immunity After Ischemic Stroke: Focus on Spleen*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 792522.
142. Manik, M., et al., *Preclinical acute ischemic stroke modeling*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2012. **4**(4): p. 307.

143. Au - Labat-gest, V. and S. Au - Tomasi, *Photothrombotic Ischemia: A Minimally Invasive and Reproducible Photochemical Cortical Lesion Model for Mouse Stroke Studies*. JoVE, 2013(76): p. e50370.
144. Perel, P., et al., *Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review*. Bmj, 2007. **334**(7586): p. 197.
145. Hossmann, K.A., *Pathophysiological basis of translational stroke research*. Folia Neuropathol, 2009. **47**(3): p. 213-27.
146. Sicard, K.M. and M. Fisher, *Animal models of focal brain ischemia*. Exp Transl Stroke Med, 2009. **1**: p. 7.
147. Sommer, C.J., *Ischemic stroke: experimental models and reality*. Acta Neuropathologica, 2017. **133**(2): p. 245-261.
148. Barthels, D. and H. Das, *Current advances in ischemic stroke research and therapies*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2020. **1866**(4): p. 165260.
149. Fluri, F., M.K. Schuhmann, and C. Kleinschnitz, *Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research*. Drug Design, Development and Therapy, 2015. **9**: p. 3445-3454.
150. Bacigaluppi, M., G. Comi, and D.M. Hermann, *Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia*. Open Neurol J, 2010. **4**: p. 34-8.
151. Huang, L., et al., *Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury*. Stem Cell Research & Therapy, 2014. **5**(6): p. 129.
152. Knowland, D., et al., *Stepwise Recruitment of Transcellular and Paracellular Pathways Underlies Blood-Brain Barrier Breakdown in Stroke*. Neuron, 2014. **82**(3): p. 603-617.
153. Lee, J.-K., et al., *Photochemically induced cerebral ischemia in a mouse model*. Surgical Neurology, 2007. **67**(6): p. 620-625.
154. Dietrich, W.D., et al., *Photochemically induced cerebral infarction*. Acta Neuropathologica, 1987. **72**(4): p. 326-334.
155. Dietrich, W.D., et al., *Photochemically Induced Cortical Infarction in the Rat. 1. Time Course of Hemodynamic Consequences*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1986. **6**(2): p. 184-194.
156. Liu, F. and L.D. McCullough, *Middle Cerebral Artery Occlusion Model in Rodents: Methods and Potential Pitfalls*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011. **2011**: p. 464701.
157. Kleinschnitz, C., et al., *Blocking of Platelets or Intrinsic Coagulation Pathway-Driven Thrombosis Does Not Prevent Cerebral Infarctions Induced by Photothrombosis*. Stroke, 2008. **39**(4): p. 1262-1268.
158. Fisher, M., *Recommendations for advancing development of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry Roundtable 3*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1539-46.
159. Fisher, M., et al., *Recommendations From the STAIR V Meeting on Acute Stroke Trials, Technology and Outcomes*. Stroke, 2007. **38**(2): p. 245-248.

160. Fisher, M., et al., *Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2244-50.
161. Yang, L., K.K. Shah, and T.J. Abbruscato, *An in vitro model of ischemic stroke*. Methods Mol Biol, 2012. **814**: p. 451-66.
162. Baik, S.-H., et al., *Pin1 promotes neuronal death in stroke by stabilizing Notch intracellular domain*. Annals of Neurology, 2015. **77**(3): p. 504-516.
163. Page, S., A. Munsell, and A.J. Al-Ahmad, *Cerebral hypoxia/ischemia selectively disrupts tight junctions complexes in stem cell-derived human brain microvascular endothelial cells*. Fluids Barriers CNS, 2016. **13**(1): p. 16.
164. Puzio, M., N. Moreton, and J.J. O'Connor, *Neuroprotective strategies for acute ischemic stroke: Targeting oxidative stress and prolyl hydroxylase domain inhibition in synaptic signalling*. Brain Disorders, 2022. **5**: p. 100030.
165. Holloway, P.M. and F.N. Gavins, *Modeling Ischemic Stroke In Vitro: Status Quo and Future Perspectives*. Stroke, 2016. **47**(2): p. 561-9.
166. Pilipović, K., et al., *Modeling Central Nervous System Injury In Vitro: Current Status and Promising Future Strategies*. Biomedicines, 2022. **11**(1).
167. Mokin, M., et al., *Comparison of modern stroke thrombectomy approaches using an in vitro cerebrovascular occlusion model*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(3): p. 547-51.
168. Gailloud, P., et al., *In vitro models of intracranial arteriovenous fistulas for the evaluation of new endovascular treatment materials*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(2): p. 291-5.
169. Neequaye, S.K., et al., *Endovascular skills training and assessment*. J Vasc Surg, 2007. **46**(5): p. 1055-64.
170. Nikolakopoulou, P., et al., *Recent progress in translational engineered in vitro models of the central nervous system*. Brain, 2020. **143**(11): p. 3181-3213.
171. Liu, Y., et al., *Preclinical testing platforms for mechanical thrombectomy in stroke: a review on phantoms, in-vivo animal, and cadaveric models*. J Neurointerv Surg, 2021. **13**(9): p. 816-822.
172. Gabathuler, R., *Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases*. Neurobiol Dis, 2010. **37**(1): p. 48-57.
173. Pardridge, W.M., *A Historical Review of Brain Drug Delivery*. Pharmaceutics, 2022. **14**(6).
174. Hynynen, K., *Ultrasound for drug and gene delivery to the brain*. Adv Drug Deliv Rev, 2008. **60**(10): p. 1209-17.
175. Chaulagain, B., et al., *Experimental Models of In Vitro Blood–Brain Barrier for CNS Drug Delivery: An Evolutionary Perspective*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(3): p. 2710.
176. Wang, X., et al., *Scopine as a Novel Brain-Targeting Moiety Enhances the Brain Uptake of Chlorambucil*. Bioconjugate Chemistry, 2014. **25**(11): p. 2046-2054.

177. Greig, N.H., et al., *Physicochemical and pharmacokinetic parameters of seven lipophilic chlorambucil esters designed for brain penetration*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1990. **25**(5): p. 311-9.
178. Stockwell, J., et al., *Novel central nervous system drug delivery systems*. *Chem Biol Drug Des*, 2014. **83**(5): p. 507-20.
179. Zhuang, X., et al., *Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain*. *Mol Ther*, 2011. **19**(10): p. 1769-79.
180. Chapman, C.D., et al., *Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans*. *Pharm Res*, 2013. **30**(10): p. 2475-84.
181. Marcello, E. and V. Chiono, *Biomaterials-Enhanced Intranasal Delivery of Drugs as a Direct Route for Brain Targeting*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(4).
182. Ahmad, N., et al., *PNIPAM nanoparticles for targeted and enhanced nose-to-brain delivery of curcuminoids: UPLC/ESI-Q-ToF-MS/MS-based pharmacokinetics and pharmacodynamic evaluation in cerebral ischemia model*. *Drug Deliv*, 2016. **23**(7): p. 2095-2114.
183. Zhao, N., et al., *Intranasal Delivery of a Caspase-1 Inhibitor in the Treatment of Global Cerebral Ischemia*. *Mol Neurobiol*, 2017. **54**(7): p. 4936-4952.
184. Erdő, F., et al., *Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting*. *Brain Res Bull*, 2018. **143**: p. 155-170.
185. Page, M.J., et al., *PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews*. *BMJ*, 2021. **372**: p. n160.
186. Arundine, M. and M. Tymianski, *Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury*. *Cell Mol Life Sci*, 2004. **61**(6): p. 657-68.
187. Spronk, E., et al., *Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation*. *Front Neurol*, 2021. **12**: p. 661955.
188. Reis, C., et al., *Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research*. *Biomed Res Int*, 2017. **2017**: p. 4863079.
189. Yoshimura, S., et al., *Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient)*. *Stroke*, 2017. **48**(11): p. 3057-3063.
190. Sizar, O., et al., *Statin Medications*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
191. Fracassi, A., et al., *Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents?* *Curr Neuropharmacol*, 2019. **17**(1): p. 59-83.
192. Moretti, A., F. Ferrari, and R.F. Villa, *Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges*. *Pharmacol Ther*, 2015. **146**: p. 23-34.
193. Kelly, P. and S. Prabhakaran, *Statins for Neuroprotection After Acute Ischemic Stroke: ASSORTed Results But More Trials Needed*. *Stroke*, 2017. **48**(11): p. 2922-2923.

194. Elkind, M.S., et al., *The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke*. *Int J Stroke*, 2008. **3**(3): p. 210-8.
195. Goldstein, L.B., et al., *Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study*. *Neurology*, 2008. **70**(24 Pt 2): p. 2364-70.
196. Collins, R., et al., *Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions*. *Lancet*, 2004. **363**(9411): p. 757-67.
197. Wood, W.G., et al., *Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. **1199**: p. 69-76.
198. Ruscica, M., et al., *Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications*. *Cardiovasc Res*, 2023. **118**(17): p. 3288-3304.
199. Escudero-Martínez, I., et al., *Association of statin pre-treatment with baseline stroke severity and outcome in patients with acute ischemic stroke and received reperfusion treatment: An observational study*. *Int J Stroke*, 2023. **18**(2): p. 201-207.
200. Vitturi, B.K. and R.J. Gagliardi, *The influence of statins on the risk of post-stroke epilepsy*. *Neurol Sci*, 2020. **41**(7): p. 1851-1857.
201. He, L., et al., *Prestroke statins use reduces oxidized low density lipoprotein levels and improves clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke*. *BMC Neurol*, 2019. **19**(1): p. 240.
202. Zhang, Z., et al., *Levetiracetam administration is correlated with lower mortality in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a retrospective study*. *Chin Med J (Engl)*, 2019. **132**(3): p. 269-274.
203. Frank, C., et al., *Cholesterol depletion inhibits synaptic transmission and synaptic plasticity in rat hippocampus*. *Exp Neurol*, 2008. **212**(2): p. 407-14.
204. Ya, B.L., et al., *Dietary cholesterol alters memory and synaptic structural plasticity in young rat brain*. *Neurol Sci*, 2013. **34**(8): p. 1355-65.
205. Koudinov, A.R. and N.V. Koudinova, *Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration*. *Faseb j*, 2001. **15**(10): p. 1858-60.
206. King, D.S., et al., *Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin*. *Pharmacotherapy*, 2003. **23**(12): p. 1663-7.
207. Xiao, G., et al., *Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial*. *Crit Care*, 2008. **12**(2): p. R61.
208. Wright, D.W., et al., *ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury*. *Ann Emerg Med*, 2007. **49**(4): p. 391-402, 402.e1-2.
209. Wright, D.W., et al., *Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(26): p. 2457-66.
210. Skolnick, B.E., et al., *A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(26): p. 2467-76.

211. Schumacher, M., et al., *Progesterone neuroprotection: The background of clinical trial failure*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016. **160**: p. 53-66.
212. Geddes, R.I., et al., *Progesterone Treatment Shows Benefit in a Pediatric Model of Moderate to Severe Bilateral Brain Injury*. *PLOS ONE*, 2014. **9**(1): p. e87252.
213. Ray, B. and S.G. Keyrouz, *CHAPTER 5*, in *Evidence-Based Neurology: Management of Neurological Disorders*. 2015. p. 33-52.
214. Jadon, S., et al., *A comparative study of 2D image segmentation algorithms for traumatic brain lesions using CT data from the ProTECTIII multicenter clinical trial*. *SPIE Medical Imaging*. Vol. 11318. 2020: SPIE.
215. Crupi, R., et al., *Management of Traumatic Brain Injury: From Present to Future*. *Antioxidants*, 2020. **9**(4): p. 297.
216. Morin, A., *Therapeutic Target Identification, Validation and Drug Discovery for Traumatic Brain Injury*. 2020: Open University (United Kingdom).
217. Farzaneh, N., et al., *A hierarchical expert-guided machine learning framework for clinical decision support systems: an application to traumatic brain injury prognostication*. *npj Digital Medicine*, 2021. **4**(1): p. 78.
218. Chase, A., *Traumatic brain injury. No benefit of progesterone therapy in patients with TBI*. *Nat Rev Neurol*, 2015. **11**(2): p. 65.
219. Lin, C., et al., *Efficacy of progesterone for moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 13442.
220. Lerouet, D., C. Marchand-Leroux, and V.C. Besson, *Neuropharmacology in traumatic brain injury: from preclinical to clinical neuroprotection?* *Fundam Clin Pharmacol*, 2021. **35**(3): p. 524-538.
221. Feuerstein, G.Z., et al., *Missing steps in the STAIR case: a Translational Medicine perspective on the development of NXY-059 for treatment of acute ischemic stroke*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008. **28**(1): p. 217-9.
222. Lapchak, P.A., J.H. Zhang, and L.J. Noble-Haeusslein, *RIGOR guidelines: escalating STAIR and STEPS for effective translational research*. *Transl Stroke Res*, 2013. **4**(3): p. 279-85.
223. STAIR. *STAIR Model: Stroke Treatment Academic Industry Roundtable*. 2020 27/07/2023]; Available from: <https://www.thestair.com/>.
224. Rogawski, M.A. and W. Löscher, *The neurobiology of antiepileptic drugs*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004. **5**(7): p. 553-564.
225. Delorenzo, R.J., D.A. Sun, and L.S. Deshpande, *Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: the calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy*. *Pharmacol Ther*, 2005. **105**(3): p. 229-66.
226. Calabresi, P., et al., *Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy in brain ischemia*. *Ann Neurol*, 2003. **53**(6): p. 693-702.
227. Walker, M., *Neuroprotection in epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. **48 Suppl 8**: p. 66-8.
228. Pottou, F.H., et al., *Combinatorial Regimen of Carbamazepine and Imipramine Exhibits Synergism against Grandmal Epilepsy in Rats: Inhibition of Pro-Inflammatory Cytokines and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway*. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021. **14**(11).

229. Coles, L.D., et al., *Levetiracetam Pharmacokinetics and Brain Uptake in a Lateral Fluid Percussion Injury Rat Model*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2023. **386**(2): p. 259-265.
230. Patsalos, P.N., *The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist*. Epilepsia, 2015. **56**(1): p. 12-27.
231. Kumar, A., K. Maini, and R. Kadian, *Levetiracetam*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
232. Dhir, N., et al., *Rat BM-MSCs secretome alone and in combination with stiripentol and ISRIB, ameliorated microglial activation and apoptosis in experimental stroke*. Behav Brain Res, 2023. **449**: p. 114471.
233. Silva, M.R., et al., *Neuroprotective effects of valproic acid on brain ischemia are related to its HDAC and GSK3 inhibitions*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2018. **167**: p. 17-28.
234. Kapoor, M., J.C. Cloyd, and R.A. Siegel, *A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies*. J Control Release, 2016. **237**: p. 147-59.
235. Boddu, S.H.S. and S. Kumari, *A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures*. Pharmaceutics, 2020. **12**(12).
236. Cornett, E.M., et al., *VALTOCO® (Diazepam Nasal Spray) for the Acute Treatment of Intermittent Stereotypic Episodes of Frequent Seizure Activity*. Neurol Int, 2021. **13**(1): p. 64-78.
237. Serralheiro, A., et al., *Intranasal administration of carbamazepine to mice: a direct delivery pathway for brain targeting*. Eur J Pharm Sci, 2014. **60**: p. 32-9.
238. Liu, S., S. Yang, and P.C. Ho, *Intranasal administration of carbamazepine-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles for drug delivery to the brain*. Asian J Pharm Sci, 2018. **13**(1): p. 72-81.
239. Meirinho, S., et al., *Intranasal delivery of lipid-based nanosystems as a promising approach for brain targeting of the new-generation antiepileptic drug perampanel*. Int J Pharm, 2022. **622**: p. 121853.
240. Yousfan, A., et al., *Intranasal delivery of phenytoin-loaded nanoparticles to the brain suppresses pentylenetetrazol-induced generalized tonic clonic seizures in an epilepsy mouse model*. Biomater Sci, 2021. **9**(22): p. 7547-7564.
241. Meirinho, S., et al., *Intranasal Microemulsion as an Innovative and Promising Alternative to the Oral Route in Improving Stiripentol Brain Targeting*. Pharmaceutics, 2023. **15**(6).
242. Gonçalves, J., et al., *Is intranasal administration an opportunity for direct brain delivery of lacosamide?* Eur J Pharm Sci, 2021. **157**: p. 105632.
243. Musumeci, T., et al., *Oxcarbazepine free or loaded PLGA nanoparticles as effective intranasal approach to control epileptic seizures in rodents*. Eur J Pharm Biopharm, 2018. **133**: p. 309-320.

244. Gonçalves, J., et al., *Pre-Clinical Assessment of the Nose-to-Brain Delivery of Zonisamide After Intranasal Administration*. Pharm Res, 2020. **37**(4): p. 74.
245. Gonçalves, J., et al., *Nose-to-brain delivery of levetiracetam after intranasal administration to mice*. Int J Pharm, 2019. **564**: p. 329-339.
246. Rashed, H.M., R.N. Shamma, and H.A. El-Sabagh, *Preparation of (99m)Tc-levetiracetam intranasal microemulsion as the first radiotracer for SPECT imaging of the Synaptic Vesicle Protein SV2A*. Eur J Pharm Sci, 2018. **121**: p. 29-33.
247. Jufri, M., et al., *Study of valproic acid liposomes for delivery into the brain through an intranasal route*. Heliyon, 2022. **8**(3): p. e09030.
248. Maron, D.J., S. Fazio, and M.F. Linton, *Current perspectives on statins*. Circulation, 2000. **101**(2): p. 207-13.
249. Spence, J.D., et al., *Stroke Prevention in Older Adults: Recent Advances*. Stroke, 2020. **51**(12): p. 3770-3777.
250. Chou, R., et al., *Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. Jama, 2022. **328**(8): p. 754-771.
251. Mortensen, M.B., A. Tybjærg-Hansen, and B.G. Nordestgaard, *Statin Eligibility for Primary Prevention of Cardiovascular Disease According to 2021 European Prevention Guidelines Compared With Other International Guidelines*. JAMA Cardiol, 2022. **7**(8): p. 836-843.
252. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(10): p. e177-e232.
253. Morofuji, Y., et al., *Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer*. Pharmaceuticals, 2022. **15**(2): p. 151.
254. Acton, E.K., et al., *Statins for the Prevention of Post-Stroke Seizure and Epilepsy Development: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021. **30**(10): p. 106024.
255. Zhao, J., et al., *The many roles of statins in ischemic stroke*. Curr Neuropharmacol, 2014. **12**(6): p. 564-74.
256. Clementino, A.R., et al., *Anti-Inflammatory Properties of Statin-Loaded Biodegradable Lecithin/Chitosan Nanoparticles: A Step Toward Nose-to-Brain Treatment of Neurodegenerative Diseases*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 716380.
257. Climent, E., D. Benaiges, and J. Pedro-Botet, *Hydrophilic or Lipophilic Statins?* Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 687585.
258. Bruinsmann, F.A., et al., *Nose-to-brain delivery of simvastatin mediated by chitosan-coated lipid-core nanocapsules allows for the treatment of glioblastoma in vivo*. Int J Pharm, 2022. **616**: p. 121563.
259. Clementino, A., et al., *The nasal delivery of nanoencapsulated statins - an approach for brain delivery*. Int J Nanomedicine, 2016. **11**: p. 6575-6590.

260. Safakheil, M. and H. Safakheil, *The Effect of Exosomes Derived from Bone Marrow Stem Cells in Combination with Rosuvastatin on Functional Recovery and Neuroprotection in Rats After Ischemic Stroke*. J Mol Neurosci, 2020. **70**(5): p. 724-737.
261. Kleindorfer, D.O., et al., *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2021. **52**(7): p. e364-e467.
262. ESC. *Guidelines on Dyslipidaemias - Management of ESC - Clinical Practice Guidelines 2019* 15/06/2013]; Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>.
263. Thomas, R.G., et al., *Treatment of Ischemic Stroke by Atorvastatin-Loaded PEGylated Liposome*. Transl Stroke Res, 2023.
264. Wang, M.L., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor and stromal cell-derived factor-1 combination therapy: A more effective treatment for cerebral ischemic stroke*. Int J Stroke, 2020. **15**(7): p. 743-754.
265. Li, N., et al., *Atorvastatin Pretreatment Ameliorates Mesenchymal Stem Cell Migration through miR-146a/CXCR4 Signaling*. Tissue Eng Regen Med, 2021. **18**(5): p. 863-873.
266. Satani, N., et al. *A Combination of Atorvastatin and Aspirin Enhances the Pro-Regenerative Interactions of Marrow Stromal Cells and Stroke-Derived Monocytes In Vitro*. Frontiers in pharmacology, 2021. **12**, 589418 DOI: 10.3389/fphar.2021.589418.
267. Huang, S., et al., *Research progress on the role of hormones in ischemic stroke*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 1062977.
268. Kolatorova, L., et al., *Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(14).
269. Jacquens, A., et al., *Neuro-Inflammation Modulation and Post-Traumatic Brain Injury Lesions: From Bench to Bed-Side*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(19).
270. Sitruk-Ware, R., et al., *Progress in progestin-based therapies for neurological disorders*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. **122**: p. 38-65.
271. Stein, D.G., *Embracing failure: What the Phase III progesterone studies can teach about TBI clinical trials*. Brain Inj, 2015. **29**(11): p. 1259-72.
272. Zhao, Q., et al., *Research progress on pleiotropic neuroprotective drugs for traumatic brain injury*. Front Pharmacol, 2023. **14**: p. 1185533.
273. Nematipour, S., et al., *Estrogen and progesterone attenuate glutamate neurotoxicity via regulation of EAAT3 and GLT-1 in a rat model of ischemic stroke*. Iran J Basic Med Sci, 2020. **23**(10): p. 1346-1352.
274. Habib, P., et al., *Gonadal Hormones E2 and P Mitigate Cerebral Ischemia-Induced Upregulation of the AIM2 and NLRC4 Inflammasomes in Rats*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(13).
275. Vahidinia, Z., et al., *The effect of female sex hormones on Hsp27 phosphorylation and histological changes in prefrontal cortex after tMCAO*. Pathol Res Pract, 2021. **221**: p. 153415.
276. Lee, J.Y., et al., *Contraceptive drug, Nestorone, enhances stem cell-mediated remodeling of the stroke brain by dampening inflammation and rescuing mitochondria*. Free Radic Biol Med, 2022. **183**: p. 138-145.

277. Hedayatpour, A., et al., *Co-Administration of Progesterone and Melatonin Attenuates Ischemia-Induced Hippocampal Damage in Rats*. J Mol Neurosci, 2018. **66**(2): p. 251-260.
278. Faheem, H., et al., *Neuroprotective effects of minocycline and progesterone on white matter injury after focal cerebral ischemia*. J Clin Neurosci, 2019. **64**: p. 206-213.
279. Dhote, V., et al., *Neuroprotective effects of combined trimetazidine and progesterone on cerebral reperfusion injury*. Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2022. **3**: p. 100108.
280. Kawadkar, M., et al., *Combination therapy for cerebral ischemia: do progesterone and nospapine provide better neuroprotection than either alone in the treatment?* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022. **395**(2): p. 167-185.
281. Qin, A., et al., *Is a combination of progesterone and chloroquine more effective than either alone in the treatment of cerebral ischemic injury?* Restor Neurol Neurosci, 2019. **37**(1): p. 1-10.
282. Goss, C.W., S.W. Hoffman, and D.G. Stein, *Behavioral effects and anatomic correlates after brain injury: a progesterone dose-response study*. Pharmacol Biochem Behav, 2003. **76**(2): p. 231-42.
283. Wong, R., et al., *Progesterone treatment for experimental stroke: an individual animal meta-analysis*. J Cereb Blood Flow Metab, 2013. **33**(9): p. 1362-72.
284. Fréchou, M., et al., *Sex differences in the cerebroprotection by Nestorone intranasal delivery following stroke in mice*. Neuropharmacology, 2021. **198**: p. 108760.
285. Tanaka, M., et al., *Nestorone exerts long-term neuroprotective effects against transient focal cerebral ischemia in adult male rats*. Brain Res, 2019. **1719**: p. 288-296.
286. El Amki, M., et al., *Contraceptive drugs mitigate experimental stroke-induced brain injury*. Cardiovasc Res, 2019. **115**(3): p. 637-646.
287. Tanaka, M., et al., *Progesterone improves functional outcomes after transient focal cerebral ischemia in both aged male and female rats*. Exp Gerontol, 2018. **113**: p. 29-35.
288. Stanczyk, F.Z., et al., *Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects*. Endocr Rev, 2013. **34**(2): p. 171-208.
289. Montes, P., et al., *Progesterone treatment in rats after severe global cerebral ischemia promotes hippocampal dentate gyrus neurogenesis and functional recovery*. Neurol Res, 2019. **41**(5): p. 429-436.
290. Kumar, N., et al., *Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile*. Steroids, 2000. **65**(10-11): p. 629-36.
291. Fréchou, M., et al., *Dose-dependent and long-term cerebroprotective effects of intranasal delivery of progesterone after ischemic stroke in male mice*. Neuropharmacology, 2020. **170**: p. 108038.
292. Fisher, M., *New Approaches to Neuroprotective Drug Development*. Stroke, 2011. **42**(1\_suppl\_1): p. S24-S27.
293. Kelava, I., E. Lewitus, and W.B. Huttner, *The secondary loss of gyrencephaly as an example of evolutionary phenotypical reversal*. Front Neuroanat, 2013. **7**: p. 16.

294. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 1999. **30**(12): p. 2752-8.
295. Gao, X., et al., *Valproic Acid Inhibits Glial Scar Formation after Ischemic Stroke*. *Pharmacology*, 2022. **107**(5-6): p. 263-280.
296. Kho, A.R., et al., *The Effects of Atorvastatin on Global Cerebral Ischemia-Induced Neuronal Death*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(9).
297. Sengupta, P., *The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's*. *Int J Prev Med*, 2013. **4**(6): p. 624-30.
298. Corazza, E., et al., *Drug delivery to the brain: In situ gelling formulation enhances carbamazepine diffusion through nasal mucosa models with mucin*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022. **179**: p. 106294.
299. Lofts, A., et al., *Using the Intranasal Route to Administer Drugs to Treat Neurological and Psychiatric Illnesses: Rationale, Successes, and Future Needs*. *CNS Drugs*, 2022. **36**(7): p. 739-770.
300. Formica, M.L., et al., *On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles*. *Applied Materials Today*, 2022. **29**: p. 101631.
301. Lawrence, M.J. and G.D. Rees, *Microemulsion-based media as novel drug delivery systems*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. **45**(1): p. 89-121.
302. Yang, Q., et al., *Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation*. *Frontiers in Neuroscience*, 2019. **13**.
303. Frank, D., et al., *The Development of Novel Drug Treatments for Stroke Patients: A Review*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. **23**(10): p. 5796.
304. Puig-Bosch, X., et al., *Neurosteroids Mediate Neuroprotection in an In Vitro Model of Hypoxic/Hypoglycaemic Excitotoxicity via  $\delta$ -GABA(A) Receptors without Affecting Synaptic Plasticity*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(10).
305. Seyedaghamiri, F., et al., *Exosomes-based therapy of stroke, an emerging approach toward recovery*. *Cell Communication and Signaling*, 2022. **20**(1): p. 110.
306. Banerjee, S., et al., *The potential benefit of stem cell therapy after stroke: an update*. *Vasc Health Risk Manag*, 2012. **8**: p. 569-80.
307. Li, Y.-X., et al., *Advances in the research of nano delivery systems in ischemic stroke*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022. **10**.
308. Nakajima, M., et al., *AMPA Receptor Antagonist Perampanel Ameliorates Post-Stroke Functional and Cognitive Impairments*. *Neuroscience*, 2018. **386**: p. 256-264.
309. Inaba, T., et al., *Protective Role of Levetiracetam Against Cognitive Impairment And Brain White Matter Damage in Mouse prolonged Cerebral Hypoperfusion*. *Neuroscience*, 2019. **414**: p. 255-264.
310. Park, C.W., et al., *Post-treatment with oxcarbazepine confers potent neuroprotection against transient global cerebral ischemic injury by activating Nrf2 defense pathway*. *Biomed Pharmacother*, 2020. **124**: p. 109850.

311. Ahn, J.H., et al., *Pre- and Post-Treatment with Novel Antiepileptic Drug Oxcarbazepine Exerts Neuroprotective Effect in the Hippocampus in a Gerbil Model of Transient Global Cerebral Ischemia*. *Brain Sci*, 2019. **9**(10).
312. Litvinova, S.A., et al., *Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia*. *Epilepsy Res*, 2020. **167**: p. 106466.
313. Mazzocchetti, P., et al., *Low doses of Perampanel protect striatal and hippocampal neurons against in vitro ischemia by reversing the ischemia-induced alteration of AMPA receptor subunit composition*. *Neurobiol Dis*, 2020. **140**: p. 104848.
314. Mete, M., et al., *Therapeutic effects of Lacosamide in a rat model of traumatic brain injury: A histological, biochemical and electroencephalography monitoring study*. *Injury*, 2021. **52**(4): p. 713-723.
315. Imai, T., et al., *Levetiracetam, an Antiepileptic Drug has Neuroprotective Effects on Intracranial Hemorrhage Injury*. *Neuroscience*, 2020. **431**: p. 25-33.
316. Yao, X., et al., *Neuroprotective and Angiogenesis Effects of Levetiracetam Following Ischemic Stroke in Rats*. *Front Pharmacol*, 2021. **12**: p. 638209.
317. Demyanenko, S.V., V.A. Dzreyan, and A.B. Uzdensky, *Overexpression of HDAC6, but not HDAC3 and HDAC4 in the penumbra after photothrombotic stroke in the rat cerebral cortex and the neuroprotective effects of  $\alpha$ -phenyl tropolone, HPOB, and sodium valproate*. *Brain Res Bull*, 2020. **162**: p. 151-165.
318. Yang, L., et al., *Perampanel, an AMPAR antagonist, alleviates experimental intracerebral hemorrhage-induced brain injury via necroptosis and neuroinflammation*. *Mol Med Rep*, 2021. **24**(2).
319. Chen, T., et al., *The AMPAR antagonist perampanel protects the neurovascular unit against traumatic injury via regulating Sirt3*. *CNS Neurosci Ther*, 2021. **27**(1): p. 134-144.
320. Qin, X., et al., *Adenosine Signaling and Clathrin-Mediated Endocytosis of Glutamate AMPA Receptors in Delayed Hypoxic Injury in Rat Hippocampus: Role of Casein Kinase 2*. *Mol Neurobiol*, 2021. **58**(5): p. 1932-1951.
321. Chen, T., et al., *The AMPAR Antagonist Perampanel Regulates Neuronal Necroptosis via Akt/GSK3 $\beta$  Signaling After Acute Traumatic Injury in Cortical Neuron*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021. **20**(3): p. 266-272.
322. Wu, C.H., et al., *Valproic Acid Reduces Vasospasm through Modulation of Akt Phosphorylation and Attenuates Neuronal Apoptosis in Subarachnoid Hemorrhage Rats*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(11).
323. He, J., et al., *Neuroprotective effects of zonisamide on cerebral ischemia injury via inhibition of neuronal apoptosis*. *Braz J Med Biol Res*, 2021. **54**(4): p. e10498.
324. Kim, H.I., et al., *Hypothermia Induced by Oxcarbazepine after Transient Forebrain Ischemia Exerts Therapeutic Neuroprotection through Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 and 4 in Gerbils*. *Int J Mol Sci*, 2021. **23**(1).
325. Kim, Y.H., et al., *Therapeutic Administration of Oxcarbazepine Saves Cerebellar Purkinje Cells from Ischemia and Reperfusion Injury Induced by Cardiac Arrest through Attenuation of Oxidative Stress*. *Antioxidants (Basel)*, 2022. **11**(12).

326. Shin, M.C., et al., *Therapeutic effects of stiripentol against ischemia-reperfusion injury in gerbils focusing on cognitive deficit, neuronal death, astrocyte damage and blood brain barrier leakage in the hippocampus*. Korean J Physiol Pharmacol, 2022. **26**(1): p. 47-57.
327. Naseh, M., et al., *Neuroprotective effects of sodium valproate on hippocampal cell and volume, and cognitive function in a rat model of focal cerebral ischemia*. Physiol Behav, 2022. **251**: p. 113806.
328. Kawakita, F., et al., *Anti-Apoptotic Effects of AMPA Receptor Antagonist Perampanel in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Mice*. Transl Stroke Res, 2023.
329. Sharma, H., et al., *AMPA receptor modulation through sequential treatment with perampanel and aniracetam mitigates post-stroke damage in experimental model of ischemic stroke*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023.
330. Chen, Z., et al., *Simvastatin improves cerebrovascular injury caused by ischemia-reperfusion through NF- $\kappa$ B-mediated apoptosis via MyD88/TRIF signaling*. Mol Med Rep, 2018. **18**(3): p. 3177-3184.
331. Carloni, S. and W. Balduini, *Simvastatin preconditioning confers neuroprotection against hypoxia-ischemia induced brain damage in neonatal rats via autophagy and silent information regulator 1 (SIRT1) activation*. Exp Neurol, 2020. **324**: p. 113117.
332. Wang, M., et al., *Fluvastatin protects neuronal cells from hydrogen peroxide-induced toxicity with decreasing oxidative damage and increasing PI3K/Akt/mTOR signalling*. J Pharm Pharmacol, 2021. **73**(4): p. 515-521.
333. Yu, L., et al., *Atorvastatin inhibits neuronal apoptosis via activating cAMP/PKA/p-CREB/BDNF pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats*. Faseb j, 2022. **36**(4): p. e22263.
334. Lietzau, G., et al., *The Effect of Simvastatin on the Dynamics of NF- $\kappa$ B-Regulated Neurodegenerative and Neuroprotective Processes in the Acute Phase of Ischemic Stroke*. Mol Neurobiol, 2023.
335. Sarmah, D., et al., *Cardiolipin-Mediated Alleviation of Mitochondrial Dysfunction Is a Neuroprotective Effect of Statin in Animal Model of Ischemic Stroke*. ACS Chem Neurosci, 2023. **14**(4): p. 709-724.
336. Tameh, A.A., et al., *Role of Steroid Therapy after Ischemic Stroke by n-Methyl-d-Aspartate Receptor Gene Regulation*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(11): p. 3066-3075.
337. Zhu, X., et al., *Cerebroprotection by progesterone following ischemic stroke: Multiple effects and role of the neural progesterone receptors*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019. **185**: p. 90-102.
338. Espinosa-Garcia, C., et al., *Progesterone Attenuates Stress-Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Enhances Autophagy following Ischemic Brain Injury*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(11).
339. Stanojlović, M., et al., *Progesterone Protects Prefrontal Cortex in Rat Model of Permanent Bilateral Common Carotid Occlusion via Progesterone Receptors and Akt/Erk/eNOS*. Cell Mol Neurobiol, 2020. **40**(5): p. 829-843.
340. López-Muñoz, F., F.J. Povedano, and C. Álamo, *Bibliometric Study of Scientific Research on Melatonin During the Last 25 Years, in Melatonin, Neuroprotective Agents and*

*Antidepressant Therapy*, F. López-Muñoz, et al., Editors. 2016, Springer India: New Delhi. p. 25-42.

## Capítulo 2:

# Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

Os serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) desempenham um papel crucial no suporte ao tratamento dos pacientes, visando melhorar a qualidade, a eficiência e a segurança dos cuidados de saúde, incluindo o uso racional e seguro de medicamentos e produtos farmacêuticos. As principais áreas de atuação dos serviços farmacêuticos são a Tecnologia Farmacêutica, a Logística Farmacêutica e a Farmácia Clínica [1]. Relativamente às funções tecnológicas, estas envolvem:

- Preparação de medicamentos manipulados;
- Reembalagem de medicamentos para dispensa em doses unitárias;
- Preparação de doses individuais de medicamentos não estéreis;
- Preparação de misturas intravenosas, nutrição parenteral e quimioterapia oncológica;
- Requer conformidade com Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Garantia de Qualidade.

As áreas mais relevantes e de maior impacto são a Farmácia Clínica, a Farmacovigilância, a Farmacocinética Clínica, os Ensaio Clínicos e a Informação. Estas áreas focam a responsabilidade dos serviços farmacêuticos para os doentes, tendo como missão a melhoria da eficiência e da segurança do uso de medicamentos com base em evidências científicas [1].

Sendo um Hospital Universitário, o CHUCB, com suas funções de assistência, ensino e investigação, requer atualização constante dos profissionais devido à evolução de novas terapêuticas e à grande complexidade que estas envolvem no tratamento dos pacientes. Neste contexto foram realizados diversos investimentos, entre os quais constam a aquisição de vários sistemas automáticos, semiautomáticos e robotizados para embalagem, fornecimento, distribuição e dispensa de medicamentos, bem como a implementação de um Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) [1].

Adicionalmente, a prescrição médica eletrónica foi amplamente adotada no centro hospitalar, promovendo a comunicação direta entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos, contribuindo para a prevenção de erros de medicação e otimização dos processos de assistência médica [1].

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do CHUCB, tendo sido compreendido no período entre 6 de fevereiro e 31 de março de 2023, sob a orientação da diretora dos SFH, Professora Doutora Maria Olímpia Fonseca.

Durante o estágio, foi possível obter uma compreensão mais profunda da realidade da Farmácia Hospitalar e da organização dos diferentes setores dos SFH do CHUCB, que incluem Dose Unitária, Ambulatório, Aquisição e Logística, e Farmacotecnia.

Nas próximas secções, encontram-se descritas as várias etapas experienciadas ao longo do estágio em Farmácia Hospitalar, o qual foi realizado no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB).

## **2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

Uma vez que o principal objetivo dos SFH hospitalares é garantir, de uma forma eficaz, o acesso dos doentes (quer internados, quer em regime de ambulatório) aos medicamentos, dispositivos médicos (DM) e produtos de saúde (PS) com a máxima segurança e qualidade, as atividades de aprovisionamento tornam-se indispensáveis, no sentido de proporcionarem um fornecimento de medicamentos e produtos farmacêuticos com qualidade, na quantidade desejada e no menor tempo possível.

A gestão de medicamentos engloba um conjunto de procedimentos efetuados pelo Setor de Aquisições e logística (SAL), dos SF do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), cujo objetivo é rentabilizar os recursos disponíveis e minimizar tanto os custos como os desperdícios.

O SAL possui a seguinte estrutura de recursos humanos em permanência:

- 1 Farmacêutico;
- 1 Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT);
- 1 Assistente Operacional (AO);
- A diretora do SF Hospitalar.

De modo a permitir uma gestão racional, otimizada e em tempo real, os SF do CHUCB beneficiam de um sistema informático, o SGICM, que lhes permite obter informações atualizadas sobre o stock em todos os armazéns, assim como sobre as prescrições médicas emitidas informaticamente. Toda a informação se encontra armazenada em suporte eletrónico, havendo registo de todos os movimentos desde o ano de 2004.

Cada medicamento, PS ou DM, antes de entrar no circuito hospitalar, passa por várias fases, começando pela respetiva seleção, aquisição e armazenagem, passando pela distribuição e acabando na administração ao doente.

## **2.1. Seleção de Medicamentos, Produtos de Saúde e Dispositivos Médicos**

A seleção de medicamentos é uma etapa que tem como principal objetivo obter a melhor relação de benefício-risco para doente e de custo-efetividade para Hospital.

A seleção de medicamentos passa pela avaliação da evidência científica de parâmetros como a qualidade, segurança, eficácia, custo e quantidade necessária para satisfazer as necessidades do doente. Além destes, e de modo a uniformizar as terapêuticas instituídas nos hospitais de todo o país, foi instituído o Despacho n.º 13885/2004, de 25 de junho, no qual se tornou indispensável que, para que um medicamento seja introduzido num hospital, este deve estar incorporado no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamentos (FHNM), que de acordo com o conjunto de certos critérios, seleciona os medicamentos considerados mais aconselháveis para a utilização hospitalar. A elaboração e atualização do FHNM, desde 1962 atribuída a Comissão do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, órgão consultivo do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, adiante designado por INFARMED [2, 3].

Para dar uma resposta mais eficiente às novas necessidades dos estabelecimentos hospitalares e racionalizar a utilização de medicamentos de acordo com as necessidades dos Hospitais locais, para além da existência do FHNM, foram criados outros meios de apoio (órgãos consultivos) no âmbito da seleção de medicamentos. Tratam-se de comissões técnicas especializadas, cujo objetivo visa contribuir para a promoção da utilização mais eficiente dos medicamentos nos estabelecimentos de saúde do setor público à nível nacional (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT)) [4], sendo obrigatória a criação de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) em cada hospital [5].

No âmbito das suas funções e competências, o principal papel da CNFT é estabelecer a articulação entre as CFT dos estabelecimentos hospitalares, no sentido de recolher e monitorizar os dados resultantes da utilização dos medicamentos e propor orientações terapêuticas para uma utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, fundamentada em bases sólidas de farmacologia clínica.

A CFT devem ser constituídos por médicos e farmacêuticos, sendo no CHUCB constituído por 3 médicos e farmacêuticos. As CFT avaliam e escolhem as beneficiáveis opções farmacológicas que apresentam uma melhor relação custo-benefício, tendo como principais focos o doente e a instituição a que pertencem. No CHUCB à CFT implementados as seguintes funções: aprovação de seleção dos novos medicamentos no Hospital, medicamentos de última linha e com custo elevado, medicamentos para uso “off-label”. Os membros de CFT reúnem-se semanalmente, efetuando os protocolos das suas decisões [6].

O FNM encontra-se na página eletrónica do INFARMED, I. P. [7]. Neste momento, o FNM ainda não se encontra concluído, até a sua conclusão o documento precedente (FHNM) mantém-se

válido para as áreas terapêuticas para as quais o módulo respetivo do FNM ainda não tenha sido publicado, sendo possível aceder ao mesmo através do portal do INFARMED [8]. Comparativamente ao FNM, que contém medicamentos tanto de uso geral como hospitalar, o FHNM apenas contém medicamentos para uso hospitalar. Caso o benefício económico e farmacológico de um medicamento seja pertinente, este é incluído numa adenda, sendo efetuado o respetivo pedido ao INFARMED para análise e aprovação.

Assim sendo, a CFT é um órgão de apoio técnico composto por igual número de médicos e de farmacêuticos, sendo atribuído um papel de elevada responsabilidade aos farmacêuticos no que se refere à seleção de medicamentos para stock hospitalar. No CHUCB, o órgão é composto por três farmacêuticos e três médicos e serve como ligação entre a ação médica e os serviços farmacêuticos, emitindo pareceres e relatórios acerca certos medicamentos utilizados no CHUCB, designadamente medicamentos:

- Novos, introduzidos na Instituição;
- De última linha de tratamento (preços mais elevados);
- De uso off-label;
- Não comparticipados pelo Estado.

Semanalmente, a CFT do CHUCB realiza reuniões com vista à aprovação deste tipo de casos, sendo que tive a oportunidade de preparar os relatórios para aprovação, sob a vigilância de um farmacêutico membro da referida CFT.

Outra função do CFT diz respeito à criação do Guia farmacoterapêutico (GFT), o principal documento usado como base na logística hospitalar do CHUCB, o qual é atualizado anualmente de acordo com a prescrição médica intra-hospitalar. Outro aspeto importante a destacar, diz respeito à seleção de antibióticos para uso no CHUCB, cujo processo é da responsabilidade de outra comissão técnico-científica, como a Comissão de Controlo de Infecção (CCI), de acordo com o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) [9]. O papel desta comissão reside na seleção de produtos farmacêuticos, como antibióticos e antissépticos, desinfetante, etc., de acordo com a resistência microbiana em ambiente hospitalar.

O farmacêutico responsável pela logística participa na seleção de especialidades farmacêuticas a adquirir, em conformidade com orientações do GFT, e as adendas de medicamentos do hospital, resultante dos pareceres e relatórios da CFT e da autorização concedida pelo Conselho de Administração (CA).

## **2.2. Aquisição de Artigos**

A aquisição de cada medicamento ou PS ou DM encontra-se associado a um procedimento predefinido, o qual é elaborado de acordo com as particularidades de uso (necessidade, preço, sazonalidade de uso, etc.).

A primeira fase da aquisição de produtos corresponde à escolha do fornecedor, sendo criado um procedimento, o qual será aplicado nas encomendas do medicamento. O Serviço de Logística Hospitalar (SLH) é responsável pela atribuição de quantidade anual predefinida no procedimento de cada produto para satisfação das necessidades do Hospital. Esta quantidade fica registada no sistema informático e serve como linha orientadora no processo de encomenda. Caso o medicamento fique esgotado o farmacêutico de SAL avisa o SLH, que por sua vez cria um novo procedimento. Existem diversas modalidades, através das quais os medicamentos podem ser adquiridos, sendo diferenciadas através das exigências e circuitos, e do tipo de aquisição, de acordo com o tipo de responsabilidade atribuída ao processo.

### **2.2.1. Aquisição Centralizada e Publicada no Catálogo Eletrónico de Compras na Saúde**

Dado que o CHUCB pertence ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), as aquisições regem-se pelo Código dos Contratos Públicos [10] para aquisição centralizada através dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) e publicada no Catálogo Eletrónico Compras na Saúde (CPAs). Tratam-se de compras centralizadas e obrigatórias para bens específicos de área de Saúde para todas instituições de SNS. Todos produtos incluídos passam pela avaliação prévia hospitalar (APH), a qual possibilita, ou não, o financiamento e utilização de medicamentos pelos hospitais do SNS, sendo determinadas as respetivas condições de utilização.

A APH aplica-se aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que se destinem a ser adquiridos pelas entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, conforme definido no Capítulo IV, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho que procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS).

Os SPMS, cuja criação foi consagrada em 2010 pelo Decreto-Lei n.º 19/2010, de 22 de março e pelo Despacho n.º 1571-B/2016, de 1 de fevereiro, tem como missão a prestação de serviços partilhados em matéria de compras e logística, gestão financeira, recursos humanos e sistemas de tecnologias de informação e comunicação para instituições que integram o SNS, sendo a entidade responsável por estes processos.

A aquisição centralizada de bens e serviços específicos da área da saúde permite libertar as instituições do SNS dos procedimentos de aquisição, os quais são morosos e complexos, potenciando a obtenção de poupanças, a criação de sinergias e o aumento de produtividade, bem como a promoção da eficácia e eficiência das próprias instituições, cujo desempenho se deve focar nas suas principais atribuições, que visam garantir a prestação de cuidados de saúde. A SPMS atua em nome das instituições, atendendo às suas necessidades, seguindo os princípios gerais da contratação pública, procurando obter as melhores condições do mercado, desencadeando os processos de aquisição após reunião da informação enviada por todas as instituições de Saúde com cabimento orçamental, contrato de mandato e declaração de aquisição de quantidades.

De modo a obter uma melhor gestão do mercado, a informação relativa às estimativas dos bens está disponível no portal CPAs [11]. Trata-se de um instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, através de Contratos Públicos de Aprovisionamento, os quais comportam um portfólio em constante crescimento e atualização, consistindo em 20 483 artigos, 324 Fornecedores e 82 Acordos-Quadro em vigor [12].

A plataforma tem como principal objetivo a desmaterialização processual, assegurando os desenvolvimentos informáticos necessários por forma a construir uma base estruturada de módulos que permitem potenciar a sustentabilidade do SNS.

O âmbito das compras da SPMS engloba categorias da saúde e transversais. Atualmente, as categorias de compra na área da saúde consistem em medicamentos, consumíveis, dispositivos médicos e serviços, ao passo que as transversais compreendem cópia e impressão, equipamento informático, licenciamento de software, plataformas eletrónicas de contratação, serviços de voz e dados em local fixo, serviço móvel terrestre e serviços de informática, auditorias financeiras, entre outras.

### **2.2.2. Consultas ao Abrigo do CPAs**

Todos artigos de CPAs tem fornecedores pré-qualificados pelos SPMS, os quais podem ser contactados pelo Hospital para encomenda dos artigos necessários caso exista necessidade extra de compras centralizadas.

### **2.2.3. Concurso Limitado**

Procedimento utilizado para a aquisição de produtos que não constem no catálogo da SPMS, como o caso de um medicamento novo ou de um grupo de artigos que não se encontram neste catálogo. O hospital pode efetuar uma previsão, sendo necessário definir o caderno de encargos, estabelecer os critérios de compra, definir a abertura de concurso, sendo este processo da responsabilidade do Hospital. Por exemplo, poderia ser criado um concurso para aquisição de artigos de nutrição entérica, como os suplementos alimentares, os quais não possuem caderno de encargos e não fazem parte do catálogo da SPMS. Tratar-se-ia de um procedimento minucioso, pois os artigos desta natureza possuem especificidades individuais distintas, sendo o concurso da inteira responsabilidade do hospital, sem intervenção do Ministério da Saúde.

### **2.2.4. Consulta Direta a Fornecedores**

As consultas diretas a fornecedores são consultas feitas diretamente ao titular de AIM unicamente para obter o melhor preço que fazem a este hospital para os artigos, quando não existe um procedimento concursal prévio.

### **2.2.5. Compra Urgente a Fornecedores Locais**

A compra urgente a fornecedores (grossistas) locais, normalmente é efetuada em casos pontuais de necessidade de medicamentos em quantidades pouco expressivas, por exemplo gotas auriculares, sendo a respetiva entrega efetuada no próprio dia.

Durante estágio acompanhei os procedimentos de encomenda diários com o especialista da área. O procedimento é efetuado diariamente nos dias úteis. Estes pedidos são efetuados tendo por base a atualização contínua dos indicadores de gestão, como o ponto de encomenda (PE), stock máximo e stock mínimo, a quantidade de medicamento a adquirir, etc. As estimativas de consumo avaliam-se com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior. Por outro lado, os stocks teóricos de medicamentos emergentes são estabelecidos em consonância com as indicações das Comissões ou dos especialistas Médicos, tendo em consideração uma suposta necessidade.

Os artigos com quantidades de stock suficientes foram encomendados para entrega com prazo de entrega normal de 7 dias, enquanto que os artigos que apresentavam quantidades críticas, foram encomendados com prazo de entrega urgente de 24-48 horas. O PE de maioria dos artigos no CHUCB é de 28 dias, exceto os soros de grandes volumes, os quais ocupam grandes áreas, que consiste de 14 dias.

Sempre que seja necessário prevenir uma rutura de stock usamos um procedimento de concessão de empréstimos entre Hospitais, com posterior regularização com o mesmo produto. No caso CHUCB, os Hospitais parceiros são Hospital de Coimbra ou de Castelo Branco.

Diariamente, o administrativo de SLH analisa a lista de reposição gerada, aprovada pelos SF, para identificar os produtos que são necessários adquirir e emite a nota de encomenda, após análise dos aspetos financeiros e condições de entrega.

### **2.3. Entrada Informática do Produto**

Cada medicamento possui uma ficha técnica de produto no SGICM, codificado segundo o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), atribuído pelo INFARMED a todos os medicamentos que possibilita aos hospitais o acesso automático a informações relevantes para a prática da farmácia hospitalar. O CHNM é atribuído pela respetiva Denominação Comum Internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica e via de administração, sendo registado o respetivo lote e prazo de validade para monitorização, o armazém em que se encontra localizado, assim como os circuitos a que o medicamento pertence.

## **3. Armazenamento**

O armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos deve ser feito de modo a que as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos produtos seja

garantida [13]. Deste modo, para o efeito, a etapa prévia de receção revela-se de grande importância, sendo imprescindível a satisfação dos critérios de acondicionamento, do controlo de validades e do controlo de existências.

### **3.1. Receção**

A receção de medicamentos e produtos farmacêuticos é a próxima estadia de circuito montado e efetua-se por verificação “*in situ*” da conformidade e adequação aquando da receção de artigos novos. A conferência dos medicamentos e outros produtos após aquisição é realizada por TSDT e por AO do SLH. Todos os produtos de cadeia de frios são armazenados em frigorífico da área de receção até a sua conferência. Faz-se a conferência quantitativa e qualitativa com guia de receção (acompanham-se com 2 guias), conferindo o lote, o prazo de validade do produto e verificam-se as condições em que chegaram aos SF. As embalagens danificadas ou artigos cujo transporte não respeitava condições especiais do transporte nomeadamente quando houve interrupção da cadeia de frio, se for caso disso, procedem a devolução ao fornecedor. Uma das cópias da guia de receção permanece nos SF e outra retorna nos SHL. Alguns produtos farmacêuticos (derivados do plasma, matérias-primas) têm que ser acompanhados por boletim de análise e, eventualmente, ficha de dados de segurança. Se tal não acontecer, não estão rececionados.

Os medicamentos citotóxicos são rececionados separadamente dos outros medicamentos e as suas caixas estão inspecionados, verificando se não ocorrer nenhum derrame. Se ocorrer derrame, usa-se o kit de derrames de citotóxicos que consta obrigatoriamente nos SF.

#### **3.1.1. Critérios de Acondicionamento**

Após a sua receção, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são acondicionados nas respetivas prateleiras segundo o princípio de “*first expire – first out*” (princípio da gestão de stocks segundo o qual o produto que sai em primeiro lugar é aquele que estiver mais próximo do fim do seu prazo de validade.). O armazenamento é feito pelo AO sob a orientação do TSDT, exceto no caso de Estupefacientes/Psicotrópicos, em que é feito pelo TSDT.

Sempre que se justifique se procede à rotulagem dos medicamentos rececionados (medicamentos que não contêm toda a informação para a Distribuição em Dose Unitária (DIDDU)) antes do seu armazenamento. Os medicamentos a rotular são registados em pasta própria, para depois se fazer a contabilização destes produtos. A emissão e impressão do rótulo são efetuadas pelo TSDT, sendo a rotulagem dos medicamentos da responsabilidade dos AO dos Serviços Farmacêuticos. Não necessitam de ser rotulados artigos que saem em grandes quantidades para o sector Ambulatório. De igual modo estão dispensados de rotulagem formas orais que se destinam a serem dispensadas pela embaladora “FDS”.

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversos sectores ou prateleiras sendo organizados em cada um deles por ordem alfabética do seus DCIs.

Em função da evolução e necessidades, consideram-se à data os seguintes espaços dentro de armazém:

- Sector geral – compreende prateleiras para artigos de uso geral e outras subdivididas por grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anti- concecionais);
- Reservas (prateleiras para artigos cuja quantidade não permite acondicionar a totalidade no seu espaço próprio);
- Alimentação entérica e parentérica;
- Estupefacientes e psicotrópicos (em cofre, submetidos a um rigoroso controlo);
- Produtos termolábeis (produtos sensíveis à temperatura que necessitam de se acondicionados em câmara frigorífica ou congelador);
- Matérias-primas (no laboratório);
- Injetáveis de grande volume e desinfetantes (encontram-se em espaço próprio devido às suas dimensões);
- Inflamáveis (em espaço próprio).

### **3.1.2. Controlo de Existências**

Os SF de CHUCB são compostos por vários armazéns cujo stock físico auditado regularmente (cada 7-14 dias) pelo cruzamento entre os dados colhidos e fornecidos pela aplicação informática. As contagens resultantes são conferidas com o stock informático. Caso existam divergências, estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas.

### **3.1.3. Controlo de Validades**

Mensalmente no CHUCB impressa uma listagem com todos os produtos com validade a expirar dentro de 4 meses. A partir desta listagem, verifica-se a existência desses produtos nos diferentes armazéns dos SF, sendo publicada e datada pelo responsável da verificação. Posteriormente registam-se os produtos e respetivos quantidades em impresso próprio colocado no servidor dos SF.

Neste contexto, tive a oportunidade de participar, com o farmacêutico responsável pela logística, na análise desta lista, incluindo o acompanhamento da tomada das decisões necessárias para escoar os produtos que não teriam viabilidade de consumo até a fim de validade, nomeadamente através de contactos com fornecedores, com os outros hospitais ou com os médicos prescritores dos medicamentos destes grupos, informando sobre a existência destes produtos.

## **4. Distribuição de Medicamentos a Partir do Armazém Central dos Serviços Farmacêuticos**

A partir do armazém central é desencadeado todo o processo de distribuição de medicamentos para os armazéns periféricos, assim como para serviços clínicos do CHUCB. Neste processo, são usados diferentes sistemas de distribuição com base nas necessidades de cada setor e serviço clínico, incluindo o sistema tradicional, a reposição de stocks nivelados, a distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) e a distribuição para pacientes em ambulatório.

### **4.1. Distribuição Não Personalizada**

#### **4.1.1. Sistema Tradicional ou Clássico**

A distribuição tradicional de medicamentos por reposição de stock por níveis (ou stock nivelado) pressupõe a existência de um stock mínimo e de um máximo previamente acordado, baseado nas necessidades e nos consumos habituais para o serviço em questão.

Este tipo de distribuição é ideal nos serviços com doentes instáveis, como o serviço existente no CHUCB, pois torna-se vantajosa a existência de um stock que permita a administração de uma primeira dose de um fármaco, visto existirem constantes alterações de prescrições. O enfermeiro responsável verifica o stock existente nos dias estabelecidos e elabora o pedido informático de reposição, o qual é validado pelos SF.

Uma vez gerada na aplicação informática, a requisição é impressa e aviada pelo TSDT afeto ao armazém central. Os pedidos de reposição de stock gerados são atendidos no próprio dia, desde que tenham dado entrada até às 14 horas; enquanto que os pedidos gerados “a posteriori” são atendidos no dia seguinte, ou na segunda-feira seguinte, caso se trate de uma sexta-feira.

No final, durante o procedimento de fecho das requisições, o TSDT confere os respetivos dados e dá saída da medicação no sistema informático.

O pessoal auxiliar transporta os produtos requisitados ao respetivo Serviço, onde o Enfermeiro fará a conferência do mesmo, de modo a verificar se tudo se encontra de acordo com o solicitado.

#### **4.1.2. Requisição Individualizada**

Este tipo de distribuição personalizada destina-se à dispensa de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, assim como a doentes pertencentes aos serviços com distribuição clássica.

### **4.1.3. Sistema de Reposição de Níveis de Stock por Carregamento e Troca de Carros**

Neste sistema de distribuição, é efetuada a reserva de um stock quantitativo e qualitativo de medicamentos, de acordo com as necessidades do Serviço.

Existem os “carros” de armazenamento de medicamentos (Anexo I) que permitem a reposição dos níveis de stock, mantendo os medicamentos disponíveis e acessíveis ao Serviço. No CHUCB os Serviços que dispõem destes “carros” são Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Pediátrica, Urgência Obstétrica, e a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER).

Cada um destes carros tem uma composição fixa, a qual é reposta com a periodicidade estabelecida entre a Farmácia e o serviço utilizador. Depois de carregado, o carro é transportado para o respetivo serviço pelo AO dos SF, no dia e hora acordados, sendo efetuada a troca pelo carro cujo stock se encontra esgotado, o qual por sua vez é transportado para o armazém central da farmácia para posterior reposição.

Os artigos carregados nos carros são imputados ao respetivo serviço, sendo o processo efetuado através de leitura ótica de códigos de barra existentes nas gavetas do carro. A troca de carros é efetuada 1 ou 2 vezes por semana, dependendo do serviço.

### **4.1.4. Distribuição Semiautomática Através de Sistema Pyxis®**

Além dos sistemas de distribuição referidos, no CHUCB existe também outro tipo de armazém avançado, o Pyxis MedStation® (Anexo II). Este sistema consiste num armário de armazenamento, com dispensa de medicamentos, cujo acesso e gestão são efetuados através de uma consola central, a qual se localiza nos SF. O sistema é normalmente afeto aos serviços nos quais o sistema Distribuição em Dose Unitária (DIDDU) não é suficiente para satisfazer as necessidades, como é o caso das UCI. No CHUCB, quatro departamentos possuem Sistemas Pyxis®: a Urgência Geral, a Urgência Pediátrica, o Bloco Operatório e a UCI.

O sistema Pyxis® é constituído por várias gavetas com diferentes níveis de segurança, por colunas para armazenamento de medicamentos de grande volume e por um frigorífico. As gavetas de menor nível de segurança permitem o acesso a vários medicamentos, os quais se encontram separados por diferentes divisórias, as quais contêm várias unidades de medicamentos. As gavetas de nível intermédio possibilitam o acesso apenas a uma divisória, a qual contém várias unidades do medicamento no seu interior. As gavetas de maior segurança, as quais são reservadas à estupefacientes e psicotrópicos, são constituídas por divisórias onde são colocadas doses

unitárias, sendo que apenas se encontram acessíveis o número de divisórias que corresponde à dose prescrita. O stock é estabelecido pelo FH, tendo em conta as necessidades e a análise das médias de consumo. Diariamente, é gerada automaticamente uma lista de reposição de stock em cada armazém avançado, tendo em conta o stock disponível.

Para aceder ao armazém avançado Pyxis MedStation® é necessária introdução dos dados pessoais do operador, permitindo assim a identificação dos profissionais que executaram cada tarefa e, desta forma, rastrear e atribuir responsabilidades quando necessário. Para retirar algum medicamento, é necessário selecionar o doente ao qual será administrado, permitindo assim a atribuição do consumo do medicamento ao doente, de acordo com a prescrição médica.

Algumas das vantagens deste sistema semiautomático são: a diminuição da quantidade de medicamentos em stock nos serviços (implicando um menor investimento financeiro), o maior controlo dos medicamentos e permitir a associação do consumo de medicamentos aos respetivos doentes.

Nesta área, foi possível instruir-me com toda a informação inerente a este tipo de sistema de distribuição de medicamentos semiautomático, tendo compreendido o respetivo funcionamento. Também visitei 3 serviços que possuem o Pyxis®, nos quais colaborei sob orientação do TSDT, na organização de medicamentos e na contagem do stock existente, tendo sido efetuada a respetiva reposição, quando este apresentava quantidades inferiores ao stock de reposição estabelecido.

## **4.2. Distribuição Personalizada**

### **4.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária**

O DIDDU abrange, como o nome indica, a disponibilização de medicamentos em dose individualizada e em dose unitária.

A primeira, em dose individualizada, consiste na quantidade de medicamento que se encontra numa embalagem individual, devidamente identificada com informações como a DCI, a dosagem e o prazo de validade, enquanto a dose unitária corresponde à dose de medicamento prescrita para um doente específico a ser administrada de uma só vez, a uma determinada hora. A utilização deste sistema de distribuição tornou-se obrigatória por imposição legal [13].

Embora a DIDDU não satisfaça as necessidades de todos os serviços, a DIDDU confere sustentabilidade a vários serviços, como o internamento, onde o tempo de permanência dos doentes é superior, comparativamente aos restantes serviços, e o plano terapêutico possui um carácter contínuo.

A operação de individualização necessária a este sistema de distribuição pode ser realizada manualmente, ou com recurso a métodos semiautomáticos de reembalagem como o Fast Dispensing System (FDS) e o Kardex. Quanto ao modo de armazenamento, os medicamentos individualizados são normalmente armazenados em gavetas, as quais se encontram localizadas ao longo do armazém central, sendo organizados por ordem alfabética de DCI, podendo ainda ser armazenados no interior de sistemas automatizado de armazenamento, como o Kardex® e o Kardex®.

#### **4.2.2. Automatização do DIDDU**

A automatização, a qual incorpora movimentos precisos e uma elevada concentração de trabalho, é uma mais valia para todos os circuitos que exijam trabalhos repetitivos, uma vez que permitem reduzir o número de erros na preparação da medicação e o tempo de execução da tarefa, aumentando o acesso e a disponibilidade do medicamento, bem como a segurança e o bem-estar dos operadores envolvidos no processo. A automatização incrementa sobretudo a produtividade, a exatidão dos processos e o controlo da utilização dos medicamentos, aumentando a qualidade e eficácia da assistência ao doente.

#### **4.2.3. Sistema de Armazenamento e Distribuição Kardex®**

O Kardex® (Anexo III) constitui um equipamento de armazenamento rotativo vertical com ligação a um sistema informático. A automatização e a informatização proporcionada por este sistema permitem saber em qual das gavetas se encontra cada um dos medicamentos, proporcionando uma interligação com o sistema de prescrições, possibilitando deste modo a elaboração automática de uma lista, por serviço, onde os diferentes doentes são agrupados por medicamento que dele necessitam, bem como o número de doses individualizadas para cada um.

Por outro lado, o Kardex® Frio destina-se, aos medicamentos cujas características preconizam um acondicionamento a baixas temperaturas (2-8°C), sendo que o CHUCB não possui este tipo equipamento, sendo utilizado sistemas de refrigeração usuais para o efeito.

Resumidamente, a DIDDU proporciona inúmeras vantagens, como uma maior segurança para o doente (pois possibilita um adequado seguimento farmacoterapêutico), menor número de erros, melhor gestão da distribuição e a garantia do cumprimento da prescrição médica, promovendo o papel do FH na equipa [14].

### **4.3. Distribuição a Doentes em Ambulatório**

Esta distribuição de medicamentos e de dispositivos médicos pelos SF, nos departamentos do CHUCB, ocorre através da via tradicional e destina-se aos serviços onde a urgência e a variabilidade dos tratamentos impossibilita a implementação do sistema de distribuição individual diária.

Na área de ambulatório, a distribuição realiza-se por doente no serviço Hospital de dia ou no departamento de psiquiatria, enquanto que, na consulta externa de Planeamento Familiar, é efetuada apenas uma validação posterior desta mesma lista de prescrições e reposição de stock.

Os medicamentos de circuito especial exigem um controlo adicional. No caso de medicamentos hemoderivados, requisitados normalmente nos serviços da urgência, pelos serviços de internamento ou prescritos para administração no Hospital de dia (HD), necessitam prescrições em papel [15].

De acordo com a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho e o Despacho n.º 4322/2013, de 25 de março, a distribuição de fármacos do grupo farmacológico dos estupefacientes é efetuada com recurso à reposição de stock nivelado estabelecido para cada serviço, sendo efetuada a dispensa por serviço, mediante a entrega do respetivo impresso, no qual os profissionais de saúde responsáveis (o médico prescriptor ou o enfermeiro que administra a medicação) preenchem todos campos que confirmam o uso dos medicamentos nas condições previstas legalmente.

#### **4.3.1. Hospital de Dia**

Esta área do hospital revela uma grande importância para o tratamento de doenças, habitualmente de natureza crónica, que necessitam de administrações e controlo especiais, como é o caso dos medicamentos de elevado custo, os quais não permitem a administração no domicílio, ou que necessitam de um controlo da adesão à terapêutica. Os planos de tratamento são personalizados com permanência do doente no hospital menos de 24 h.

Neste serviço, o processo de distribuição de medicamentos exige uma prescrição personalizada prévia e o agendamento dos dias para tratamento. O FH é responsável pelo registo do consumo dos medicamentos a usar na data agendada, sendo que os procedimentos de preparação dos medicamentos e o registo de débito dos medicamentos é efetuado um dia antes do dia de administração.

Os medicamentos termolábeis são acondicionados separadamente num dos sistemas de refrigeração, sendo identificados com a data e o serviço de destino. Estes medicamentos são, normalmente, retirados imediatamente antes de dispensa, sendo colocados numa mala térmica com acumuladores de frio, de modo a garantir a manutenção da cadeia de frio em todo o seu circuito.

Os medicamentos da área de ambulatório, os quais possuem uma maior rotatividade, são acondicionados na área de atendimento a qual é chamada “Armazém 20”. O restante stock de ambulatório fica armazenado no “Armazém 10” que inclui duas câmaras frigoríficas, que incluem listagens na porta dos medicamentos, cuja organização é efetuada de acordo com os grupos farmacoterapêuticos associados ao nome de prateleira.

Nesta etapa, foram analisados os medicamentos mais requisitados no HD, sendo o Adalimumab, sob a forma de solução injetável, um dos fármacos mais requisitados, o qual pertence ao grupo farmacológico dos imunossupressores. Este fármaco consiste num anticorpo monoclonal humano recombinante que atua como inibidor do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). O fármaco em questão preencheu uma lacuna terapêutica, desde o ano de 2010, para o tratamento de doenças autoimunes como a artrite reumatoide, a artrite idiopática juvenil, a artrite psoriática, a espondilite anquilosante e a psoríase em placas e a doença de Crohn ou colite ulcerosa, as quais constam na lista de medicamentos sujeitos a monitorização.

Com a vasta utilização deste medicamento de marca original com o nome comercial “Humira”, as despesas apresentaram tendência de crescimento [16], apresentando evidências suficientes para aceitar que a alteração de um medicamento biológico de referência, nos doentes em tratamento, para um medicamento biossimilar, ou vice-versa, não acarreta perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas para os medicamentos como infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab, tendo sido elaborada uma estratégia de mudança (switch), com orientação da CNFT, entre marcas dos medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab [12], tendo sido feita a recomendação de começar o início de tratamento com um destes medicamentos biológicos com medicamentos cuja marca apresente menor custo para a instituição.

Na FH existe um fármaco original com nome comercial “Humira” (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) e dois medicamentos biossimilares com nomes comerciais de “Hyrimoz” (Sandoz GmbH) e “Imraldi” (Samsung Bioepis NL B.V.). O sistema informático avisa caso o doente tome o fármaco original prescrito previamente (caso justificado e autorizado pela CFT).

#### **4.3.2. Estupefacientes e Psicotrópicos**

Algumas classes de fármacos, como o caso dos grupos farmacológicos dos estupefacientes e psicotrópicos, devido às suas características exigem um controlo especial no processo de dispensa.

Uma vez que estas substâncias, por vezes, se encontram associadas a atos ilícitos como tráfico e consumo de drogas, os respetivos processos de requisição, dispensa e distribuição de fármacos obedecem a um circuito especial imposto legalmente [17, 18].

Como tal, é obrigatório preenchimento de um impresso especial (Anexo IV) para a requisição das substâncias especificadas, denominado Anexo X - Modelo nº 1509 da Imprensa Nacional – Casa da Moeda (Anexo X de Portaria n.º 981/98). Trata-se de um circuito fechado, cuja distribuição ocorre por reposição de stock nivelado, o qual corresponde a um stock fixo, estabelecido para cada serviço pelo Diretor, Enfermeiro Chefe e Farmacêutico, atendendo às características do mesmo.

O Anexo IV representa um impresso autocopiativo, cuja cópia permanece no serviço onde os medicamentos são entregues e o original regressa aos SF, onde será arquivado, devendo permanecer por um período mínimo de dez anos. No CHUCB, os estupefacientes e psicotrópicos

encontram-se armazenados num cofre, organizados por ordem alfabética de DCI (de acordo com o modelo First Expired, First Out) [19], sendo realizado um inventário semanal da totalidade do conteúdo do cofre (à sexta-feira). Os serviços de maior consumo deste tipo de medicamentos com fármacos maioritariamente usados são: VMER, UCI, a urgência obstétrica, o laboratório de medicina reprodutiva, a Medicina 2.

### **4.3.3. Hemoderivados**

Os fármacos hemoderivados FHD (derivados do sangue ou do plasma humanos) incluem a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas [20].

Tendo em conta o risco de natureza biológica de transmissão de doenças infecciosas do sangue, os hemoderivados estão sujeitos a regulamentação própria, a qual tem por objetivo a fácil rastreabilidade de qualquer medicamento pertencente a este grupo, desde a sua produção até à administração, sendo a prescrição personalizada. Para estabelecer uma linha temporal e sequencial das ações efetuadas com um determinado derivado do sangue e prevenir ou minimizar as consequências de um lote contaminado, para além da execução débito informático, é feito o preenchimento do Impresso modelo nº 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (Anexo V) para registo paralelo. Os dados inseridos pelo médico, nos Quadros A e B, incluem a informação sobre o doente e o médico, incluindo a sua assinatura e número mecanográfico, o FHD pretendido, a dosagem, a frequência, a duração do tratamento e o diagnóstico/justificação clínica. O FH, por sua vez, regista a dispensa do hemoderivado no quadro C. O modelo é constituído por duas Vias: “Via farmácia” e “Via serviço”. A primeira permanece nos SF, sendo a segunda arquivada no processo do doente. O quadro D de Via Serviço fica preenchida pelo enfermeiro que administra o medicamento.

Neste circuito tomei conhecimento e validei os quadros A e B, de responsabilidade médica, com os seguintes parâmetros:

- Preenchimento correto da identificação do serviço que solicita, número de processo e nome de doente;
- O nome do fármaco identificado através da DCI, com a respetiva dosagem, duração de tratamento e diagnóstico/justificação clínica.

Procedi o cálculo de dose do medicamento prescrito. É um procedimento muito importante pois estes medicamentos têm propriedades potente farmacológica podendo provocar consequências graves quer na sua falta quer no excesso (como o processo de coagulação). Caso exista alguma dúvida, um médico deve ser contactado para confirmar a dose prescrita ao doente.

Efetuei o preenchimento do quadro C: o nome de hemoderivado, a quantidade e lote, o nome de fornecedor, o número de certificado de análise do INFARMED publicado no respetivo website [21], o número sequencial anual de distribuição, a data e assinatura. Registei informaticamente o

consumo destes, por doente no serviço correspondente, usando o Módulo: “Consumo a Doentes c/Stock”. O sistema atribuiu o número de registo de Impresso o qual foi colocado manualmente no Impresso.

Os Impressos preenchidos ficam guardados no serviço de ambulatório durante um ano. Depois são arquivados durante 50 anos.

No CHUCB, os medicamentos hemoderivados encontram-se armazenados nos armários metálicos ou nos frigoríficos com controlo de temperatura de armazenamento contínuo, dependendo das suas propriedades. Como controlo adicional, em cada 2 semanas é realizado um inventário da totalidade deste grupo dos medicamentos.

#### **4.3.4. Conferência de Receituário Médico e Seguimento Farmacêutico**

A prescrição dos medicamentos no CHUCB é efetuada via eletrónica desmaterializada, devendo obedecer às disposições legais em vigor [22-24]. A calendarização das tomas no SGICM permite a orientação mais rápida no caso do seguimento farmacoterapêutico.

A problemática relacionada com a falta de adesão à terapêutica requer uma intervenção consistente, principalmente em casos de doentes com patologias crónicas seguidos nos SF. Assim, a adesão terapêutica corresponde ao grau ou extensão do comportamento da pessoa em relação à toma da medicação, ao cumprimento da dieta e à alteração de hábitos ou estilos de vida, de acordo com as recomendações veiculadas pelos profissionais de saúde [25]. Este conceito torna-se imprescindível na cedência de medicamentos por parte dos SF hospitalares para atingir efeitos desejáveis na terapêutica das respetivas patologias.

Particpei no processo de conferência de receituário e no seguimento farmacêutico das prescrições de medicamentos. Neste processo, foi feita a impressão da lista de movimento dos medicamentos dispensados aos próprios doentes, ou aos respetivos cuidadores, e aos técnicos de HD durante do dia anterior, sendo efetuada a validação das prescrições através da conferência do grupo farmacoterapêutico prescrito pelo serviço prescritor, a patologia do utente e a dosagem prescrita, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) [16], confirmado se o tratamento é realizado pelo doente sem interrupção. Deste modo, efetuei uma análise dos diplomas legais mais pertinentes, como a aprovação de CNF em caso de necessidade, o regime de dispensa (geral, excecional), assim como de outras informações integradas na parte de “Observações de prescrição” do doente no sistema informático.

### **4.3.5. Prestação de Informações ao Utente no Ato da Dispensa**

A dispensa de medicação ao utente deve ser acompanhada pelas práticas de aconselhamento, informação e comunicação com os doentes, de modo a assegurar uma correta utilização do medicamento, com garantia da adesão e persistência à terapêutica e minimização do desperdício.

Em consonância com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, no momento da dispensa de medicamentos, o utente recebe diversas informações, nomeadamente sobre: a via de administração, a posologia, os efeitos adversos pertinentes, as possíveis interações medicamentosas e alimentares, as condições de armazenamento, a quantidade de unidades dispensadas, o custo global da terapêutica e o próximo ato de dispensa. Apesar desta informação ser fornecida oralmente, o doente fica corretamente informado sobre o custo do tratamento, sendo responsabilizado pela manutenção da terapia durante o período de tratamento, mediante a assinatura de um termo de responsabilidade, o qual é facultado pelo farmacêutico aquando da primeira dispensa do medicamento.

Com vista em alcançar este objetivo, os SF do CHUCB elaboraram e distribuíram FI baseados nos folhetos de RCM e nos FI fornecidos pelo INFARMED [16], os quais são revistos a cada 3 anos, de acordo com o regulamento interno. Os FI incluem toda informação acima referida, sendo de fácil leitura para o utente, garantindo a respetiva efetividade.

## **5. Farmacotecnia**

A farmacotecnia, do grego *phármakon*, “medicamento»” + *tékhne*, “arte” + *-ia*, define-se como “a arte do medicamento” [26]. Neste setor dos serviços farmacêuticos, são preparadas formulações de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, na sua forma de comercialização, permitindo, no entanto, uma terapêutica personalizada, a qual visa dar resposta às necessidades específicas de cada doente. Para que este objetivo seja alcançado, é imprescindível a existência de uma estrutura de produção adequada, assim como um sistema de procedimentos que assegure o cumprimento da “Norma específica sobre manipulação de medicamentos” [27-29].

Assim, a área destinada a este processo de produção e controlo tem de ser estabelecida tendo em consideração o tipo e o nível de exigência das preparações farmacêuticas. Assim, deve ser efetuada a seleção criteriosa do local mais apropriado para a elaboração das preparações, com incorporação dos equipamentos mais adequados para o efeito.

Nos SF do CHUCB, a estrutura da área de farmacotecnia encontra-se subdividida em quatro secções:

- Preparação de citotóxicos e anticorpos monoclonais,

- Preparações de formulações estéreis;
- Manipulados não estéreis;
- Reembalagem de doses unitárias sólidas.

Todos os procedimentos inerentes às referidas secções englobam a elaboração de fichas de preparação para cada medicamento produzido, seguindo os critérios de qualidade pré-estabelecidos, de modo a garantir a segurança e eficácia do produto acabado. As referidas fichas são preenchidas pelo manipulador Farmacêutico Hospitalar (FH), ou TSDT, durante o processo de preparação, sendo submetidas ao controlo de qualidade, cujo processo é efetuado por outro farmacêutico que procede à verificação/confirmação dos componentes usados, designadamente se correspondem aos constituintes prescritos e constantes no rótulo, assim como se as restantes informações como o nome de doente, a data e o tempo de preparação e o prazo de validade do manipulado se encontram corretos. No fim do processo de controlo de qualidade, os resultados obtidos são assinados pelo farmacêutico responsável pelo processo.

De modo a conhecer melhor os processos e os procedimentos inerentes à realização das tarefas nas quatro secções dos serviços de farmacotecnia, procedi à leitura dos procedimentos internos de cada uma das áreas de trabalho, nomeadamente das normas que descrevem os procedimentos de preparação dos vários tipos de manipulados.

## **5.1. Preparação de Citotóxicos**

Os SF de CHUCB dispõem de uma unidade centralizada (UCPC) para a preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis (MCI), a qual tem como objetivo a preparação e distribuição desta classe de fármacos, assim como de anticorpos monoclonais. Devido à sua citotoxicidade indireta, os anticorpos monoclonais são considerados citotóxicos, embora não existam ainda evidências comprovadas relativamente aos potenciais efeitos colaterais associados à frequente exposição a estas substâncias [30].

Na sua maioria, os MCI destinam-se ao tratamento das doenças oncológicas, embora não de forma exclusiva, como o caso do Bevacizumab, o qual também é utilizado para a prevenção de complicações pós-cirúrgicas oftalmológicas, bem como o Metotrexato, que também é usado no tratamento de doenças autoimunes, etc.

A UCPC é constituída por três áreas: uma área de apoio e duas áreas isoladas de produção, as quais são constituídas por Sistemas Modulares (SM) de salas limpas Grifols Misterium® [31].

O primeiro SM encontra-se afeto à preparação dos MCI, o qual está subdividido em duas salas: Pré-sala e Sala de preparação.

A Pré-sala é o local onde é efetuada a colocação dos equipamentos de proteção individual, como a bata, a touca, a máscara, o cobrir sapatos e as luvas, sendo também efetuadas a lavagem e a

desinfecção das mãos. Adicionalmente, os manipuladores devem equipar-se na antecâmara, vestindo uma bata esterilizada e um segundo par de luvas esterilizadas.

A Sala de preparação dos MCI é uma zona asséptica, com pressão de fluxo de ar negativa obtida através de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical, a qual é destinada à preparação dos medicamentos de quimioterapia: reconstituição e diluição. As portas do SM permanecem fechadas, sendo apenas abertas, pelo mínimo período de tempo possível durante o acesso do farmacêutico, diminuindo assim a ocorrência de potenciais deslocamentos de ar, mantendo a assepsia do local. Esta zona encontra-se equipada com câmaras de fluxo laminar vertical classe II tipo B2 (modelo Nuair NU-425-300).

As câmaras de fluxo laminar NU-425-300 permitem garantir a qualidade das preparações e a segurança dos operadores mediante a produção de um fluxo de ar laminar vertical (classe II) descendente, o qual é filtrado através de um filtro HEPA (High-Efficiency Particulate Air), também designado como filtro absoluto. O filtro HEPA possui a capacidade de remover 99,7% de todas as partículas do ar maiores ou iguais de 0,3 µm, promovendo deste modo a obtenção de uma zona limpa na bancada de trabalho. A câmara de fluxo de ar laminar permite ainda a proteção do operador através do acesso limitado imposto por um vidro frontal, o qual permite o acesso restrito dos braços à zona de trabalho. Uso desta câmara (tipo B2) também protege o meio ambiente, pois o ar é previamente filtrado e depois expelido para o exterior do edifício.

No que se refere ao funcionamento do SM de salas limpas, este deve ser colocado em funcionamento com uma antecedência de 30 min, para estabilização, antes do início das atividades. Os parâmetros intrínsecos do ambiente do SM são controlados diariamente e registados no respetivo formulário, o qual se encontra colocado numa área acessível na zona de entrada na Pré-sala. A temperatura não deve exceder 25°C, a pressão recomendada na Pré-sala deverá ser superior a 1 mm H<sub>2</sub>O, sendo que na Sala de preparação a pressão deverá ser igual ou inferior a 0 mm H<sub>2</sub>O.

A limpeza e desinfecção das diferentes áreas de SM é efetuada de acordo com o Procedimento Interno do CHUCB. Dependendo das diferentes áreas associadas à preparação de MCI é efetuada do seguinte modo:

- Diariamente: nas áreas da câmara (chão, zona no interior do sistema de dupla porta para transferência de materiais necessários da zona exterior para sala limpa a seguir referido como transfer), as cadeiras, os caixotes de lixo, o banco Inox, o lavatório Inox, as portas, o puxador e os tabuleiros Inox.
- Semanalmente: limpeza do carrinho Inox, da mesa de apoio, das caixas de plástico de apoio, sendo também efetuada a limpeza total da câmara, incluindo as paredes e os tetos.

A limpeza é registada pelo assistente operacional, no respetivo formulário, os quais são validados pelo farmacêutico. Adicionalmente, é feita a limpeza das áreas de trabalho do farmacêutico, cuja

desinfecção é efetuada através do uso de compressas humedecidas em álcool 70% estéril antes e após de cada preparação.

A verificação periódica de câmara de fluxo laminar, a manutenção técnica e o controlo microbiológico são efetuados frequentemente com colaboração dos serviços definidos nos procedimentos internos do CHUCB.

O controlo microbiológico é efetuado para assegurar a técnica assética por parte do manipulador durante a preparação, garantindo assim a qualidade dos produtos. O referido controlo é efetuado com a seguinte frequência:

- Semanalmente, para controlo de produtos manipulados. A preparação da amostra é efetuada dentro de câmara de fluxo laminar vertical, sendo constituída por 2,5 ml de cloreto de sódio e 2,5 ml de água para injetáveis, não estando incluídos os componentes citotóxicos.
- Quinzenalmente, de forma alternada, no caso das superfícies (zaragoas de superfícies nos locais de trabalho dentro do SM), e dedadas das luvas e amostras do ar passivo com recurso a placas de sedimentação. As amostras são enviadas para o laboratório de patologia clínica e os resultados da análise, após verificação, são arquivados em papel e em formato digital (ficheiro informático).

A organização estrutural implementada, permite garantir a qualidade das preparações e a segurança dos operadores.

No exterior do SM da área de apoio encontra-se localizado o arquivo de apoio em suporte de papel e digital, sendo também armazenado o material clínico necessário à elaboração das preparações e o stock de MCI, dos soros e outros medicamentos utilizados como pré-medicação em quimioterapia (armazém 13). Os MCI são armazenados em estantes invertidas, de modo a prevenir a queda dos respetivos frascos, tendo sido colocada a sinalética recomendada pela *Joint Commission International* [32], a qual foi adotada segundo o procedimento do CHUCB.

Devido ao perigo biológico, o qual é favorecido pela manipulação destes fármacos, existe um procedimento e um kit específico para contenção de derrames, o qual possui todos os materiais e equipamentos necessários para uma correta limpeza e desinfecção do local de derrame (quebra/gotejamento/formação de aerossóis de medicamentos), sendo necessário delimitar a zona afetada, proceder à rápida limpeza da área e ao registo da ocorrência.

O CHUCB possui protocolos terapêuticos de quimioterapia normalizados e atualizados regularmente. Estes protocolos são elaborados, em cooperação, por médicos e farmacêuticos, com base na bibliografia de suporte. No CHUCB, uma das referências utilizada pelos médicos é o *Cancer Institute NSW* [33]. Assim, caso os protocolos terapêuticos contenham medicamentos que requeiram a aprovação de CFT, como o caso dos medicamentos de segunda linha de tratamento,

anticorpos monoclonais e dos medicamentos usados em *off-label*, entre outros, estes são submetidos a aprovação prévia pela CFT. Após a aprovação do protocolo, é na UCPC que este é parametrizado e criado no sistema informático.

O procedimento geral, adotado pela UCPC, para a preparação de quimioterapia injetável, refere que o FH faz a validação farmacêutica da prescrição médica. O cálculo das quantidades dos medicamentos usados na preparação de MCI é efetuado através do sistema informático (SGICM), os quais são verificados semanalmente (doses, superfície corporal, volumes, etc.).

Cada embalagem de medicamento usado na preparação é registada no módulo de preparações de citotóxicos do SGICM por número de lote, permitindo assim o rastreio dos lotes usados, o qual é imprescindível no caso de ocorrência de alguma reação/efeito adverso.

Os tratamentos para os doentes, são confirmados pelo enfermeiro do Hospital do Dia, após prescrição médica, através do nome do doente. O FH aceita a confirmação e faz de seguida a emissão dos respetivos rótulos e mapas de produção, confirma correspondência dos dados com os dados prévios, assina o mapa de produção, faz todos os registos informáticos no módulo do SGICM “Citotóxicos- Controlo de produção”. O FH procede à execução da respetiva preparação de quimioterapia, com validação posterior das preparações. Seguidamente, é efetuado o acondicionamento secundário num saco plástico próprio para acondicionamento de citotóxicos, (saco antiderrame) [31, 34], sendo as preparações enviadas posteriormente para o respetivo serviço e feita a assinatura no mapa de produção e no Formulário de entrega.

Nesta secção da Farmácia são também dispensados fármacos não citotóxicos, que, no entanto, funcionam como adjuvantes da terapêutica, tais como os antieméticos, entre outros.

Outro procedimento de preparação de MCI diz respeito ao reaproveitamento do concentrado para solução de medicamento Bevacizumab. Através deste procedimento são criadas doses únicas em seringas de 1ml a partir de um frasco multidose. [16, 35]. Estas preparações são efetuadas nos dias de cirurgias oftálmicas, sendo destinadas para uso *off-label* com o objetivo de prevenir a progressão de retinopatia diabética pós-operatória e maculopatia diabética [35].

Durante esta etapa, tive a oportunidade de participar na organização da preparação dos citotóxicos injetáveis, sob orientação do farmacêutico destacado na área de produção. Todo material necessário à manipulação de citotóxicos foi selecionado, tendo em atenção vários critérios de segurança para o manipulador, nomeadamente reduzir ao mínimo o uso de agulhas, de modo a prevenir potenciais acidentes por picada, usar ao máximo as conexões seguras “luer-lock”, prevenindo assim possíveis derrames líquidos. Após a preparação e acondicionamento secundário, validei as preparações confirmando a correspondência do nome do medicamento preparado com as informações colocadas no mapa de produção, coleí as etiquetas da respetiva sinalética em caso de derrames de citotóxicos e enviei as preparações para o serviço de Hospital do Dia. As preparações, logo após a validação, foram armazenadas individualmente em sacos

especiais de plástico selados, tendo sido colocados num recipiente à prova de derrames, o qual, por sua vez, foi inserido na maleta com acumulador de frio, que é utilizada na entrega de quimioterapia.

O tempo adotado para a preparação de citotóxicos, após a confirmação do nome do doente, segundo o procedimento do CHUCB, não deve exceder 2 horas, de modo a assegurar a preparação de citotóxicos em tempo útil, sem comprometer a qualidade ou a segurança [31]. Durante o meu estágio, o tempo médio de preparação de citotóxicos, durante 14 dias, foi de 50 minutos. Ao final do dia, procedia ao preenchimento da folha de registo do tempo de preparação, calculava o tempo médio ao longo do dia, arquivava os registos do dia e também colocava os mapas de produção das preparações dos doentes nas respetivas pastas.

## **5.2. Preparação de Medicamentos Estéreis**

A UCPC é responsável pela preparação de medicamentos que exigem condições especiais de manipulação, mediante o recurso a técnica assética, sob condições adequadas e com equipamentos apropriados, de modo a garantir a esterilidade e a apirogenicidade do produto.

A preparação de medicamentos estéreis é efetuada na segunda área isolada, a qual é constituída por um SM de salas limpas Misterium dedicado a esta atividade, o qual se subdivide numa Pré-sala e uma Sala de preparação dos Medicamentos Estéreis com funções análogas às descritas na preparação de citotóxicos. No entanto, a Sala de medicamentos estéreis, possui uma diferença em relação ao tipo de câmara de fluxo de ar, que neste caso é laminar horizontal, o que permite garantir a assepsia de soluções injetáveis, assegurando a proteção microbiológica do produto através do condicionamento do ar, o qual se desloca a uma velocidade definida através das linhas paralelas e orientadas no plano horizontal, originando assim uma pressão positiva na zona de trabalho localizada no interior de câmara, assegurando conseqüentemente a proteção do produto.

Analogamente à preparação de citotóxicos, a verificação periódica de câmara de fluxo, a manutenção técnica e o controlo microbiológico são efetuados com frequência, com a colaboração dos serviços definidos nos procedimentos apropriados de CHUCB. A diferença em relação à preparação da amostra do produto para controlo microbiológico é que consiste em 5 ml de bolsa de nutrição parentérica (NP) preparada no momento.

Compete à UCPC de CHUCB, a reconstituição e aditivação de bolsas de NP, que corresponde a uma forma de nutrição artificial especializada, a qual consiste na administração de nutrientes por via intravenosa a doentes com o trato gastrointestinal alterado e/ou que são incapazes de manter um estado nutricional adequado. São administrados macronutrientes como hidratos de carbono, lípidos, proteínas, e micronutrientes como oligoelementos, vitaminas, eletrólitos e água.

A NP é prescrita durante os processos de internamento, e após validação da prescrição por parte do farmacêutico de setor DIDDU. Caso existam, as prescrições são marcadas no SGISM. O FH do

setor de UCPC, verifica diariamente a presença destas prescrições, e procede a uma segunda validação em termos de incompatibilidades, de estabilidade de preparação, de adequação da posologia e do volume, do ritmo de perfusão, atendendo às características do doente, bem como às condições de administração e duração do tratamento.

Relativamente ao material de manipulação, este é selecionado tendo em atenção a garantia de qualidade do produto manipulado, sendo que para cada preparação são utilizadas diferentes seringas de tamanho adequado ao volume a ser manipulado. O material de manipulação, a bolsa de NP e os medicamentos selecionados são colocados no tabuleiro de Inox, sendo previamente pulverizados com álcool 70% (evitando encharcá-lo), sendo posteriormente transferidos, após secagem, através do *transfer* de dupla porta dentro de SM.

As bolsas preparadas transferem-se da sala Misterium para o controlo de qualidade e armazenamento, sendo armazenadas em embalagens fechadas em alumínio, para proteção da luz e colocadas na câmara frigorífica até entrega no serviço requisitante.

### **5.3. Preparação de Medicamentos Não Estéreis**

O CHUCB dedica-se à preparação de medicamentos manipulados (MM) [36] não estéreis, os quais apresentam uma determinada forma farmacêutica com dosagem adequada, para satisfazer as necessidades específicas de doentes que possuem condições de administração ou de farmacocinética alteradas, mais especificamente, doentes pediátricos e geriátricos, ou com formas farmacêuticas de uso frequente devido ao perfil do CHUCB, como a suspensão oral de Nistatina para prevenção de infeções bucais em doentes imunodeprimidos.

Os MM são preparados na sequência da prescrição médica ou mediante requisição do serviço, podendo ser classificados como calendarizáveis e urgentes.

Deste modo, as requisições calendarizáveis são feitas de acordo com as necessidades dos serviços requisitantes, pelo que o UCPC se compromete a preparar e entregar na data especificada do respetivo pedido. Estes pedidos, normalmente têm origem nos setores de ambulatório ou de DIDDU. Os farmacêuticos hospitalares destes setores enviam as requisições recebidas na UCPC para verificação/validação por parte de FH da área de farmacotecnia, nomeadamente quanto à adequação das fórmulas dos MM.

No caso dos pedidos urgentes, a preparação é efetuada tendo por base uma requisição informática pontual, de acordo com a prescrição médica, com a indicação da duração do tratamento e planificação da dispensa.

O FH do CHUCB elabora as fichas técnicas de preparação, as quais servem como a guia durante todo o processo de laboração, sendo criada uma ficha para cada MM. Nestas fichas técnicas constam a composição do medicamento (matérias-primas e respetivas quantidades), o

procedimento de preparação, as informações sobre a estabilidade/validade, o lote de produto, a data, e o número mecanográfico de quem preparou e de quem supervisionou. A cada um destes medicamentos manipulados é atribuído um rótulo, no qual é indicada a sua denominação (se for fórmula oficial) ou composição do medicamento (caso seja fórmula magistral), a identificação do doente (se for fórmula magistral), o lote, as condições de conservação, as instruções especiais de utilização, o prazo de utilização, identificação dos SFH, identificação do farmacêutico responsável/diretor técnico [36, 37, 38].

Caso se trate de um novo MM, isto é, que nunca tenha sido preparado anteriormente no CHUCB, o FH realiza uma pesquisa bibliográfica, de forma a averiguar a possibilidade de preparação do MM e elabora ficha de preparação do MM, assim como o respetivo rótulo [39]. Nas situações em que o MM não possa ser preparado, o FH contacta o médico prescriptor, para informar sobre a impossibilidade de preparação do MM e sobre a necessidade de uma alternativa adequada.

Os medicamentos são preparados por um TDST, sob supervisão e o controlo sequencial por parte dos farmacêuticos hospitalares, na área apropriada e reservada a esse fim, como o laboratório de farmacotecnia dos SF.

O laboratório de preparação de medicamentos não estéreis encontra-se dividido fisicamente em duas áreas: uma destinada à preparação de medicamentos não estéreis para uso interno e a outra área para os medicamentos de uso externo. O modo de armazenamento das matérias-primas no laboratório encontra-se organizado de acordo com as boas práticas de segurança, nomeadamente as incompatibilidades entre as matérias-primas disponíveis no laboratório. Separadamente, encontram-se as substâncias voláteis. Os frascos para acondicionamento dos manipulados ficam armazenados no armário próprio, após esterilização pelo serviço de esterilização, sendo armazenados de acordo com seu prazo de armazenamento.

Com o objetivo de aumentar a segurança dos MM preparados, foi instituído no CHUCB um procedimento de dupla verificação, na qual o manipulado é preparado pelo TSDT e, posteriormente, a validação da preparação realizada pelo FH, sendo efetuada a dupla verificação de todas as etapas críticas do processo de preparação, designadamente, as pesagens e as medições de volume. A validação das preparações inclui, no mínimo, a verificação das características organoléticas do MM, conformidade com a especificação da forma farmacêutica e a verificação final da massa ou do volume a dispensar, em conformidade com os dados no rótulo e com a ficha de preparação (FGP).

De forma a garantir a qualidade dos equipamentos, estes são calibrados anualmente e os respetivos documentos são arquivados.

## 5.4. Reembalagem de Medicamentos

Os SF do CHUCB procedem à reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), os quais são destinados ao sistema de DIDDU e aos doentes em regime ambulatorio, permitindo assim, reduzir o tempo de enfermagem dedicado à preparação da medicação a administrar, reduzir os riscos de contaminação do medicamento, reduzir os erros, constituindo consequentemente uma garantia de qualidade e segurança.

É efetuado com base na reembalagem individual dos medicamentos fornecidos pela indústria farmacêutica, em embalagens múltiplas, sendo necessário proceder à sua reembalagem individual e sempre que estes não sejam comercializados pela indústria nas doses prescritas.

Os medicamentos devem ser corretamente reembalados em recipientes adequados, os quais assegurem estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a integridade dos medicamentos, a higiene e a respetiva atividade farmacológica. O prazo de validade dos medicamentos reembalados é de 6 meses após de reembalagem, a não ser que o prazo de validade do fabricante seja mais curto, sendo que neste caso o prazo de validade manter-se-á igual ao do fabricante.

Os medicamentos são reembalados por um TDST, sob controlo sequencial por parte dos farmacêuticos hospitalares, na área apropriada e reservada a esse fim, como é a sala de reembalagem dos SF. O CHUCB possui 2 equipamentos para reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas, são:

- Um sistema automático de reembalagem FDS (*Fast Dispensing System*) para comprimidos inteiros, não termolábeis (pois o sistema não é refrigerado), e não fotossensíveis (pois não são produzidas fitas fotoprotetoras compatíveis com o sistema). O sistema consiste num conjunto de cassetes que contêm comprimidos, cápsulas, etc., os quais são dispensados, de acordo com a informação do *software*, através de um rotor. Este se encontra calibrado para um determinado medicamento, de uma dada marca e com uma certa dosagem [39].
- A máquina automática de reembalagem (MSAR), é utilizada para comprimidos fotossensíveis e citotóxicos (inteiros e fracionados de comprimidos divisíveis que não alteram as suas propriedades farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo com o fracionamento). O fracionamento é efetuado com um bisturi, substituindo a lâmina sempre que se procede ao fracionamento de um medicamento com uma substância ativa diferente.

É de destacar que nenhuma destas máquinas realiza a reembalagem de medicamentos termolábeis.

Os rótulos dos medicamentos reembalados no MSAR devem conter a seguinte informação: o nome DCI, a dose, a forma farmacêutica, o lote, a data de reembalagem, o prazo de validade atribuído pelo SF e a identificação do CHUCB. Caso seja reembalado uma fração (metade, um terço ou um quarto) é adicionado um pictograma identificativo do tipo de fração (metade, um terço ou um quarto), associado às cores do semáforo (vermelho para dosagens mais elevadas, amarelo para dosagens intermédias e verde para dosagens mais baixas), cuja sinalética se encontra adotada segundo o procedimento do CHUCB. Após a finalização do processo, o TSDT emite o formulário “Registo de lote de reembalagem de formas sólidas orais” com a informação relativa ao medicamento, (DCI, lote do fabricante, fabricante, lote de reembalagem, prazo de validade) e assina, sendo arquivado um alvéolo vazio de cada medicamento reembalado como comprovativo.

## **6. Informação e Atividades de Farmácia Clínica**

### **6.1. Validação das Prescrições Médicas: Garantia de Segurança de Uso de Medicamentos**

Antes de iniciar qualquer DDDU, toda informação relativa às necessidades dos serviços internos de CHUCB é submetida a uma profunda análise efetuada por três farmacêuticos especializados na área de Farmácia Clínica (FC). As instalações de apoio à atividade consistem numa sala de trabalho, a qual possui os equipamentos informáticos e a literatura de apoio adequada e necessária para o efeito.

A FC é responsável pelas seguintes atividades:

- Promoção da utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB;
- Controlo do tempo de antibioterapia e utilização de antibióticos de uso restrito;
- Monitorização da utilização de medicamentos (reconciliação farmacoterapêutica);
- Acompanhamento da nutrição artificial;
- Integração de visitas/reuniões clínicas;
- Monitorização dos níveis séricos de fármacos;
- Atividades de farmacovigilância;
- Colaboração na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- Disponibilização de informações sobre os medicamentos aos profissionais de saúde pela intranet;
- Elaboração quadrimestral da Newsletter dos Serviços Farmacêuticos.

É de destacar que o rácio aconselhado para a FC é de um farmacêutico por serviço de internamento ou por 60 camas - Reconciliação da medicação), sendo que no CHUCB existe um total de 304 camas.

A DDDU é o processo que melhor representa o sistema de distribuição com intervenção prévia do FH, visto que a dispensa de medicamentos é apenas autorizada após a validação das prescrições. Todas as prescrições validadas são registadas em suporte informático com designação “Validadas”, caso contrário ficam “Pendentes”, proporcionando assim o controlo contínuo do processo de validação. Esta parte de validação é efetuada a todas as prescrições.

A validação subdividida em duas partes: uma relacionada com o doente, baseada na prescrição de medicamentos, e outra relacionada com o medicamento propriamente dito. Por sua vez, a parte relacionada com o doente (correspondente à prescrição de medicamentos) pode também ser dividida em duas partes: não farmacológica e farmacológica. Por outro lado, a parte relacionada com o medicamento é dedicada à análise da adequação das prescrições relativamente à situação concreta do doente, de acordo com os respetivos parâmetros.

### **6.1.1. Validação das Prescrições Pediátricas**

A validação das doses prescritas foi feita de acordo com peso de criança. *Realizei este procedimento usando a literatura de consulta como o Guia Farmacoterapêutico do CHUCB.*

### **6.1.2. Validação das Prescrições para Doentes Idosos e Doentes com Diagnóstico com Atenção Especial Necessária**

Nesta área a maior é dedicada à parte da função renal dos doentes idosos e doentes diagnosticados com insuficiência renal, verificando no sistema informática, na parte da análise clínica a taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível de creatinina. Caso preciso foi feito ajusto de dose dos medicamentos de grupo antibióticos.

Nos casos dos utentes com doenças autoimunes, aos quais foram prescritos medicamentos antivirais (para tratamento COVID-19, Gripe A) são feitos os mesmos ajustes e verificados possíveis interações com medicamentos que eles tomam e não podem ser interrompidos [40]. A validação de todas as prescrições é efetuada após a conferência da dose de medicamentos prescrita, como o caso dos antibióticos, os antivirais etc., com o nível de função renal destes doentes. O farmacêutico tem acesso às análises clínicas dos doentes podendo acompanhar o processo. As necessidades de ajustar a dose do medicamento com a função renal, verifica-se no RCM e, caso seja necessário efetuar uma correção na dose prescrita, e efetuado o contacto com o respetivo médico.

### **6.1.3. Validação das Prescrições de Fármacos para Administração Através de SNG ou GEP**

Certas prescrições necessitam de uma validação adicional, devido ao facto de serem prescritos para administrar pela sonda nasogástrica (SNG) ou a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP). Neste procedimento é feita a avaliação das propriedades dos fármacos para dissolução, as possíveis interações com os materiais das sondas, etc.

Nestas situações a intervenção farmacêutica faz parte de apoio dos enfermeiros dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos nos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos;

Cada medicamento prescrito aos doentes destes grupos submetido à análise de acordo com as suas propriedades físico-químicos e recomendações no RCM para este tipo de administração. Caso ausência desta informação no RCM usa-se “*Guía de Administración de Medicamentos por Sondas de Alimentación Enteral*”, assim como outros Guias dentro do mesmo âmbito.

Nesta etapa, é efetuado o registo de cada medicamento que requer manipulação adicional (trituração, diluição, precauções especiais para manipulação etc.), na parte dos comentários ou caso seja contraindicado para manipulação é sugerida uma alternativa. Assim, feita a intervenção para os enfermeiros dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos nos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos. Este procedimento procede-se um registo adicional.

### **6.1.4. Reconciliação da Medicação**

A reconciliação da medicação (RM) é um dos processos que requer uma atenção especial. O objetivo é evitar os erros de medicação em todas as transições de cuidados, incorporando, para além do processo de identificação e resolução de discrepâncias, a avaliação da influência da medicação que o doente já tomava no domicílio, chamando a atenção para as duplicações, para a falta de medicamentos que doente já tinha aderido, assim como para as interações medicamentosas. Neste processo o doente é o centro da intervenção, sendo o objetivo principal proporcionar-lhe segurança [13, 14, 41]. A elevada prevalência de erros relacionados com medicamentos, especialmente em doentes polimedicados, bem como as suas consequências, determina a necessidade de prevenção da ocorrência de resultados negativos associados à medicação (RNM).

No CHUCB, esta prática tem uma abordagem sistemática, sendo este tipo de análise realizada diariamente. A RM começa com a etapa de entrada do doente no Hospital (serviços da urgência ou noutros serviços, nos quais o doente é internado por marcação prévia, etc.), onde o doente é questionado sobre medicação que fazia no domicílio, tendo ainda em conta a automedicação. Toda esta informação é incluída nos relatórios, os quais são registados informaticamente nas unidades hospitalares onde ocorre a transição do doente. Os farmacêuticos clínicos, por sua vez, investigam adicionalmente as prescrições já registados no histórico clínico constante no sistema

informático SClínico. Assim, é efetuada a parte fundamental na transição assistencial do doente, proporcionando o aumento da segurança e eficácia dos medicamentos. Desta forma, são evitados erros de medicação, tais como omissões, duplicações, doses inadequadas, interações, assim como problemas de adesão.

Durante esta etapa do estágio, participei no processo de reconciliação farmacoterapêutica, sob vigilância do farmacêutico clínico orientador. O ponto chave deste processo consiste na comunicação com os profissionais de saúde envolvidos em todas as etapas de transição do doente no hospital (médicos e enfermeiros) e a análise das prescrições da respetiva medicação. Todas as correções, avisos, e suspeitas são registadas nos ficheiros correspondentes. Para o efeito, os Serviços informáticos elaboraram programas adicionais baseados em Microsoft Access, uma vez que o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) não permite a alteração das prescrições por parte dos farmacêuticos. Consequentemente, como forma de colmatar esta “barreira” são efetuados contactos telefónicos com os médicos prescritores.

Após as validações e correções de todas as prescrições eletrónicas, é então gerado o mapa de distribuição para que os TSDT possam dar continuidade ao processo DIDDU.

## **7. Farmacovigilância**

A Farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamento(s). O Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de Fevereiro e o Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro de 2013 [42] transpõem para o ordenamento jurídico o sistema de Farmacovigilância Nacional. O atual Estatuto do Medicamento [15], define a estrutura do Sistema Nacional, sendo que é da competência de todos serviços de saúde e todos profissionais de saúde receber e recolher sistematicamente todas as informações sobre os riscos dos medicamentos para os doentes ou para a saúde pública, principalmente no que respeita a reações adversas e notificar reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos no Portal RAM [43]. No âmbito do Sistema de Farmacovigilância, o INFARMED, I.P. avalia e emite a informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos através dos Boletins de Farmacovigilância bimestrais.

### **7.1. Notificação de Reações Adversas**

A notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, realizada pelos farmacêuticos de CHUCB, processa-se de acordo com o procedimento interno “Notificação de reações adversas medicamentosas por profissionais de saúde”.

. Todas reações adversas graves encontrados são sujeitos a notificação obrigatória (Decreto-Lei nº 176/2006, estatuto de medicamento). considera-se que o caso de RAM é grave quando preenche um dos seguintes critérios:

- Causam a morte;
- Colocam a vida em risco;
- Motivam ou prolongam a hospitalização;
- Resultam em incapacidade persistente ou significativa;
- Anomalia congénita ou malformação;
- Clinicamente relevantes

Os serviços farmacêuticos de CHUCB apoiam, sempre que necessário, os restantes profissionais de saúde no cumprimento do referido procedimento, disponibilizando a informação necessária ao preenchimento o mais completo possível dos formulários ou efetuando notificação direta.

## **7.2. Farmacovigilância Ativa**

A farmacovigilância ativa pressupõe uma intervenção pró-ativa e próxima do doente para conseguir detetar e notificar RAM. A implementação destas medidas de monitorização terapêutica faz sentido no contexto de fármacos para os quais não se dispõe, ainda, de dados de segurança robustos (como os classificados pelas autoridades do medicamento com triângulo preto invertido) e os fármacos que são introduzidos de novo no guia farmacoterapêutico do hospital.

Os SF de CHUCB selecionam fármacos para serem monitorizados ativamente de acordo com os critérios descritos e a exequibilidade de execução destas tarefas.

Os fármacos que são introduzidos de novo no “Guia farmacoterapêutico do CHUCB”. e submetidas à farmacovigilância ativa são os seguintes:

- Medicamentos antifúngicos;
- Antibióticos;
- Fármacos antivirais para tratamento de COVID-19.

Caso seja registada uma quantidade de reações adversas significativa relativamente a estes novos fármacos, o hospital pode excluí-los do seu guia farmacoterapêutico e procurar novas alternativas mais relevantes no mercado farmacêutico.

Os registos associados à farmacovigilância ativa são efetuados em impresso elaborado e existente no CHCUB (Sistema farmacovigilância ativa).

## **7.3. Notificação de Erros de Medicação**

Todos os acontecimentos adversos relacionados com a medicação devem ser notificados o mais prontamente possível à Equipa de Gestão de Risco, de modo a possibilitar uma posterior análise e tratamento na Farmácia e/ou Comissão de Farmácia e Terapêutica. O processo de notificação

de erros de medicação segue os procedimentos inscritos no procedimento interno “Processo de gestão do risco aplicável a todos os incidentes e/ou eventos adversos do CHUCB”.

A responsabilidade da notificação é do profissional que deteta o erro de medicação.

A notificação é voluntária, sendo feita através do impresso elaborado no Hospital. Cada notificação é efetuada num novo impresso que, depois de devidamente fechado, é enviado ao Serviço de Gestão da Qualidade.

## **8. Ensaios Clínicos**

A Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, regulamenta a investigação clínica, abrangendo o regime de realização de ensaios clínicos, decorrente da transposição da Diretiva nº 2001/20/CE, definindo as responsabilidades de todas as partes envolvidas e de todas as exigências inerentes ao circuito do medicamento experimental. Segundo esta legislação, entende-se por Ensaio Clínico (EC) “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, como objetivo de apurar a respetiva segurança ou eficácia.”

O papel do farmacêutico prende-se sobretudo com o circuito do medicamento experimental, sendo atribuída a função de fazer o seu correto armazenamento e dispensa, comunicando aos participantes toda a informação relativa ao cumprimento do tratamento, designadamente:

- A posologia, o modo de administração e os possíveis efeitos adversos;
- A necessidade de devolução de todas as embalagens dispensadas, inclusive as vazias, para que seja possível avaliar a adesão à terapêutica.

Para tal, os SF de CHUCB dispõem para apoio ao Setor de Ensaios Clínicos (SEC) de um gabinete onde é efetuado o atendimento dos participantes dos EC e onde se encontram armários, os quais se encontram fechados com acesso restrito, sendo apenas acedidos pelos farmacêuticos responsáveis pelo SEC (todos com formação em Boas Práticas Clínicas), com condições de humidade e temperatura controladas.

Estes armários, encontram-se designados como SEC1: local de armazenamento de medicamentos para ensaios clínicos, SEC2: medicação devolvida pelos participantes incluindo embalagens vazias para controlo da adesão terapêutica, SEC3: onde se encontra arquivada a documentação relativa aos EC em curso e toda informação de apoio, SEC4: com documentação relativa aos EC encerrados, SEC FRIO: para armazenamento de medicamentos experimentais caso se necessitem a refrigeração.

Os ensaios englobam participantes doentes, os quais são divididos por grupos e cujos resultados se pretendem comparar – tratamento em estudo versus tratamento instituído para a patologia ou placebo. Os fármacos em estudo no CHUCB são essencialmente de foro ginecológico e fármacos do aparelho cardiovascular. A maior parte dos EC realizados na CHUCB correspondem as fases III e IV. O médico-investigador é responsável pela seleção dos doentes, cuja participação é voluntária, devendo, por isso, serem devidamente informados acerca dos riscos e benefícios do EC e assinar um termo de consentimento informado.

Para o início de um EC, o promotor (entidade responsável por conceber, gerir e financiar um EC) efetua uma pré-visita à CHUCB, por intermédio de um monitor (o profissional, dotado da necessária competência científica ou clínica, designado pelo promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados recolhidos), para verificar se existem condições para implementar um dado EC. Após avaliação positiva, o promotor tem de submeter o pedido para autorização do EC às autoridades reguladoras: a Comissão Ética para a Investigação Clínica, a Comissão Nacional de Proteção de Dados, o Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e o Conselho Administrativo do CHUCB [44, 45].

Após a obtenção de todas as autorizações, o promotor organiza a “visita de início”, uma reunião onde deve estar presente toda a equipa que realizará o EC (Equipa de Investigadores, monitor do EC e um Farmacêutico da SEC). Esta reunião tem como objetivo dar a conhecer e explicar detalhadamente o protocolo, o circuito do medicamento experimental, definir as responsabilidades e as tarefas de cada interveniente, os prazos para a sua execução e esclarecer todos os aspetos importantes que possam por em causa a realização e validação dos resultados do EC. É também entregue o “Dossier da Farmácia” do EC, onde constam diversas informações relevantes como os contactos dos elementos intervenientes, o protocolo e os procedimentos específicos da farmácia, a brochura do investigador (a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos à intervenção em estudo relevante para a investigação em seres humanos), as autorizações, etc. Ao longo do EC, o promotor também organiza visitas de monitorização ao centro, de forma a avaliar os progressos e o cumprimento do protocolo estipulado. Todas as dispensas de medicação são efetuadas de acordo com a prescrição médica. Cada receção do medicamento é registada exclusivamente pelo farmacêutico afeto pelo SEC.

No final do EC, o monitor realiza uma visita de encerramento, durante a qual é recolhida a medicação e é verificada a documentação arquivada. É de salientar que os SF são obrigados a ter em arquivo o dossier final do EC estudo, por um prazo mínimo de 15 anos, autorizado pelo CHUCB, de acordo com o Artigo 20.º do Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril.

## 9. Farmacocinética

A farmacocinética clínica permite estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação.

No CHUCB, a aplicação da farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado é efetuada por determinações analíticas de concentrações séricas dos fármacos com efeitos nefrotóxicos significativos como vancomicina e gentamicina. O objetivo é aumentar a eficácia, minimizando os RNM e evitando de sobredosagem. Estes fármacos possuem uma margem terapêutica estreita e apresentam uma variabilidade marcada pelo comportamento farmacocinético interindividual. No CHUCB, estes fármacos são normalmente submetidos à monitorização das concentrações séricas em todos doentes internados, servindo como guia para a otimização dos tratamentos. Os efeitos adversos surgem, normalmente, devido a aplicação de doses inadequadas ou devido a terapêuticas prolongadas, potenciando o aumento da toxicidade do fármaco. Devido à crescente prevalência de infeções por MRSA nos doentes internados, a prescrição de vancomicina tem vindo a aumentar e, com ela, aumenta a preocupação em monitorizar os níveis tóxicos que a mesma pode atingir.

Nesta fase, participei no processo de monitorização das concentrações séricas de Antibiótico Vancomicina usado por via intravenosa (IV). Para cada doente preenchi o Impresso elaborado no CHUCB, nomeadamente os seguintes campos dos dados dos doentes: idade, peso, altura e nível de creatinina, de modo a obter os parâmetros essenciais para o ajuste das respetivas doses.

As concentrações séricas obtidas, em conjunto com toda a informação clínica do doente, incluindo a determinação do nível de creatinina, são interpretadas com ajuda do programa informático de Farmacocinética Clínica, no qual se encontra incluído o modelo bicompartimental. A vancomicina apresenta uma atividade tempo dependente cuja eficácia está relacionada com o rácio AUC (área sob a curva) /CIM (Concentração Inibitória Mínima). Os parâmetros farmacocinéticos no doente (o volume de distribuição (Vd), a clearance do fármaco (CL) e o tempo de meia vida) são calculados utilizando o método Bayesiano. O software permite fazer simulações de novos regimes posológicos para um determinado doente bem como a análise dos regimes posológicos que têm sido administrados. Os dados provenientes dos cálculos efetuados a partir dos parâmetros farmacocinéticos introduzem-se no Impresso, sendo a comunicação dos resultados habitualmente efetuada ao médico via telefónica [46].

## 10. Conclusões

Dois dos pontos fortes desta etapa de estágio prendem-se com a integração da aprendizagem teórica em contexto de prática profissional, assim como com a adequação do curso às perspetivas profissionais futuras em farmácia hospitalar, uma vez que todo o conhecimento académico adquirido ao longo destes anos permitiu-me responder de forma adequada às exigências e desafios que surgiram, aumentando a minha capacidade de resposta, autonomia, confiança, profissionalismo e responsabilidade.

O contato com os grupos farmacoterapêuticos muito específicos, sujeitos a receita médica restrita, como os que fazem parte dos SF de ambulatório CHUCB, permitiram-me aprofundar os conhecimentos relativamente a medicina inovadora com evidencia comprovada para tratamento das doenças graves, sendo que muitos destes grupos farmacoterapêuticos permanecem ainda em regime de monitorização adicional, como o caso de fármaco Evolocumab, que até pouco tempo atrás ainda estava em regime dos ensaios clínicos em quais CHUCB participava. Além disso, obtive acesso às bases de dados científicas mais atuais sobre os tratamentos mais inovadores das diversas patologias, bem como alguns exemplos de uso off-label. Como ponto fraco, destaca-se a falta de desmaterialização em algumas áreas de distribuição, como distribuição dos circuitos especiais.

No âmbito da farmacotecnia, foi possível adquirir importantes conhecimentos bem como desenvolver ferramentas interpretativas e resolutivas das situações que surgem no decorrer do trabalho diário nas várias secções desta área. Durante este período compreendi a importância do rigor profissional em todas as funções desempenhadas pelo FH nesta área, bem como o seu papel contributivo e determinante na saúde e bem-estar dos doentes. O FH, como profissional responsável pelo medicamento, revela um papel fulcral na correta utilização do mesmo, proporcionando uma acessibilidade segura ao tratamento adequado a cada doente.

Relativamente aos pontos fracos que foram encontrados, destacam-se os seguintes:

- Necessidade de informatização dos registos das intervenções farmacêuticas. O farmacêutico só pode consultar os outros profissionais de saúde oralmente, sendo que não são efetuados registos no sistema informático SCIM, o que dificulta e prolonga o processo de comunicação entre os profissionais de saúde e, conseqüentemente, o processo de monitorização e ajuste de terapia;
- Falta de componente automatizada para distribuição de medicamentos termolábeis no sistema semiautomático de Kardex® (Kardex ® Frio), sendo usado, para estes medicamentos, frigoríficos comuns. A implementação da componente semiautomática de Kardex ® Frio poderia reduzir o tempo de preparação de medicamentos a distribuir, reduzir ainda mais os erros de preparação, melhorar e racionalizar a qualidade de trabalho de TSDT.

No que diz respeito às ameaças encontradas durante o estágio, sobressai a baixa capacidade orçamental para contratação de profissionais para os serviços farmacêuticos, constituindo assim o obstáculo mais relevante, nomeadamente em relação à contratação de farmacêuticos dedicados à área farmacotecnia.

## Bibliografia

1. Serviço Nacional de Saúde. *Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira* 2023. [Accessed: 03/02/2023]; Available from: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/servicos-clinicos/servicos-farmaceuticos/>.
2. Ministério da Saúde. Despacho n.º 13885/2004, de 14 de julho. Diário da República n.º 164/2012 - Série II.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro. Diário da República n.º 40/2004 - Série II.
4. Ministério da Saúde. Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro. Diário da República n.º 39/2017 - Série II.
5. Ministério da Saúde. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Diário da República n.º 55/2017 - Série II.
6. Serviço Nacional de Saúde. *Comissão de Farmácia e Terapêutica*. 2023. [Accessed: 28/02/2023]; Available from: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/comissao-de-farmacia-e-terapeutica/>.
7. INFARMED. *Formulário Nacional de Medicamentos*. 2016. [Accessed: 16/03/2023]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/OrientacoesCnft>.
8. INFARMED. *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos*. 2006 12/03/2023]; Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos).
9. Ministério da Saúde. Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro. Diário da República n.º 174/2022 - Série II.
10. Ministério das Obras Públicas, Transportes e Comunicações. Decreto-Lei n.º 18/2008, de 29 de janeiro. Diário da República n.º 20/2008 - Série I.
11. Serviço Nacional de Saúde. *Artigos do Catálogo On-Line*. 2023. [Accessed: 15/03/2023]; Available from: <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/Publico/Consulta.aspx>.
12. Serviço Nacional de Saúde. *Catálogo Electrónico Compras na Saúde*. 2023. [Accessed: 16/03/2023]; Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/catalogo-electronico-compras-na-saude/>.
13. Brou, M.H.L., et al., *Manual de Farmácia Hospitalar*. 2005, Lisboa.
14. JCI. *High Reliability Services*. 2023. [Accessed: 04/03/2023]; Available from: <https://www.jointcommissioninternational.org/>.
15. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006 - Série I.

16. INFARMED, I.P. *INFOMED: Base de dados de medicamentos de uso humano*. 2023. [Accessed: 18/06/2023]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
17. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993 - Série I-A.
18. Assembleia da República. Lei n.º 18/2009 de 11 de maio. Diário da República n.º 90/2009 - Série I.
19. World Health Organization, *Annex 7 - TRS 1025 - Good Storage and Distribution Practices for Medical Products*, in *WHO Technical Report Series 1025*, WHO, Editor. 2020. p. 20.
20. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro. Diário da República n.º 251/2000 - Série II.
21. INFARMED, I.P. *Lotes de Medicamentos Derivados do Sangue ou Plasma Humano Autorizados pelo INFARMED, I.P. e Dentro do Prazo de Validade 2016*, 16/02/2023]; Available from: [bit.ly/infarmed\\_institucional\\_documentacao\\_e\\_informacao](https://bit.ly/infarmed_institucional_documentacao_e_informacao).
22. Ministério da Saúde. Portaria n.º 210/2018, de 27 de março. Diário da República n.º 61/2018 - Série II.
23. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015 - Série I.
24. Ministério da Saúde. Despacho n.º 4322/2013, de 25 de março. Diário da República n.º 59/2013 - Série II.
25. World Health Organization, *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. 2003.
26. Editora, P. *Dicionário Infopédia da Língua Portuguesa: Termo Farmacotecnia*. 2023. [Accessed: 29-03-2023]; Available from: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/farmacotecnia>.
27. Ordem dos Farmacêuticos, *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, ed. C.d.C.d.E.d.F. Hospitalar". 1999, Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos.
28. Ordem dos Farmacêuticos, *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: A - Processos de Suporte*, C.d.C.d.E.d.F. Hospitalar", Editor. 2018, Ordem dos Farmacêuticos: Lisboa.
29. Ordem dos Farmacêuticos, *Norma Específica sobre Manipulação de Medicamentos*, in *Boas Práticas de Farmácia Comunitária*. 2018.
30. *ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2022. **28**(3\_suppl): p. S1-S126.
31. Gouveia, N.d.M.P., et al., *Manual de Preparação de Citotóxicos*, ed. C.d.C.d.E.d.F. Hospitalar. 2013; Ordem dos Farmacêuticos.
32. JCI. *Joint Commission International* 2023. [Accessed: 04/03/2023]; Available from: <https://www.jointcommissioninternational.org/>.
33. eviQ. *For the Benefit of All*. 2020. [Accessed: 29/03/2023]; Available from: <https://www.eviq.org.au/>.

34. World Health Organization, *Annex 9 - Guidelines on Packaging for Pharmaceutical Products*, in *WHO Technical Report Series*. 2002, World Health Organization: Geneva.
35. Jonas, B.J., et al., *Intravitreal Bevacizumab Combined with Cataract Surgery for Treatment of Exudative Macular Degeneration*. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2007. **23**(6): p. 599-600.
36. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004 - Série I-B.
37. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004 - Série I-A.
38. Ministério da Saúde. Deliberação n.º 1504/2004, de 30 de dezembro. Diário da República n.º 304/04 - Série II.
39. RoboPharma. *Robopharma - A Simplified Approach to Pharmacy Automation in a Complex World*. 2023. [Accessed: 29/03/2023]; Available from: [https://robopharma.com/?utm\\_term=pharmacy%20robotic%20dispensing&utm\\_campaign=General+Campaign+-+Europe&utm\\_source=adwords&utm\\_medium=ppc&hsa\\_acc=1817807037&hsa\\_cam=13664897022&hsa\\_grp=125740699162&hsa\\_ad=530010408959&hsa\\_src=g&hsa\\_tgt=kwd-1360639116176&hsa\\_kw=pharmacy%20robotic%20dispensing&hsa\\_mt=p&hsa\\_net=adwords&hsa\\_ver=3&gclid=EAIaIQobChMIu-XGw7yX\\_gIVWJBoCR1CHwKYEAAYASAAEgIctPD\\_BwE](https://robopharma.com/?utm_term=pharmacy%20robotic%20dispensing&utm_campaign=General+Campaign+-+Europe&utm_source=adwords&utm_medium=ppc&hsa_acc=1817807037&hsa_cam=13664897022&hsa_grp=125740699162&hsa_ad=530010408959&hsa_src=g&hsa_tgt=kwd-1360639116176&hsa_kw=pharmacy%20robotic%20dispensing&hsa_mt=p&hsa_net=adwords&hsa_ver=3&gclid=EAIaIQobChMIu-XGw7yX_gIVWJBoCR1CHwKYEAAYASAAEgIctPD_BwE).
40. Liverpool Drug Interaction Group. 2023 05/03/2023]; Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
41. Centro de Informação do Medicamento, *Reconciliação da Medicação: um Conceito Aplicado ao Hospital*, in *Boletim do CIM*. 2013, Lisboa.
42. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro. Diário da República n.º 32/2013 - Série I.
43. INFARMED. *Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos*. 2016 06/03/2023].
44. Ministério da Saúde. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Diário da República n.º 75/2014 - Série I.
45. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril. Diário da República n.º 65/2007 - Série I.
46. Rybak, M.J., et al., *Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Clinical Infectious Diseases*, 2009. **49**(3): p. 325-327.

# **Capítulo 3:**

## **Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária (Estágio Curricular)**

### **1. Introdução**

A Farmácia Comunitária desempenha um papel fundamental como um espaço de saúde para a população, sendo frequentemente a primeira porta de entrada para cuidados de saúde. Os farmacêuticos que trabalham nestas farmácias são altamente confiáveis e competentes, e desempenham um papel fundamental na garantia do acesso a medicamentos e no seu uso adequado. Os farmacêuticos fornecem informações aos pacientes no momento da dispensa, visando aumentar a adesão ao tratamento e detetar problemas relacionados com os medicamentos, a fim de prevenir possíveis resultados negativos. Portanto, a Farmácia Comunitária desempenha um papel crucial na prevenção e controlo de doenças, com o farmacêutico a desempenhar um papel central.

De acordo com o Código Deontológico (CD) da Ordem dos Farmacêuticos, o principal dever do farmacêutico é com a saúde e o bem-estar dos pacientes, colocando os interesses individuais e comerciais em segundo plano. Os farmacêuticos devem promover o acesso a um tratamento de qualidade, eficaz e seguro, exercendo sua profissão com diligência, zelo e competência, e contribuir para os objetivos da política de saúde.

Além disso, o farmacêutico comunitário necessita ter conhecimentos de gestão, de modo a garantir a subsistência da farmácia e oferecer assistência a todas as populações, incluindo acesso a medicamentos e outros serviços disponíveis nas farmácias.

O estágio em Farmácia Comunitária proporciona o primeiro contato com a prática do farmacêutico neste ambiente. Durante este período, os conhecimentos académicos são aplicados em benefício da comunidade, contribuindo para os cuidados de saúde da população.

O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária teve a duração de três meses, e foi desenvolvido na Farmácia de São João, situada na cidade da Covilhã, distrito de Castelo Branco, Portugal.

Nas próximas secções são descritas as várias etapas que foram experienciadas ao longo do referido período temporal.

## **2. Organização e Caracterização da Farmácia**

A Farmácia de São João (FSJ) encontra-se situada na Covilhã, na Rua Marquês de Avila e Bolama, nº 342, tendo como horário de funcionamento, segunda-feira a sexta-feira das 9.00h às 20h e Sábado das 9.00h às 13h.

A FSJ, faz parte do grupo das farmácias Holon, que é um grupo de farmácias a nível nacional e se caracteriza por ter uma abordagem holística da saúde, reunindo um conjunto de serviços e condições às farmácias aderentes. Os proprietários da FSJ, possuem outras farmácias na Covilhã e Fundão, o que permitiu durante o estágio visitar valências diferentes que ocorrem nas mesmas.

De acordo com o Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, que define o regime jurídico das farmácias de oficina (RJFO), a propriedade das farmácias fica reservada a pessoas singulares e a sociedades comerciais (Artigo 14.º), no caso da Farmácia São João, é uma sociedade comercial, a empresa Sequela - Sociedade Farmacêutica.

De um modo geral, as farmácias Holon se destacam por oferecer um atendimento proativo e personalizado, mantendo uma forte comunicação com os seus clientes. Além disso, possuem um portfólio de produtos e serviços inovadores e diferenciados.

### **2.1. Recursos Humanos**

O regime jurídico das farmácias de oficina, definido no RJFO, estabelece um quadro global e de enquadramento do sector, sendo que uma farmácia deve dispor de pelo menos, de um diretor técnico e de outro farmacêutico (Nº. 1 do artigo 23.º), sendo que a FSJ cumpre esta norma estabelecida relativamente ao quadro profissional, sendo que atualmente a equipa da FSJ é composta da seguinte forma:

- Dra. Dina Esteves: Farmacêutica e Diretora Técnica permanente que assume a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Dr. Alexandre Espírito Santo: Farmacêutico;
- Dra. Cátia Pereira: Técnica de Farmácia.

A equipa técnica da FSJ, além das funções inerentes ao atendimento e aconselhamento farmacêutico, têm responsabilidades na gestão de encomendas e faturação. Todos os membros da equipa são devidamente identificados, mediante o uso de um cartão, o qual contém o nome e o título profissional (Artigo 32.º).

### **2.2. Instalações, Equipamentos e Serviços**

A FSJ é um espaço dedicado à venda de medicamentos ao público, tendo sido projetada e dotada de instalações e equipamentos adequados, de acordo com as regulamentações estabelecidas no

Artigo 29º do RJFO (na sua redação mais atual). Além da venda de medicamentos, a FSJ oferece outros serviços de saúde estabelecidos por lei.

Deste modo, cumprindo com o estabelecido pelas Boas Práticas Farmacêuticas de Farmácia Comunitária (BPF) [1], relativamente aos elementos exteriores à FSJ, verifica-se que:

- A FSJ encontra-se perfeitamente instalada ao nível da rua, sendo facilmente visível e acessível;
- Possui uma rampa de acesso a deficientes (Artigo 10.º RJFO);
- Encontra-se bem identificada através da inscrição do vocábulo “FARMÁCIA” e o símbolo cruz verde, devidamente aprovados pelo INFARMED, sendo iluminados durante a noite.
- A fachada da farmácia encontra-se limpa e em boas condições de conservação;
- Na montra de vidro são indicados os serviços prestados na Farmácia tais como: as consultas de nutrição e podologia, a monitorização da tensão arterial, triglicéridos e glicémia, assim como a administração de vacinas e outros fármacos injetáveis.

Do exterior da farmácia, é possível encontrar informações visíveis sobre o horário de funcionamento, a direção técnica da farmácia e informações atualizadas sobre as farmácias do município que estão em serviço permanente ou disponíveis, juntamente com suas localizações. Além disso, são exibidos de forma visível os serviços farmacêuticos oferecidos, os seus respetivos preços, a disponibilidade do livro de reclamações e as campanhas de desconto em produtos farmacêuticos (Artigo 28º do RJFO). Quanto aos horários de funcionamento e os turnos, estes são definidos, comunicados ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) e afixados conforme o regulamento estipulado através do Decreto-Lei nº172/2012, de 1 de agosto.

Relativamente ao espaço interior da FSJ, este foi projetado para garantir a segurança, conservação e preparação adequada de medicamentos, proporcionando uma adequada acessibilidade, conforto e privacidade tanto para os pacientes quanto para a equipa de trabalho. Deste modo, as dimensões das instalações da FSJ estão em conformidade com o anexo da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho, e incluem as seguintes divisões:

- Área de atendimento ao público;
- Armazém;
- Laboratório;
- Gabinete para Prestação de Serviços Farmacêuticos (GPSF) pessoalmente;
- Instalações sanitárias.

Na FSJ, para além das instalações obrigatórias, existem também algumas áreas adicionais, designadamente um escritório e uma área para a receção das encomendas, cujo acesso é restrito aos funcionários. A área de receção das encomendas encontra-se localizada entre a zona de

atendimento e o armazém, e destina-se à receção e processamento de encomendas. Esta área é composta por um balcão de trabalho, equipado com um computador, um leitor ótico, uma impressora, uma fotocopiadora e um telefone de rede fixa.

A zona de atendimento ao público (ZAP) é composta por quatro balcões, os quais foram devidamente modificados de forma a evitar a propagação e disseminação do vírus SARS-CoV-2, tendo sido dotados de barreiras de proteção física em acrílico (Norma nº 003/2020, de 16/03/2020 atualizada em 22/03/2020 - Infeção por SARSCoV-2 (COVID-19) – Farmácias comunitárias). Na parte posterior dos balcões, encontram-se localizados expositores, inacessíveis aos clientes, nos quais são expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos fitoterapêuticos, medicamentos de uso veterinário, entre outros.

Na ZAP, existem “ilhas” localizadas na zona central, assim como expositores, de livre acesso ao público, onde podem ser encontrados produtos de higiene corporal e íntima, produtos de puericultura, produtos dietéticos de alimentação especial e infantil, suplementos alimentares, produtos ortopédicos, produtos de estomatologia, desinfetantes, e ainda outros produtos considerados sazonais, como por exemplo os protetores solares, repelentes, etc. É de salientar que todos os produtos possuem os respetivos preços e descontos devidamente assinalados, quando aplicável.

Ainda na ZAP, foram instalados bancos onde as pessoas se podem sentar enquanto aguardam o seu atendimento, bem como uma balança de análise corporal, a qual possibilita a medição do peso, da pressão arterial, e do índice de massa corporal (IMC), e um contentor de recolha de embalagens de medicamentos que já não são utilizados, ou que se encontram fora do prazo de validade (PV), os quais são encaminhados para posterior reciclagem pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED).

Com intuito de rentabilizar um espaço útil e otimizar o fluxo de pessoas e produtos, o armazém dispõe de duas zonas diferenciadas que ocupam dois pisos das instalações da farmácia.

Na área do piso superior do armazém, o qual é composto por gavetas e prateleiras, encontram-se armazenados os produtos de saúde em quantidades suficientes para o atendimento ao público.

Ainda no piso superior do armazém, a zona mais próxima da área de atendimento ao público é dotada de conjunto das prateleiras para armazenamento de produtos de maior rotatividade (stock TOP), enquanto que os medicamentos de uso externo como as pomadas, cremes, pós, etc., encontram-se, no mesmo armazém, num armário específico. Ainda nesta zona, existe um armário com prateleiras, no qual são colocadas as reservas de produtos efetuadas pelos utentes.

Relativamente ao piso inferior armazém, este é afeto ao armazenamento do stock de reserva de produtos, os quais são adquiridos em maior quantidade, permitindo assim, durante as fases de

menor afluência de utentes, uma fácil e rápida reposição de stock de TOP a partir do stock de reserva.

No que concerne à organização dos produtos de saúde, estes são armazenados por ordem alfabética de nome comercial em gavetas numeradas, sendo feita a atribuição do número de gaveta no sistema informático a cada um dos produtos, permitindo assim encontrar os produtos de uma forma mais rápida e eficaz durante o processo de atendimento ao cliente. É de salientar que as superfícies da zona de armazém são feitas de materiais de fácil limpeza, cumprindo assim com as recomendações das BPF.

De acordo com as recomendações das BPF, os equipamentos gerais e específicos da farmácia, como os frigoríficos, que permitem o armazenamento de medicamentos a uma temperatura adequada, os equipamentos de monitorização da temperatura e humidade, que permitem o controlo de temperatura e humidade na farmácia, as balanças, os materiais de vidro e outro equipamento de laboratório, encontram-se em bom estado de funcionamento e cumprem com o desempenho requerido.

É de destacar que os referidos equipamentos seguem os respetivos planos de manutenção aprovados e os planos anual de calibração/verificação, cujos resultados são reportados nos documentos emitidos, demonstrando assim o funcionamento adequado através da evidência do cumprimento dos critérios de aceitação definidos.

É de referir que as condições de armazenamento são controladas através de termohigrómetros, sendo efetuados registos diários de temperatura e de humidade nas áreas de armazém, sendo que estes valores devem manter-se abaixo dos 25°C e dos 60%, respetivamente (BPF). A temperatura do frigorífico também é monitorizada, sendo emitido um sinal de alarme caso a temperatura se encontre fora do intervalo preconizado.

### **2.3. Sistema Informático**

Para gestão da farmácia, a FSJ possui como Sistema Informático (SI) o Sifarma® 2000 (SIF2000), o qual é fornecido pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), e introduzido em Portugal pela empresa Glintt. O sistema, permite a gestão de todos os processos inerentes ao medicamento, facilita a faturação do receituário e permite aceder à informação sobre os utentes, produtos e respetivos fornecedores. Na FSJ, estão em uso os dois módulos de SIF2000 concomitantemente: no nível do atendimento o trabalho efetua-se com o "Módulo de atendimento" e nas restantes componentes, com o Sifarma 2000.

Os principais módulos do SIF2000 são: Atendimento, Gestão de encomendas, Receção de encomendas, Gestão de Lotes por Faturar, Gestão de utentes e Gestão de produtos.

No módulo de Atendimento encontra-se toda informação disponível sobre os produtos comercializados (fichas de produtos (FP), as classificações dos produtos, dados da iSaúde, etc.), assim como sobre os utentes da FSJ. O SI permite pesquisa de designação de qualquer produto por vários modos (DCI ou por nome comercial (NC)).

Relativamente à pesquisa de utentes, esta pode ser efetuada de várias maneiras, nomeadamente por nome, número de identificação fiscal, etc., sendo de salientar que todos os dados se encontram protegidos de acordo com o Lei de proteção de dados pessoais (Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto).

No que respeita aos módulos de Gestão de Encomendas, Receção de Encomendas, Gestão de Lotes por Faturar, estes são utilizados para a gestão de processos de encomenda, receção e faturação, sendo que cada funcionário tem um código de acesso, pelo que cada operação é registada e associada ao funcionário que a efetuou.

### **3. Informação e Documentação Científica**

De acordo com as recomendações das BPF, designadamente a Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos, a FSJ dispõe de fontes de informação continuamente atualizadas, cujo acesso é imprescindível no momento da dispensa de medicamentos.

Das fontes de informação obrigatórias, a FSJ possui:

- A Farmacopeia Portuguesa (FPT), 9ª edição, em formato de papel [2];
- O Prontuário Terapêutico em formato eletrónico [3];
- O RCM, acessíveis através da base de dados INFOMED [4];
- Diversos formulários de pesquisa relevantes para a atividade, sendo o Formulário Galénico Português (fonte não obrigatória) em formato de papel;
- A legislação farmacêutica e a documentação oficial referente à regulação da atividade [5, 6].

As restantes fontes de informação estão acessíveis via internet, de modo permanente, nos terminais informatizados onde seja realizada a dispensa farmacêutica, provendo, se for necessário, informações sobre as indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento.

No processo de dispensa, o SIF2000 contempla toda informação necessária, de forma resumida, a qual se encontra incluída em todos os módulos do SI, proporcionando um rápido acesso. Em Anexo VI pode ver um printscreen do SIF2000 no momento de dispensa de pílula contracetiva com nome comercial Arankelle MG, 3/0,02 mg.x63 comprimidos revestidos (DCI: Drospirenona 3mg/ Etinilestradiol 0,02 mg).

Em caso de necessidade de informação adicional pormenorizada, na secção do “Produto” encontra-se acessível para consulta a FP com vários tipos de informação compilada: farmacoterapêutica (na parte de “Informação Científica”), económica (preços, informação compras/vendas), ou de classificação (forma farmacêutica, família, subfamília, classificação ATC, tipo de receita e o grupo homogéneo). Na secção “iSaúde” encontram-se os folhetos informativos relacionados com o medicamento comercializado, os quais podem ser usados como fontes de informação adicional relacionada com o medicamento dispensado.

Existem ainda outras fontes de informação na FSJ, as quais dizem respeito a receção de revistas profissionais, como “Farmácia Clínica” e “Farmácia de Distribuição” da Netfarma, via correio postal.

## **4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde: Classificação, Definição e Quadro Legal Aplicável**

De acordo com o Artigo 33.º do RJFO, de 31 de agosto, as farmácias de oficinas podem fornecer ao público uma vasta gama dos produtos, de acordo com os diferentes quadros legais, sendo que alguns só podem ser dispensados mediante determinadas condições. Importa, por isso, perceber as particularidades associadas a estes produtos.

### **4.1. Medicamentos**

De acordo com a designação do Artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (Regime Jurídico dos Medicamentos de Uso Humano ou estatuto do medicamento (EM)), medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica.

O regime jurídico dos medicamentos desempenha um papel fundamental na regulação de diversas áreas, como o fabrico, o controlo de qualidade, a segurança, a eficácia, a introdução no mercado e respetiva comercialização. Devido às propriedades específicas dos medicamentos e à necessidade de garantir a defesa e proteção da saúde, atender às necessidades da população e promover o consumo racional de medicamentos, a atividade farmacêutica é remetida para legislação especial.

De facto, o EM constitui uma base para o quadro legal dos medicamentos fabricados industrialmente ou cujo fabrico intervenha um processo industrial, incluindo medicamentos homeopáticos e medicamentos tradicionais à base de plantas.

No que se refere aos sistemas de classificação dos medicamentos, estes constituem um instrumento essencial ao fornecimento de diversas informações para as atividades dos profissionais de saúde

numa perspetiva de desenvolvimento de bases de dados de medicamentos, dotando os especialistas de instrumentos adequados ao apoio à prescrição, potenciando os mecanismos indutores de racionalidade da prescrição e utilização de medicamentos.

Existem várias classificações de medicamentos justificadas pelas suas características técnicas, assim como pela necessidade de vigilância especial ou por razões de saúde pública.

Assim, a classificação dos medicamentos de acordo com as indicações terapêuticas para as quais são aprovados e autorizados, permite aos profissionais de saúde a rápida identificação dos medicamentos, face às terapêuticas a que se destinam.

Em Portugal, a correspondência desta classificação com a classificação ATC da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi aprovada pelo Despacho n.º 2977/2014, de 13 de fevereiro. Esta classificação é adotada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, como é o caso do Prontuário Terapêutico (PT) e do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), bem como nos processos de autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos e nos instrumentos normativos em matéria de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos. No anexo II do Despacho n.º 2977/2014, encontra-se uma Tabela de correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC da OMS, que pode ser sempre consultada no SI durante atendimento caso seja necessária a reconciliação das intenções do prescritor com o problema de saúde apresentado pelo doente.

Contudo, os sistemas de classificação mais usados em Farmácia Comunitária são classificação quanto à dispensa ao público, de acordo com a classificação legislada através do artigo 113.º do EM, o qual classifica os medicamentos em dois grupos principais, conforme preenchem certas condições relacionadas com o risco para saúde e a necessidade de utilização sob vigilância médica:

- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM);
- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), incluindo medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas.

Os MNSRM, por razões de natureza técnico-científica e de defesa da saúde pública, possuem uma subcategoria de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), cujo intuito é assegurar que a sua dispensa seja realizada sob a responsabilidade técnica de um farmacêutico. Em todo o caso, o INFARMED, pode autorizar a reclassificação de MSRM em MNSRM-EF, atendendo ao perfil de segurança ou às indicações terapêuticas do medicamento, com observância dos protocolos de dispensa por parte das farmácias (Artigo 115.º do EM).

#### **4.1.1. Medicamentos Genéricos**

De acordo com o artigo 3.º do EM um medicamento genérico contém a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, possui a mesma forma farmacêutica, sendo que

a respetiva bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada através de estudos de biodisponibilidade apropriados.

Deste modo, conforme o artigo 3º da Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto, durante a dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve informar o paciente sobre a disponibilidade de medicamentos genéricos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento prescrito, que são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), assim como sobre o medicamento de preço mais baixo disponível no mercado.

Consequentemente, as farmácias devem ter pelo menos três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, selecionados entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo (Artigo 120.º-A do EM). A farmácia deve fornecer o medicamento de menor preço, a menos que o paciente faça uma opção diferente.

Os medicamentos genéricos podem ser facilmente identificados pela sigla (MG), a qual é indicada na embalagem exterior do medicamento.

#### **4.1.2. Substâncias Psicotrópicas Sujeitas a Controlo Especial**

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes atuam no sistema nervoso central, sendo úteis no tratamento de diferentes doenças. Contudo, podem causar fenómenos de tolerância e dependência, tornando-se alvo de utilização abusiva e práticas ilícitas. Assim, no sentido de evitar este tipo de situação, existe um quadro legislativo que determina o controlo do mercado lícito destas substâncias.

Assim, a aquisição, o armazenamento e a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes têm algumas particularidades em relação aos procedimentos, como a prescrição médica, o controlo de receituário, sendo necessário o envio de uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico mensalente ao INFARMED (Artigo 18.º de Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro), sendo assim atribuídas responsabilidades ao farmacêutico.

As substâncias consideradas como psicotrópicas e estupefacientes estão listadas nas tabelas I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, II-C, III e IV, anexas no referido Decreto-Lei.

#### **4.1.3. Medicamentos Homeopáticos**

Os Medicamentos Homeopáticos (MH) são regulados pelo EM (Artigos 136.º-140º). Os MH definem-se como medicamentos obtidos a partir de substâncias [7] denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na Farmacopeia Europeia (FE) ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios (Artigo 3.º do EM). Note-se que a homeopatia defende o tratamento da doença através de substâncias (matérias-primas homeopáticas) utilizadas em diluições elevadas, capazes de causar no organismo saudável sintomas semelhantes aos da doença

[7]. Existem, contudo, algumas especificações legais em relação aos MH que os distinguem dos restantes medicamentos, destacando-se o facto de poderem beneficiar de um procedimento de registo simplificado (Portaria n.º 94/2009, de 28 de Janeiro), caso em que o acondicionamento secundário, primário e o folheto informativo têm de conter, entre outras, as seguintes informações: indicação “medicamento homeopático” (em maiúsculas e fundo azul) e menção “sem indicações farmacêuticas aprovadas” (Artigo 139.º do EM).

Na FSJ, os MH representam uma pequena parte dos produtos em stock, tratando-se todos de MNSRM, são essencialmente utilizados no tratamento de distúrbios menores como estados gripais, constipações e rinites (Oscilloccinum grânulos, Stodal xarope), ansiedade e perturbações ligeiras do sono (Sedatif PC comprimidos), etc.

#### **4.1.4. Produtos Fitoterapêuticos**

Entende-se por fitoterapia a terapêutica baseada exclusivamente no uso medicinal de plantas [8], sendo que o registo dos produtos fitoterapêuticos, considerados medicamentos à base de plantas (MBP), encontra-se regulado na Secção VI do EM. Deste modo, os MBP são medicamentos que contêm substâncias ativas derivadas de plantas, têm uma indicação específica e destinam-se a serem administrados sem vigilância médica (tratando-se, portanto, de MNSRM), por via oral, externa e/ou inalatória, numa dosagem e posologia determinadas, nas quais são comprovadamente não nocivos e apresentam efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a sua longa utilização terapêutica. A rotulagem e o folheto informativo destes medicamentos contêm a menção de que se trata de um MBP para utilização na ou nas indicações nele especificadas. (Artigos 3.º, 113º do EM).

Na FSJ, este tipo de produto não tem muita procura, sendo que esporadicamente se deve essencialmente às campanhas de publicidade.

## **5. Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia**

As preparações officinais e magistrais fazem parte dos MM preparados nas farmácias, sendo que a fórmula magistral corresponde ao medicamento preparado em farmácia segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, enquanto que o preparado oficial é preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário (FGP ou de outro Estado Membro).

Os MM não se encontram abrangidos no âmbito do EM, sendo regulados por um quadro legislativo próprio que tem por base o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril que os define.

Os MM podem trazer vantagens para os utentes, na medida em que permitem a individualização da terapêutica, o preenchimento de lacunas no mercado dos medicamentos industrializados e a

obtenção de associações de substâncias ativas ou de formas farmacêuticas não disponibilizadas pela indústria. Deste modo, o farmacêutico é responsável por verificar a segurança do MM, garantir a qualidade da preparação e prepará-lo segundo as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, tendo em conta que existem substâncias cuja utilização na preparação de MM é proibida (Deliberação n.º 1498/2004, de 29 de dezembro).

Uma vez que a FSJ não efetua preparações de manipulados devido à baixa quantidade de prescrições para este tipo de medicamentos, nas Farmácias do grupo Holon, localizadas nas cidades da Covilhã e do Fundão, esta função foi atribuída à Farmácia Diamantino, localizada na cidade do Fundão. Deste modo, sempre que é solicitado algum medicamento manipulado, é efetuado um pedido à Farmácia Diamantino, a qual fica responsável pela preparação e envio do manipulado para a FSJ ou para outras Farmácias do grupo inseridas nestas duas cidades, como o caso da Farmácia Covilhã e da Farmácia Pedroso. Durante o meu estágio, foi possível efetuar uma visita à Farmácia Diamantino, onde conheci os principais aspetos relacionados com esta área, os quais se encontram descritos de seguida.

## **5.1. Instalações e Equipamentos**

As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo realizam-se num local adequado – laboratório localizado no interior da farmácia, o qual é suficiente isolado para evitar riscos de contaminação cruzada durante as operações de preparação. Para estes fins, a entrada do farmacêutico só é permitida desde que devidamente equipado com bata e obrigatoriamente com máscara.

O laboratório possui iluminação e ventilação adequadas, com temperatura e humidade constantes, sendo diariamente monitorizadas e registadas nos respetivos ficheiros. As superfícies da área laboratorial são de fácil limpeza (laváveis e desinfetáveis) mantendo-se limpas e em bom estado de funcionamento, sendo submetidos as desinfecções adicionais com álcool de 70% antes da preparação de cada novo medicamento.

## **5.2. Documentação**

A documentação que faz parte integrante do sistema de garantia de qualidade dos MM, permite estabelecer procedimentos específicos e gerais, assim como o registo de dados das operações de preparação e controlo para uma eficiente avaliação de qualidade, proporcionando uma maior eficácia e segurança dos mesmos. Estes documentos obedecem aos princípios gerais na sua elaboração, constando as assinaturas dos responsáveis e as datas de elaboração, e, subsequentemente, sujeitos a arquivo. São os seguintes elementos:

- Registo de controlos e calibrações de aparelhos de medidas;

- Registo de dados (das preparações efetuadas) que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado;
- Boletins de análise de todas as matérias-primas em que é referido, para cada uma, o seu respetivo fornecedor;
- Fichas de segurança, que fornecem informações abrangentes sobre substâncias químicas.

### **5.3. Procedimento de Preparação**

No decurso do meu estágio, tive a possibilidade de colaborar na elaboração de um MM prescrito por um médico, em forma pediátrica de “Suspensão oral de Nitrofurantoína 5 g/100 ml (5%) 100 ml”, com a supervisão da Dra. Natália Craveiro, farmacêutica-adjunta a quem foi delegada a supervisão das operações com manipulados. Neste cenário, foi perfeitamente demonstrado o importante papel do farmacêutico na supervisão da preparação ao longo de todo o processo, desde a receção da prescrição na Farmácia Diamantino até a elaboração do MM, embalagem e entrega ao utente, salvaguardando as respetivas instruções de utilização e cuidados a considerar.

O medicamento em questão correspondia a uma fórmula magistral prescrita pelo médico, tendo sido especificado o doente pediátrico a quem o medicamento se destinava. Nesta prescrição os constituintes foram os mesmos que os da fórmula oficial descritos no FGP-A. III. 4 (Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5 % (m/V)), no entanto, a concentração prescrita foi 10 vezes superior (5%). Uma vez que a Farmácia Diamantino não possuía a substância Nitrofurantoína pura em pó, apenas tinha cápsulas de 0,1 g, seriam necessárias 50 cápsulas para a preparação, o que aumentaria significativamente a quantidade de excipientes desnecessários para paciente pediátrico. Como na referida fonte bibliográfica encontravam-se descritos os procedimentos de preparação de suspensões orais de Nitrofurantoína em diferentes concentrações, variando apenas entre 0,5 e 1,2% (m/V), (FGP-A. III. 4, parte “Esclarecimentos”), a situação foi solucionada através da redução da concentração do MM para 1%, sendo utilizado o procedimento apropriado para o efeito. Entretanto, o médico prescriptor foi contactado e a posologia foi ajustada para a concentração selecionada, tendo em consideração o peso de paciente.

Após a realização dos cálculos para a determinação das quantidades de matérias-primas constituintes do MM (Cápsulas de Nitrofurantoína e Veículo para preparação de soluções e suspensões orais), fiz o preenchimento da respetiva ficha de preparação, na qual constavam os dados referentes às matérias-primas, designadamente os números de lote, as respetivas origens, a Farmacopeia em que a substância estava inscrita, os procedimentos a seguir, os equipamentos a utilizar, o processo de embalagem, as condições de armazenamento e conservação, o PV, a rotulagem, os ensaios de verificação e o cálculo do preço de venda ao público (PVP).

Assim, o correto preenchimento e arquivo da ficha de preparação é essencial para garantir a rastreabilidade do produto. Para além do arquivo em formato de papel, também é feito o registo em formato eletrónico, permitindo assim uma maior segurança dos dados em arquivo.

A suspensão foi embalada em frasco de vidro âmbar (para evitar a degradação por exposição à luz), bem fechado, e devidamente rotulado. A rotulagem de medicamentos manipulados é uma forma de garantir que os utentes tenham acesso às informações necessárias para seguir o tratamento estabelecido pelo médico prescriptor. Assim, o rótulo incluiu o nome do utente, a identificação da farmácia e do diretor técnico, a denominação do medicamento, o número de lote (atribuído sequencialmente desde início de ano), o prazo de utilização (caso a preparação seja efetuada com cápsulas, não pode exceder 14 dias), as condições de conservação, a via de administração, a posologia e as instruções especiais («Agitar bem antes de usar»; «Manter fora do alcance das crianças»). Após a última etapa, o medicamento foi conservado em frigorífico até o momento da dispensa, tendo sido incluída uma seringa e um folheto informativo no momento da dispensa.

Relativamente aos folhetos informativos, quando estes não existem para certos tipos de MM, são normalmente elaborados pelo farmacêutico, com apoio de fontes de informação científicas nacionais ou estrangeiras. Em caso de necessidade de apoio de farmacopeias estrangeiras, são requisitados os serviços da ANF.

No que concerne ao controlo de qualidade, foram considerados os seguintes parâmetros: características organoléticas (suspensão amarela com capacidade de suspensão), o pH, o qual deve estar entre 5 a 6 e a variação de massa/volume da fórmula final com relação à massa/volume previstos.

Relativamente ao PVP de um MM, este é calculado com base no valor dos honorários da preparação, do preço das matérias-primas e dos materiais de embalagem, acrescidos de uma margem de 30% e da taxa de Imposto de Valor Acrescentado (IVA) a 6%, conforme se encontra regulado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Por outro lado, os MM listados no Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho estão sujeitos a comparticipação (no valor de 30% sobre o seu PVP).

## **6. Aprovisionamento e Armazenamento**

De modo a responder às necessidades da população, que são os clientes de FSJ, tendo os no primeiro lugar de acordo com o CD (Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro) e ao mesmo tempo alcançar e manter a estabilidade financeiro de farmácia, a correta gestão de stocks é essencial. Para tal, torna-se importante definir stocks mínimos e máximos para cada produto, sendo que o SI permite definir estes stocks, os quais constam nas respetivas FP, evitando assim situações de rutura de stock, facilitando os processos de encomenda.

### **6.1. Encomendas e Aprovisionamento**

É de responsabilidade do proprietário da FSJ, a seleção dos produtos a comercializar, a definição dos stocks mínimos, máximos, de acordo com os níveis das vendas. Para isto, é necessário ter em

consideração o histórico de vendas e, para os produtos sazonais, a sazonalidade dos produtos e a seleção de fornecedores.

Relativamente à seleção de fornecedores, esta é feita com base nos seguintes critérios:

- Condições de pagamento;
- Descontos e bonificações;
- Periodicidade/horário de entrega.

De acordo com os critérios definidos, os principais fornecedores (grossistas) que realizam entregas diárias à FSJ são a OCP Portugal, sendo o principal fornecedor da FSJ com armazém em Viseu, e a COOPROFAR (Cooperativa dos Proprietários de Farmácia), com sede e armazém em Gondomar.

Na FSJ existem dois principais tipos de encomenda, sendo a primeira e a mais usual a encomenda “diária” e a segunda a encomenda centralizada, a qual é efetuada e distribuída entre as farmácias que fazem parte do grupo.

Relativamente à encomenda “diária”, esta é efetuada nos dias úteis duas vezes por dia, exceto ao Sábado que é feita uma vez por dia. Assim, de acordo com os stocks mínimos, máximo estabelecidos nas FP, à medida que as saídas dos produtos em stock são lançadas no SI, é elaborada automaticamente uma encomenda, a qual é enviada ao respetivo fornecedor pré-definido nas FPs de cada artigo.

Em casos especiais de produtos de exclusividade, como o caso de produtos submetidos ajuste de dose para doentes específicos, novos produtos ou produtos de preço elevado, é considerada a rotatividade destes produtos tendo em conta necessidades destes doentes. Assim, o stock máximo para estes produtos pode ser alterado, podendo também ser feita a alteração das quantidades de produtos a encomendar durante o respetivo processo de encomenda.

Adicionalmente, durante o processo de atendimento ao cliente, caso algum produto se encontre sem stock, é efetuada uma encomenda instantânea, a qual fica incluída na encomenda “diária” mais próxima, sem exclusão dos produtos previamente lançados, mantendo inalterado o stock máximo do produto no SI. De modo a assegurar a correta gestão de stocks, durante o processo de encomenda instantânea é efetuada a reserva do produto, sendo feita através do novo módulo do SI “Atendimento - Reservas”. Após este processo, o stock do produto ficará negativo no SI. Por conseguinte, o sistema emite duas cópias do talão de reserva, sendo uma cópia para utente e a outra para controlo na Farmácia, o qual é colocado no local de armazenamento do produto em questão, permitindo assim uma melhor rastreabilidade do produto aquando da respetiva receção. É de destacar que a encomenda instantânea também pode ser efetuada por telefone ou através do SI no gadget de encomenda instantânea do fornecedor selecionado.

A reserva pode ser faturada (na maioria dos casos) ou não faturada (caso o produto esteja esgotado no armazém ou doente prefira não efetuar o pagamento na hora), o cliente recebe um talão de reserva com necessidade de pagamento, sendo avisado via telefone quando a encomenda chegar. Assim, o procedimento de reserva permite um controlo adicional, de modo a minimizar situações de rutura de stock.

Como alternativa, outro método de resolver situações deste género consiste em efetuar a transferência do produto entre as farmácias de grupo, permitindo assim satisfazer as necessidades do utente de uma forma ainda mais rápida.

Assim, uma das maiores vantagens das encomendas instantâneas é tornar possível que o medicamento pretendido pelo utente chegue à farmácia em poucas horas pela a proximidade de armazenistas com a FSJ.

Desta forma, nas encomendas podem ser definidas as quantidades para os produtos mais significativos para um período mais abrangente, por exemplo um ano, sendo a compra e o fornecimento efetuado ao longo do ano, sendo feita posteriormente a respetiva distribuição entre as farmácias do grupo, de acordo com as quantidades definidas pelo proprietário, através da análise dos dados relativos às vendas efetuadas.

Este processo de encomenda/compra proporciona diversas vantagens, nomeadamente a obtenção de descontos e/ou bonificações mais significativos, comparativamente à encomenda/compra individualizada por farmácia, proporcionando conseqüentemente maiores margens de lucro, permitindo a redução de custos e riscos, revelando-se um processo vantajoso em todos os casos, inclusivamente no caso de produtos com elevada rotatividade, como os MNSRM, os MSRM de prescrição frequente, assim em relação aos produtos sazonais.

## **6.2. Receção e Conferência de Encomendas**

Aquando do processo de receção de encomendas, as quais são acompanhadas com a respetiva fatura original, é efetuada a entrada dos produtos no SI, os quais são referenciados mediante a identificação dos códigos de barras.

Durante o processo de receção, é possível conferir as quantidades encomendadas e as quantidades efetivamente recebidas, possibilitando aferir se as quantidades faturadas se encontram corretas, bem como verificar se as condições de venda correspondem às acordadas. O SI permite também visualizar o preço de venda à farmácia (PVF), o total de cada linha de PVF, o PVP, o escalão comercial e o IVA, o grupo do produto codificado (K-benzodiazepinas, E-estupefacientes, P-psicotrópicos, PN – preço notificado) e o lote do produto.

Relativamente ao PVP do medicamento, compete ao INFARMED, I. P., regular os preços dos medicamentos participados (Artigo 4.º de Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio), sendo

autorizado e fixado pela Direção-Geral das Atividades Económicas o Preço Máximo Autorizado, cujo objetivo de beneficiar as condições de acesso a medicamentos, nomeadamente os MSRM e MNSRM comparticipados pelo Estado, mantendo-se a garantia da sua qualidade (Artigo 2.º de Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho). O regime de preços máximos determina a fixação do valor do medicamento no estágio de retalho, o qual não pode ser ultrapassado, pelo titular de AIM.

No que se refere aos medicamentos comparticipados (Artigo 19.º de Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho), quando incluídos em grupos homogéneos de medicamentos, estes estão sujeitos ao sistema de preços de referência. Os grupos homogéneos são criados com introdução no mercado de medicamentos genéricos e podem ser constituídos por medicamentos genéricos e não genéricos, mas com igual substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e via de administração.

Com a criação do grupo homogéneo é criado um Preço de Referência (média dos 5 preços mais baixos), sobre o qual passa a incidir a comparticipação do Estado em detrimento do PVP do medicamento, sendo que os critérios de determinação dos grupos homogéneos e dos preços de referência constam na portaria dos membros do Governo responsáveis pela área da saúde. Em todo o caso, compete ao INFARMED a revisão anual dos preços destes com base na comparação com a média dos preços praticados nos países de referência à data de 1 de janeiro de cada ano (Decreto-lei 65/2007, de 14 de março, Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho). INFARMED define e publica, até ao 15.º dia do último mês de cada trimestre civil, as listas de grupos homogéneos (Deliberação n.º 165/CD/2010).

### **6.3. Condições de Armazenamento dos Produtos Farmacêuticos**

Tendo em conta a necessidade de conservação da maioria dos medicamentos a uma temperatura inferior a 25 ou a 30°C (especificações dos produtos farmacêuticos referidos nos seus RCM), a temperatura de todo o espaço é mantida a uma temperatura inferior a 25°C, com recurso à utilização de um sistema de ar condicionado durante os meses mais quentes. Relativamente aos produtos termolábeis, estes são conservados em frigorífico, num intervalo de temperaturas entre 2 e 8°C (de acordo com instruções indicadas nas embalagens secundárias). No que se refere à humidade, de acordo com as recomendações das BPF, esta é mantida de modo a obter um ambiente com uma humidade inferior a 60% [1, 9, 10].

Relativamente ao processo de armazenamento, cada produto é armazenado no local que lhe foi atribuído, de forma a que seja cumprido o princípio *First Expired First Out* (FEFO), isto é, de maneira a que os produtos com menor PV sejam dispensados em primeiro lugar. Deste modo, garante-se que as condições de conservação dos produtos são as adequadas, para que estes mantenham a qualidade, segurança e eficácia até expirar o PV.

Neste contexto, durante o estágio foi possível participar ativamente no processo de receção de produtos, na organização do respetivo armazenamento, assim como no processo de reposição dos mesmos nas áreas de atendimento e nos locais de apoio ao atendimento.

As condições durante transporte, as quais são estabelecidas através do Regulamento de Boas Práticas de Distribuição de medicamentos (BPDM) [11, 12], baseiam-se na utilização de equipamentos e procedimentos adequados para o controlo dos fatores ambientais, como a intensidade de luz, temperatura, humidade e a limpeza das instalações, sendo que estas devem manter-se durante transporte de produtos medicinais. Assim, a temperatura nos veículos de transporte é controlada, sendo efetuados registos em condições representativas, tendo em conta as variações sazonais. Os medicamentos são transportados em contentores de plástico bem fechados, com as tampas bem ajustadas e seladas com fita de proteção para prevenção de abertura, oferecendo assim uma proteção adequada contra as influências externas, incluindo contaminações.

No caso de medicamentos sensíveis à temperatura, utilizam-se as embalagens térmicas (caixa de esferovite), com um número suficiente de acumuladores térmicos, devidamente congelados e envolvidos em plástico/película aderente, evitando assim a congelação dos produtos e a passagem de humidade para o cartão das embalagens (Orientação DGS nº 023/2017 de 07/12/2017). No exterior da caixa de transporte é feita a marcação do respetivo tipo de conservação: “Produto de frio de 2 a 8°C”.

#### **6.4. Controlo de Prazos de Validade**

Desde que conservado nas condições preconizadas, existe a garantia de que os medicamentos e restantes produtos de s

aúde mantêm as suas propriedades (nomeadamente qualidade, segurança e eficácia), cuja duração é válida até que o PV expire. Portanto, a FSJ possui um rigoroso processo de controlo dos PV dos produtos em stock, de modo a evitar que existam produtos fora da validade o que, além de acarretar custos, poderia comprometer a saúde dos utentes caso sejam acidentalmente dispensados. Este controlo passa essencialmente por três processos: a introdução correta dos PV no SI, o armazenamento dos produtos segundo o princípio FEFO e a segregação dos produtos cujo PV está a terminar, sendo dado o tratamento adequado.

No SI, a cada FP está associado um PV que, idealmente, corresponderá ao menor PV presente nos produtos em stock. Assim, é vital manter esta informação atualizada, sendo de grande importância para o controlo eficiente dos PV. Assim, durante o processo de receção de encomendas, é feita a verificação do PV inscrito em cada embalagem. Caso o stock de um produto na farmácia for nulo, então o prazo de validade no SI fica imediatamente corrigido. Caso o produto recebido tenha PV mais baixo do que o apresentado no SI, a correção é efetuada de acordo com o PV mais baixo, sendo um processo sistemático.

O armazenamento dos produtos rececionados, de acordo com o princípio FEFO, permite que haja rotação adequada do stock, prevenindo a existência de PV expirados. Este procedimento é particularmente importante no caso de produtos, cujo stock na farmácia é sempre elevado.

Na FSJ, é emitida mensalmente uma lista dos produtos, através do Sifarma 2000, cujo PV irá findar num prazo de três meses, sendo possível encontrar produtos cuja validade é, na realidade, superior à que consta da lista. Dada esta possibilidade, os PV são atualizados durante este controlo mensal.

Por outro lado, os produtos cujo PV está efetivamente a terminar, são separados devidamente identificados, sendo retirados do stock para efetuar a devolução ao fornecedor (armazém, laboratório etc.). Caso o produto ainda tenha prazo para utilização durante três meses (produtos pontuais como gotas, medicamento de toma única etc.), este é armazenado numa prateleira específica, de forma a ser considerado durante os processos de dispensa, aguardando mais de 2 meses antes da sua eliminação. Caso o prazo não permita efetuar o tratamento terapêutico para o qual é destinado, o produto é submetido para quarentena e preparado para devolução. Caso o tal produto seja dispensado, o utente é avisado acerca das precauções a ter em conta relativamente ao PV.

Durante o estágio, foi possível observar a emissão da lista de prazos de validade (lista com prazos de validade desde início do ano, até início do mês no qual é efetuado o controlo de PV, tendo sido no meu caso o mês de junho), atualizar esta lista (com a correção dos prazos, de acordo com a situação real), segregar os produtos prestes a expirar e verificar o procedimento informático relativo à correção dos PV. Os documentos envolvidos no processo de verificação de PV podem ser observados em Anexo (Anexo VII – Lista de Controlo de Prazos de Validade e Formulário de Correção).

## **7. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O papel do farmacêutico na sociedade portuguesa vai além de ser apenas um "distribuidor de medicamentos", sendo necessário adotar uma conduta exemplar, colocando a saúde e o bem-estar do paciente e dos cidadãos em geral como sua primeira e principal responsabilidade. É essencial que os farmacêuticos desempenhem seu papel profissional com precisão e diligência, sempre conscientes de que estão a servir à saúde pública e aos utentes.

Além disso, o ato farmacêutico está sujeito ao sigilo profissional, o que significa que o farmacêutico deve manter em segredo todas as informações de que tem conhecimento no exercício de sua profissão, exceto em situações previstas por lei. Esta obrigação de sigilo persiste mesmo após o fim da atividade profissional (Artigo 15.º de CD).

Na FSJ, as interações entre o Farmacêutico e o utente são desenvolvidas na forma de aconselhamento coerente sobre o uso racional dos fármacos. Cada dispensa de medicamento é

sempre acompanhada pela informação sobre o seu uso correto, efetivo e seguro, sendo de destacar que os doentes com obesidade, diabetes, alterações do metabolismo lipídico recebem atenção especial.

A equipa da FSJ possui uma abordagem adequada ao nível sociocultural na transmissão de informações aos pacientes. Sendo adotada uma comunicação ativa, promovendo um ambiente seguro, emocionalmente estável e confortável para os utentes. Sempre que possível, os farmacêuticos dedicam-se à transmissão de informações sobre estilos de vida saudável, com a abordagem de aspetos como a alimentação e a atividade física, contribuindo assim para a melhoria dos resultados terapêuticos. O objetivo não consiste apenas em tratar os sintomas das doenças, mas sim abordar as causas subjacentes, tendo em conta as evidências mais recentes baseadas em fontes de informação científica (os protocolos da Ordem dos Farmacêuticos, artigos científicos, recomendações OMS, etc.).

## **8. Dispensa de Medicamentos**

A dispensa de medicamentos é um serviço clínico estabelecido no âmbito do regime jurídico (Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho), o qual não se limita apenas à venda de medicamentos, pois se trata de um processo dinâmico que destaca o papel de farmacêutico na avaliação, comunicação e prestação de informações personalizadas relativamente ao uso da farmacoterapia em condições clínicas, contribuindo assim para a deteção e resolução de problemas relacionados com uso de medicamentos, permitindo prevenir resultados negativos associados à medicação e cumprir com o objetivo último de reduzir a morbimortalidade associada ao uso de medicamentos.

### **8.1. Dispensa Mediante Apresentação de Prescrição Médica**

Os MSRM (industrializados ou manipulados) apenas podem ser dispensados mediante a apresentação de uma receita médica válida (Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho), de acordo com o modelo estabelecido juridicamente, sendo preferencialmente feita na forma desmaterializada (Despacho n.º 4322/2013), mantendo ainda o uso materializado em casos excecionais (Despacho n.º 15700/2012, Despacho n.º 11254/2013, Despacho n.º 8990-C/2013) como a falha eletrónica.

Assim, os medicamentos sujeitos a receita médica podem ser classificados como (Artigo 113.º de EM):

- Medicamentos de receita médica não renovável;
- Medicamentos de receita médica renovável (destinam-se a pacientes com determinadas doenças ou tratamentos prolongados);
- Medicamentos sujeitos a receita médica especial (medicamento constituído por substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico);

- Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar).

### **8.1.1. Leitura e Validação da Prescrição Médica**

A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a DCI da respetiva substância ativa, a forma farmacêutica (FF), a dosagem, a dimensão da embalagem, o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), o número de embalagens em cardinal e extenso e a posologia [13, 14]. A prescrição por nome comercial é um caso excecional aplicado aos medicamentos com índice terapêutico estreito, nos restantes dos casos é sujeito a justificação médico prescritor [15], devendo ser acompanhada pelas seguintes menções apropriados a cada caso específico: “Reação adversa prévia” ou “Continuidade de tratamento superior a 28 dias” (Artigo 120º do EM, na redação conferida pelo Lei nº 11/2012, Artigo 6.º de Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho).

O CNPEM é um elemento de referência relevante para o adequado funcionamento dos sistemas de prescrição, dispensa e conferência de medicamentos, permitindo também a identificação das marcas comerciais, que cumprem a prescrição e ficam disponíveis na Farmácia. Este código constitui um instrumento que facilita a validação da dispensa face à prescrição, contribuindo para uma significativa diminuição de erros de dispensa e conseqüente diminuição de devoluções de medicamentos às farmácias. O CNPEM é atribuído pelo INFARMED a todos os medicamentos com AIM, cuja estrutura é baseada em 7 dígitos mais 1, sendo este último um dígito de controlo [16].

Relativamente às suas propriedades, as receitas podem ser classificadas informaticamente como materializadas e desmaterializadas. As receitas materializadas devem ser apresentadas em papel e arquivadas na farmácia para apresentação física no momento de requerimento das participações de Estado. Caso a receita não esteja sujeita a participação, esta é arquivada como comprovativo de venda.

A validação das receitas materializadas inclui a avaliação de todos elementos necessários referentes ao medicamento, nomeadamente o CNPEM em dígitos e na sua representação em código de barras, a assinatura autógrafa do prescritor e a data de prescrição, pois, no caso de receitas renováveis, podem vigorar por 30 dias ou 6 meses e podem conter até 3 vias. As receitas emitidas por via manual implicam adicionalmente a aposição, na receita médica, da vinheta identificativa do prescritor, não sendo admitida mais do que uma via da receita manual (Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho).

Como se pode concluir, o processo de dispensa de medicamentos efetuado através das receitas materializadas é mais moroso, propenso a erros, tratando-se assim de uma via de prescrição que está a cair em desuso. Durante o estágio, algumas vezes me deparei com este tipo de receita, as quais foram emitidas por algumas instituições privadas ou serviços de urgências, e, noutros casos,

apresentadas por alguns utentes estrangeiros. Para além das referidas desvantagens, existem ainda algumas limitações nestas formas de prescrição, designadamente no caso de medicamentos que contêm substâncias classificadas como estupefaciente ou psicotrópica, (Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro), não podendo ser incluídos juntamente com outros medicamentos ou produtos de saúde.

As receitas desmaterializadas oferecem vantagens, eliminando a necessidade de manter cópias em papel em arquivo. Elas permitem uma verificação rápida e eficiente de atributos que comprovam a autenticidade e integridade da receita, além de fornecerem acesso imediato a todas as informações relacionadas aos medicamentos prescritos, mediante a leitura ótica do número da receita médica. Numa perspetiva futura, o sistema de receitas desmaterializadas abre caminho para a progressiva eliminação dos procedimentos que envolvem o uso de receitas médicas em papel.

Durante o estágio, a grande maioria das receitas médicas que tive oportunidade de validar e dispensar, correspondiam ao modelo desmaterializado, as quais foram apresentadas pelo utente em papel, sendo na realidade o Guia de tratamento impresso, assim como em formato eletrónico, apresentadas normalmente através dos telemóveis dos utentes, via SMS, os quais apresentam uma estrutura composta por um conjunto de seguintes códigos [13]:

- O número de receita (19 dígitos);
- O código de Acesso e Dispensa (6 dígitos) para autorização do acesso à receita;
- O código do Direito de Opção (4 dígitos) para utilizar no momento de dispensa, quando exerce o direito de opção por linha de prescrição.

### **8.1.2. Avaliação Farmacêutica e Comunicação com Utente**

Após a leitura e validação da receita médica, o processo de dispensa deve ser iniciado com a conciliação das intenções do prescritor com o problema de saúde apresentado pelo doente, de modo a excluir a possibilidade de erro de prescrição, verificar se medicamento é adequado, tendo em consideração as contraindicações do medicamento, as alergias e intolerâncias do doente, sendo importante avaliar a ocorrência de reações adversas prováveis, a adequação da posologia e a existência de condições, por parte do doente ou respetivo cuidador, para administrar o medicamento corretamente e de modo autónomo, avaliando assim a sua eficácia e segurança.

A informação necessária para fazer este tipo de avaliação é obtida através de conversa com o utente, colocando questões simples e objetivas, como “estes medicamentos são para si?”, “já os costuma tomar?”, “tem-se sentido bem com eles?”, “já sabe o modo como tomar?”, etc.

Nestas situações a consulta das fontes de informação científica pode ser necessária. As etiquetas impressas pela impressora, associada à informação já programada, podem ser alteradas de acordo com a necessidade da situação. Além disso, a FSJ possui os autocolantes com pictogramas com

indicação do tempo de toma do medicamento (pequeno almoço, almoço, lanche, jantar), os quais podem ser usados adicionalmente para chamar mais atenção.

Caso surjam algumas dúvidas, o médico prescriptor é contactado por chamada telefónica.

### **8.1.3. Dispensa de Produtos Farmacêuticos**

Depois de garantir que os medicamentos prescritos podem ser dispensados, o farmacêutico dirige-se aos locais onde estes estão armazenados, recolhendo-os na quantidade necessária e executa os procedimentos informáticos necessários para efetivar a venda. A seleção do medicamento em causa faz-se com confirmação do seu Código Nacional de Produto (CNP), que aprovado pelo Núcleo de Acordos, Receituário e Codificação da Associação Nacional das Farmácias (NARC), permitindo, por leitura ótica, a sua rápida identificação, autenticação e rastreabilidade (artigo 13º do Decreto-Lei n.º 128/2013).

A dispensa de medicamentos, contendo substâncias controladas, é submetida a um registo adicional no SI, com saída do talão de registo, o qual é mantido em arquivo pela farmácia durante 3 anos. Nestas situações no ato da dispensa, há uma série de dados a registar no Sifarma 2000, nomeadamente os dados do adquirente: nome, morada completa, idade, número e data de um documento de identificação como bilhete de identidade, carta de condução, cartão de cidadão ou, no caso de estrangeiros, passaporte. Estes dados são guardados no SI sob a forma de um registo de saída, ao qual é atribuído um número sequencial e impresso. A relação em formato eletrónico é enviada mensalmente ao INFARMED.

No fim do mês, é feita a emissão da lista de saídas de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, assim como a conferência com talões.

### **8.1.4. Comparticipação**

A assistência farmacêutica na proteção da saúde e assistência social está institucionalizada desde 1950, sendo estabelecida como um complemento à assistência médica já existente. No passado, incluía uma gama de produtos muito restrita. Hoje em dia, o sistema de comparticipação, instituído pelo Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, prevê a gradação da comparticipação do Estado no preço dos medicamentos em função dos critérios de Essencialidade e Justiça Social. Deste modo, o SNS comparticipa, de forma generalizada, as despesas com medicamentos destinados ao tratamento de doenças consideradas relevantes, assumindo uma função de segurador universal.

No caso da existência de pelo menos um genérico no grupo homogéneo (Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho) a comparticipação efetua-se com uma análise dos preços no retalho dos medicamentos dentro dos mesmos grupos homogéneos como medida do sistema interno de preços de referência que estipula a comparticipação efetiva do SNS [17].

A comparticipação rege-se através de um sistema de escalões, no qual o Estado é representado pelo SNS, sendo pago parte do preço do medicamento de acordo com o escalão de comparticipação predeterminado para cada medicamento, dependendo da sua classificação farmacoterapêutica (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho).

Os escalões de comparticipação estão organizados de modo que os medicamentos destinados a patologias mais incapacitantes ou crónicas, como as doenças do sistema endócrino e do sistema nervoso central, ou infeções mais resistentes como a tuberculose ou a lepra, permitam comparticipações mais elevadas até 90% (escalão A). Relativamente aos medicamentos para tratamentos das doenças menos graves, os quais pertencem aos escalões B e C, a comparticipação de Estado varia entre 69% a 37%. O escalão com comparticipação mais baixa (desde 15%) abrange os medicamentos novos, cuja comparticipação seja ajustada no contrato de comparticipação, ou medicamentos que, por razões específicas e após parecer fundamentado emitido no âmbito do processo de avaliação do pedido de comparticipação, fiquem abrangidos por um regime de comparticipação transitório (Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho).

Deste modo, dependendo do escalão, através do qual o medicamento é comparticipado, o utente, no ato de aquisição, na farmácia, apenas paga o valor remanescente do preço do medicamento.

Além do regime de comparticipação geral, existem situações especiais, as quais envolvem determinadas doenças ou medicamentos específicos que justificou a criação de Regimes Especiais de Comparticipação de Medicamentos, atualmente denominados por Regimes Excepcionais de Comparticipação de Medicamentos (RECM), os quais integram um acréscimo nas comparticipações, em relação aos escalões do regime geral, em função de patologia. Alguns exemplos destas patologias e os correspondentes diplomas legais que estabelecem os RECM são:

- Lúpus: Despacho n.º 11387-A/2003 (2.ª série), de 9 de junho;
- Hemofilia: Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio;
- Doença de Alzheimer: Despacho n.º 13020/2011;
- Psoríase: Lei n.º 6/2010 de 7 de maio;
- Artrite reumatoide: Portaria n.º 48/2016 de 22 de março, Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro;
- Esclerose múltipla: Portaria n.º 330/2016 de 20 de dezembro, atualizada pela Portaria n.º 302/2018 de 26 de novembro.

Para além destes exemplos, as restantes patologias, submetidos ao RECM, podem ser consultados através da página eletrónica de INFARMED [18].

As receitas que integram este tipo de comparticipação estão representadas com pela letra “R” [13].

Por outro lado, os RECM podem ser atribuídos aos beneficiários com prescrições emitidas no âmbito de doença profissional, utentes pensionistas que tenham descontado, especificamente até 1984, para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios (Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro), os utentes que foram vítimas dos incêndios no ano de 2017, nos concelhos identificados na Resolução do Conselho de Ministros n.º 4/2018, de 10 de janeiro. Nestes casos, as receitas deste género estão representadas com pela letra “O” [13].

A inclusão dos DM, os quais são utilizados na vigilância de várias doenças, no regime específico de comparticipação proveram o acesso dos utentes do SNS a estas tecnologias de uma forma mais simplificada. Na maioria dos casos, a maioria das prescrições de DM consistem em tiras-teste para determinação de glicemia, agulhas, seringas e lancetas destinadas aos doentes com diabetes para automonitorização. Uma das tecnologias mais inovadores é o aparelho de marca “Freestyle Libre”, o qual integra um sensor para determinação de glicose intersticial. Deste modo, a Portaria n.º 35/2016, de 1 de março, veio permitir uma comparticipação máxima de 85% relativamente aos novos dispositivos de medição da glicose, evitando assim submeter o utente a picadas diárias.

Na maioria dos casos, a entidade que comparticipa os produtos de saúde é o SNS, que é identificado na receita como “entidade financeira responsável” (EFR).

Existem outras entidades que comparticipam financeiramente os encargos de saúde para determinados grupos de cidadãos, as quais são designadas por subsistemas de saúde, tendo como exemplo o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários [19], A Sãvida – Medicina Apoiada, S.A. (Empresa do Grupo EDP) [20], o Instituto de Ação Social das Forças Armadas, I. P. [21], os seguros de saúde Fidelidade [22], entre outros.

Estes subsistemas podem participar medicamentos em substituição do SNS, sendo que a receita médica deve indicar o subsistema como EFR ou, em complementaridade a este, o utente deve apresentar o cartão do subsistema que contenha o seu número de beneficiário com a indicação de que é válido em farmácias.

No processo de aviamento de receitas médicas cuja EFR é o SNS não há necessidade de introduzir/escolher o EFR, pois esta já se encontra atribuída no SI, enquanto que quando há referenciação aos subsistemas de saúde, a informação é introduzida manualmente pelo farmacêutico.

## **9. Automedicação**

A automedicação é uma prática integrante no sistema de saúde correspondente, a qual conta com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Em termos gerais, esta prática corresponde à utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde temporárias e sem gravidade.

A automedicação responsável evita a procura de consultas médicas para o alívio de transtornos menores, contribuindo assim para a redução da pressão sobre os sistemas de saúde, libertando-os para que se dediquem a transtornos mais graves. Por outro lado, geralmente os utentes não têm os conhecimentos nem a experiência necessária para distinguir os problemas de saúde ou avaliar a gravidade dos sintomas, podendo tornar a automedicação danosa.

Portanto, tendo em consideração a importância do uso racional do medicamento, é função do farmacêutico ter uma atitude proativa e, perante a solicitação de um MNSRM por parte do utente, inquirir o doente sobre o problema de saúde, incluindo a respetiva duração dos sintomas e, as interações medicamentosas prestando um aconselhamento responsável sobre a automedicação mais apropriada, ou encaminhando para o médico caso existam sintomas de alarme. O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho apresenta a lista das situações passíveis de automedicação.

Na FSJ, os profissionais de saúde normalmente não priorizam o aconselhamento sobre automedicação, dedicando-se mais à determinação das causas do problema e ao aconselhamento de medidas não farmacológicas. Assim, cada vez que o utente procura a dispensa de MNSRM, é feito um inquérito, em modo de conversa, e se forem detetados sintomas de alertas é feito o reencaminhando para o médico. Caso contrário, é feita a dispensa do MNSR mais apropriado para o efeito.

Durante o meu estágio, uma das etapas mais desafiantes foi o atendimento com necessidade de automedicação. Assim, após ter acompanhado os atendimentos efetuados pela minha orientadora, diretora técnica da farmácia, e com sua vigilância, tive a oportunidade de experienciar este tipo de atendimento, tendo prestado aconselhamento farmacêutico baseado nos protocolos de indicação farmacêutica publicados no sítio da OF [23], protocolos de Indicação Farmacêutica [24], Protocolos de Dispensa Exclusiva em Farmácia [25], assim como os conhecimentos adquiridos durante o meu estudo académico. Alguns exemplos foram os casos de tosse de curto prazo, nos quais foi aconselhado o uso de um mucolítico sem exceder o tempo de automedicação aconselhável de 2 semanas [26], com recomendação de uma elevada hidratação e a indicação da necessidade de consulta médica em caso de persistência ou agravamento dos sintomas durante deste prazo.

## **10. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

O principal objetivo da farmácia é a dispensa de medicamentos para a melhoria da saúde e da qualidade de vida dos seus utentes. Assim, para além dos medicamentos, a farmácia possui outros produtos que auxiliam, complementam e contribuem para essa mesma melhoria.

A quantidade e a variedade destes produtos estão dependentes do enquadramento socioeconómico em que a farmácia se insere. A presença de um farmacêutico disposto a garantir

a sua correta utilização, através do aconselhamento, faz da farmácia um local de excelência para a sua aquisição.

### **10.1. Suplementos Alimentares**

Os suplementos alimentares e os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial não são regulados pelo INFARMED. O Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, que alterou o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, atribui à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) a competência de supervisionar estes produtos, enquanto organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar. Por outro lado, a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) é responsável pela fiscalização do cumprimento das normas estabelecidas por este Decreto-Lei, dentro de suas atribuições, sem prejuízo das competências de outras entidades determinadas por Lei.

O Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, define os suplementos alimentares como géneros alimentícios que têm a finalidade de complementar ou suplementar a alimentação normal. Estes produtos são regulamentados pelo Decreto-lei 74/2010, de 21 de junho, e são definidos como suplementos vitamínicos, proteicos ou minerais, destinando-se a complementar, e não substituir uma alimentação saudável. Estes suplementos são fontes concentradas de substâncias nutrientes específicas ou outras substâncias com efeitos nutricionais ou fisiológicos, podendo ser comercializados em forma doseada. É importante salientar que os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios comuns e, portanto, não podem ser atribuídos a eles propriedades profiláticas, de tratamento ou de cura de doenças.

Na FSJ existe uma grande variedade de suplementos, contudo os mais requisitados são os produtos constituintes com ácidos gordos Omega-3, magnésio, ricos em sulfato de glucosamina e condroitina, etc., havendo também uma procura acentuada relativamente aos multivitamínicos.

### **10.2. Produtos Dietéticos de Alimentação Especial e Infantil**

Os produtos dietéticos destinados a uma alimentação especial, de acordo com o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, são alimentos que se distinguem claramente dos alimentos comuns devido à sua composição especial ou processos de fabrico específicos. Estes alimentos são adequados para atender os objetivos nutricionais específicos e são comercializados com a indicação de que correspondem a estes objetivos. Eles são destinados a suprimir as necessidades de pessoas com perturbações metabólicas ou de assimilação, como alimentos com fins medicinais específicos ou adaptados para pessoas com intolerância ao glúten. Também abrangem pessoas com condições fisiológicas particulares que se beneficiam da ingestão controlada de certas substâncias nos alimentos, como indivíduos hipertensos que podem se beneficiar de sais dietéticos hipossódicos ou assódicos. Além disso, incluem lactentes e crianças saudáveis de tenra idade, como preparados para lactentes e leites de transição.

Na FSJ, uma das marcas de produtos dietéticos existentes para lactentes e crianças é a NAN Nestlé. O farmacêutico aquando da solicitação deste tipo de produtos e, sempre que aplicável, deve salientar a preferência pelo leite materno e, em situações específicas onde existe a necessidade de recurso as formulações específicas, adequar a escolha do produto à necessidade em causa, tendo em consideração a idade da criança e a fórmula mais apropriada, nomeadamente o NAN SUPREMEPRO HA 1, o qual é composto por proteínas do soro de leite parcialmente hidrolisadas enzimaticamente e o NAN OPTIPRO HM-O 1, cuja constituição é baseada em proteínas intactas. Relativamente ao aconselhamento destes produtos, apesar da fórmula NAN SUPREMEPRO HA 1 ser comprovada como apta para a redução do risco de alergia às proteínas do leite de vaca, é sempre dada preferência à fórmula com proteínas intactas, pois a ausência de contacto com potenciais alergénios não “treina” o reconhecimento por parte do sistema imunitário, proporcionando um maior risco de desenvolvimento alergias no período de introdução alimentar. Por esta razão, a fórmula NAN SUPREMEPRO HA 1 só é recomendada às crianças com intolerância comprovada à proteína de vaca.

Assim, os leites com características especiais existentes na farmácia incluem, para além dos leites diferenciados segundo a faixa etária, leites com função anti-obstipação, anti-aerofagia, antiregurgitação e, ainda, leites hipoalergénicos.

Em relação aos alimentos sólidos, estão presentes as farinhas, na sua maioria. As farinhas dividem-se em lácteas ou não lácteas, conforme se destinem a preparação com água ou leite e, ainda, com ou sem glúten na sua composição.

Nesta categoria há outros produtos destinados à nutrição dos diabéticos e, ainda suplementação rica em proteínas ou outros componentes adequados a determinada necessidade nutricional, sendo a principal referência na FSJ a RESOURCE PROTEIN Nestlé.

Alguns produtos dietéticos com ação terapêutica em relação a algumas patologias, como alergias comprovadas às proteínas do leite de vaca nas crianças (Portaria n.º 296/2019, de 9 de setembro) ou erros congénitos do metabolismo (Despacho n.º 25822/2005, de 15 de dezembro), têm uma participação de 100% pelo Estado.

### **10.3. Produtos Cosméticos e Dermofarmacêuticos**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, os produtos cosméticos e dermofarmacêuticos são definidos como substâncias ou preparações destinadas a serem aplicadas nas diversas partes superficiais do corpo humano, como a pele, o cabelo, as unhas, os lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais. A sua principal finalidade é limpar, perfumar, modificar a aparência, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais.

Este tipo de produtos possuem uma ampla e diversificada gama de artigos, sendo são muitas vezes prescritos pelos médicos. No entanto, na maior parte das vezes, os utentes procuram produtos

deste tipo sem qualquer prescrição ou aconselhamento médico. Por esta razão, cabe ao farmacêutico identificar as necessidades específicas do utente e aconselhar os produtos mais adequados para cada situação.

Por outro lado, os protetores solares são um dos produtos cosméticos mais requisitados na época de verão. Neste contexto, é fundamental o papel do farmacêutico nomeadamente no que respeita ao aconselhamento do protetor solar mais adequado. Os problemas de pele associados à exposição solar têm registado um aumento significativo nos últimos anos, verificando-se ainda alguma despreocupação a esse nível. Uma vez que os protetores solares estão disponíveis na farmácia e, fundamentalmente, porque a farmácia é o local apropriado à promoção da saúde, é possível incutir uma mudança de comportamentos, não só na escolha de um protetor solar mais adequado a cada tipo de pele, mas, também, na adequação da exposição solar.

Durante o estágio, verifiquei que os clientes costumam procurar aconselhamento farmacêutico nesta área.

#### **10.4. Dispositivos Médicos**

O termo "dispositivo médico" engloba um vasto conjunto de tecnologias e produtos que são destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. Os DM atingem os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, como acontece com os medicamentos, no entanto podem contribuir para tratamento e na prevenção de diversas patologias (como são os casos alguns produtos naturais de tratamento de tosse com efeito barreira à mucosa e ação lubrificante – Grintuss Xarope). Outro exemplo são as saquetas de pó de SmectaGo que reveste a mucosa intestinal e alivia os sintomas de diarreia).

Outra vertente dos DM diz respeito ao diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença, o que pressupõe o uso de tecnologias à vários níveis de complexidade, desde um termómetro comum até tecnologias mais avançadas como o pacemaker ou os implantes, os quais são introduzidos no corpo humano.

Sendo assim, a classificação dos DM abrangidos pelo Regulamento (UE) 2017/745, do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017, relativo aos DM, fica dependente dos potenciais riscos decorrentes da duração do contacto com o corpo humano, assim como da invisibilidade e da anatomia afetada pela sua utilização (Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho). Assim, os DM são classificados em quatro classes (I, IIa, IIb e III):

- Classe I - de menor risco;
- Classe IIa - de baixo/médio risco;
- Classe IIb - de médio /alto risco;
- Classe III - de alto risco.

De acordo com a referida legislação, os DM só podem ser colocados no Mercado Europeu se apresentarem a marcação CE aposta (*Conformité Européenne* ou Conformidade Europeia), como prova da sua conformidade com os requisitos essenciais que lhe são aplicáveis.

A marcação CE é um pré-requisito para a livre circulação dos DM no Mercado Europeu. Esta marcação tem um grafismo próprio, sendo colocado pelo Fabricante de forma legível, visível e indelével. Para além da classificação do risco, existem determinadas características que podem influenciar o procedimento de avaliação da conformidade, sendo necessária a intervenção de uma entidade terceira, apresentando para além da marcação CE, um código que corresponde ao número de identificação do Organismo Notificado (ON). O ON é uma entidade avaliadora que realiza atividades de avaliação de conformidade, incluindo calibrações, ensaios, certificações e inspeções. Estes procedimentos representam a harmonização dos requisitos técnicos em todo o espaço da UE, criando um mecanismo comum de proteção dos doentes e de garantia da segurança e qualidade dos dispositivos médicos.

A fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos não é, por vezes, clara, sendo estabelecida de acordo com a finalidade prevista pelo fabricante do produto e o mecanismo através do qual é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano. Um exemplo que surgiu durante o estágio sobre a dificuldade de diferenciação de DM em relação a outros produtos esteve relacionado com as meias de descanso e as meias de compressão médica. Neste caso, as meias de descanso não são consideradas DM, enquanto que as meias de compressão médica fazem parte deste grupo, pois exercem um efeito terapêutico na insuficiência venosa e/ou linfática, sendo encomendadas individualmente mediante apresentação de receita médica por parte do utente [27].

É ainda salientar, que os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* possuem uma regulamentação específica (Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto).

A FSJ tem várias opções de DM. Durante o meu estágio, foi possível ter contato com as diversas classes de DM, tendo como exemplo:

- Classe I: sacos coletores de urina, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticos, canadianas, pensos oculares, algodão hidrófilo e ligaduras;
- Classe IIa: termómetros e medidores de tensão, compressas de gaze hidrófila (esterilizada ou não), luvas cirúrgicas, seringas com agulha;
- Classe IIb: soluções de conforto para portadores de lentes de contacto;
- Classe III: dispositivos intrauterinos sem substâncias ativas e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* como testes de gravidez, equipamentos para medição da glicemia, tiras-teste para medição de glicemia e frascos para colheita de urina assética.

O contacto com a ampla diversidade de dispositivos mostrou-se muito importante, na medida em que me possibilitou o desenvolvimento de novos conhecimentos nesta área, assim como a consolidação de conhecimentos prévios.

## **10.5. Medicamentos e Produtos para Uso Veterinário**

Os Medicamentos para Uso Veterinário (MUV) obedecem ao regime jurídico estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro, segundo o qual os MUVs incorporam substâncias ou associações de substâncias, contendo propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas em animais, ou que possam ser utilizados ou administrados no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica com efeitos terapêuticos, profiláticos, metabólicos, fornecimento de imunidade (ativa ou passiva), ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro; Despacho n.º 15262/2012, de 28 de novembro).

A proteção e promoção da saúde animal em Portugal é da responsabilidade da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), sendo da sua competência a avaliação da eficácia, da segurança e da qualidade dos MUVs. Assim, a DGAV autoriza a introdução de MUVs no mercado, sendo também responsável pela sua manutenção, e realiza a farmacovigilância em coordenação com a EMA (Agência Europeia de Medicamentos).

Quanto à classificação dos medicamentos veterinários, estes são categorizados como medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária (MNSRMV), medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária (MSRMV) e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários (MUEMV). Os requisitos específicos para cada categoria estão estabelecidos pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, o qual modificou o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, sendo de destacar que a maioria dos medicamentos veterinários é classificada como MSRMV.

De acordo com a Lei n.º 22/2009, de 20 de maio, a dispensa de medicamentos veterinários deixou de ser um ato farmacêutico com exclusiva competência e responsabilidade dos farmacêuticos, podendo ser efetuada tanto em farmácias, como em outras entidades legalmente autorizadas. Porém, as fórmulas magistrais e os preparados officinais só podem ser elaborados e dispensados pelas farmácias (Artigo 64.º, da Secção V, do Capítulo IV, do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro).

Na FSJ, os medicamentos de uso veterinário mais frequentes destinam-se a animais de estimação como cães e gatos, essencialmente desparasitantes para parasitas internos, como o Drontal Plus®, e para parasitas externos, como o Frontline® e o Advantix®. As coleiras antiparasitárias Scalibor® também foram requisitadas com alguma regularidade, assim como produtos para a higiene do animal.

## **11. Prestação de Outros Cuidados de Saúde**

A ampla gama dos serviços que as farmácias podem prestar encontra-se legislada pelo RJFO, e concretizados pela Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro, promovendo assim um acesso mais fácil dos utentes aos cuidados de saúde, visando sobretudo o bem-estar da população e a promoção da saúde, mediante o desenvolvimento de atividades que captem a atenção das pessoas e as consciencializem para estes aspetos.

Na FSJ, estes serviços encontram-se bem desenvolvidos e implementados, sendo de destacar a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, a medição da pressão arterial e de ritmo cardíaco, a medição de vários parâmetros antropométricos como o peso, a altura, o índice de massa corporal (IMC), assim como a monitorização de parâmetros bioquímicos como índice glicémico, triglicéridos e colesterol.

Outros serviços complementares são efetuados com recurso a meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, como o caso das consultas de nutrição e de pé diabético, as quais são efetuadas por um enfermeiro devidamente qualificado para o efeito, tendo sido também implementados diversos programas de cuidados farmacêuticos como a consulta de viajante, de cessação tabágica, de dermocosmética, apoio domiciliário e substituição das agulhas, nomeadamente em casos de toxicod dependência.

Na FSJ, todos os serviços estão sujeitos a uma tarifa, cujo valor é divulgado mediante tabela de preços, com indicação do tipo de serviço e o respetivo preço, sendo apresentada tanto nas suas instalações (de forma visível), como no seu sítio de Internet. O pagamento dos serviços é efetuado e registado através do SI, no Módulo “Atendimento Serviços”, sendo que os equipamentos utilizados para o efeito se encontram registados e submetidos a um plano de calibração anual.

### **11.1. Administração de Injetáveis**

A administração de injetáveis é efetuada num GPSF por um farmacêutico devidamente formado (formação ANF ou OF), o qual se encontra equipado por kit de suporte de oxigénio Vital, da marca LIV®LINE, constituído por balão de oxigénio, 3 máscaras ressuscitadoras de vários tamanhos e tubos de Guedel de 3 tamanhos. A verificação periódica do kit é realizada anualmente por um especialista devidamente formado e credenciado, sendo efetuado o preenchimento de guia de remessa como forma de evidência do serviço de verificação prestado.

No que concerne à administração de injetáveis, o GPSF também está equipado com seguintes acessórios: luvas cirúrgicas, álcool etílico de 70%, compressas, contentores amarelos com tampa vermelha para recolha de material invasivo usado, como agulhas e utensílios cortantes, os quais fazem parte dos resíduos hospitalares contaminados de grupo IV (Despacho n.º 242/96 de 13 de agosto).

### **11.1.1. Intervenção na Redução de Riscos e Minimização de Danos**

Estes contentores também são usados para a recolha das agulhas fornecidas ao abrigo do Programa de Troca de Seringas, em parceria com o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). As agulhas em questão são substituídas com uma frequência estabelecida, de acordo com a sua reposição, a qual é efetuada pelo representante do serviço de gestão e tratamento de resíduos hospitalares. Deste modo, estes resíduos integram o grupo dos resíduos perigosos de risco biológico (Decreto-Lei nº 102-D/2020 de 10 de dezembro).

Ao abrigo deste programa, podem ser fornecidos kits de redução de riscos, sendo da responsabilidade dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) a gestão da aquisição de componentes, o fornecimento de serviços de produção, armazenamento, distribuição, recolha e incineração de kits redução de riscos no âmbito do programa [28]. O serviço é grátis para consumidores e pago pelo Estado. O procedimento de dispensa é efetuado através do Módulo “Atendimento”.

### **11.2. Medição de Pressão Arterial**

A pressão arterial (PA) elevada é um dos principais fatores de risco para problemas cardiovasculares e renais. Pode ser resultado de predisposição genética ou de fatores externos, como um estilo de vida inadequado, e geralmente está associada a outras comorbilidades. A facilidade de medição da PA e a proximidade das farmácias comunitárias com a população tornam o papel do farmacêutico essencial na conscientização das pessoas sobre o controlo desta patologia.

A medição da pressão arterial é um teste bastante requisitado na FSJ, sendo realizado de duas formas:

- Mediante balança eletrónica, a qual se encontra na zona de atendimento, através da artéria braquial;
- Feita com recurso a um tensiómetro eletrónico de braço no GPSF.

Independentemente do equipamento a utilizar nesta medição, de forma a poder obter conclusões razoáveis, o farmacêutico questiona o utente sobre acontecimentos prévios ou certos hábitos, como tomar café, fumar ou praticar exercício físico. Antes da medição da PA, o utente repousa pelo menos 5 min, sendo aconselhado a manter-se em silêncio e tranquilo durante o procedimento. Por norma, são realizadas duas medições, sendo que de acordo com a Norma DGS nº 020/2011 atualizada a 19/03/2013, sendo possível verificar os valores normais de PA através da seguinte tabela:

Após a medição da PA, é feito o registo do valor médio das 2 medições, assim como a data e a hora da medição.

Através da Tabela 3.7, é possível verificar as diferentes categorias de valores de PA, sendo que esta classificação é válida para pessoas com idade superior ou igual a 18 anos, não sujeitas a tratamento farmacológico anti-hipertensor.

Tabela 3.7 - Valores de referência para as tensões arteriais sistólicas e diastólicas de acordo com as categorias.

<b>Categoria</b>	<b>Tensão Arterial Sistólica TAS mmHg</b>		<b>Tensão Arterial Diastólica TAD mmHg</b>
Normal	120 - 129	e	80 - 84
Normal alto	130 - 139	ou	85 - 89
Hipertensão Estádio 1	140 - 159	ou	90 - 99
Hipertensão Estádio 2	>= 160	ou	>= 100

Caso os valores se encontrem aumentados, é feita a recomendação de agendar uma consulta médica, para o acompanhamento do doente hipertenso.

### 11.3. Medição de Colesterol Total e Triglicéridos

Estas determinações são feitas por punção capilar, através do uso de um dispositivo de tecnologia de Auto-Codificação Wellion Luna [29]. De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC) [30], os valores ideais para os parâmetros típicos determinados deverão ser inferiores a:

- 190mg/dL para o colesterol;
- 115mg/dL para os triglicéridos.

Caso haja doença cardiovascular clinicamente estabelecida ou Diabetes Mellitus, o ideal será manter o colesterol total a um valor inferior a 175mg/dL e o colesterol LDL um valor inferior a 100mg/dL. Ao realizar a medição, o Farmacêutico deve assegurar-se que o utente não praticou exercício físico nas 3 horas que antecedem a determinação destes parâmetros e que este se encontra em jejum durante 12 horas, pois a ingestão de alimentos afeta muito os níveis de triglicéridos, influenciando também, ligeiramente, os valores de colesterol total.

A monitorização do colesterol total e dos triglicéridos é de extrema importância, uma vez que a dislipidemia é um dos principais fatores de risco na aterosclerose e conseqüentemente no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Como tal, e dependendo do resultado obtido o farmacêutico deve prestar aconselhamento ao utente, fazendo referência à alimentação, ao exercício físico e à medicação, se for caso disso (Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017 - Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto).

## 11.4. Determinação Capilar da Glicémia

Esta medição na FSJ é realizada através de um dispositivo Wellion CALLA Luna [31]. Trata-se de um teste simples, rápido e útil, não só para o despiste como também para o controlo da hiperglicemia associada à Diabetes Mellitus.

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS) e a *American Diabetes Association* (ADA), o diagnóstico da diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores no plasma venoso da população em geral:

- Glicémia de jejum: valores iguais ou superiores a 126 mg/dL (7,0 mmol/L);
- Sintomas clássicos + glicémia ocasional: valores iguais ou superiores a 200 mg/dL (11,1 mmol/L);
- Glicémia: valores iguais ou superiores a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) às 2 horas na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose.

Os valores máximos de referência para a glicémia são 110mg/dL, para a glicose em jejum, e 140mg/dL para a glicose pós-prandial (duas horas após uma refeição).

Assim, quando o farmacêutico é confrontado com um resultado fora dos valores de referência deve questionar o utente relativamente à ocorrência de sintomas clássicos de diabetes, tais como: polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e encaminhar para o médico em caso de ocorrência desta patologia.

O farmacêutico tem um papel educativo, sendo necessário disponibilizar-se para dialogar com o utente e a sua família acerca desta doença, transmitindo conhecimentos sobre as medidas não farmacológicas mais importantes para a prevenção e controlo da diabetes (e.g. controlo do peso, a prática de exercício físico, evitar o consumo de álcool).

## 11.5. Dispensa de Medicamentos ao Domicílio

Esta inovadora forma de relacionamento das farmácias com os utentes, apesar de se encontrar acessível a qualquer cidadão, foi idealizada especialmente para situações de pessoas impossibilitadas de se deslocarem à farmácia. A Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro, veio regular as condições e os requisitos da dispensa de medicamentos ao domicílio ou através da internet.

De acordo com o Artigo 3º da referida Portaria, a dispensa de medicamentos com entrega ao domicílio está limitada ao município onde se encontra instalada a farmácia e aos municípios limítrofes. Na FSJ, a maioria dos clientes deste serviço são residentes do concelho da Covilhã, sendo, na sua maioria, pessoas com idade avançada. O serviço é gratuito para doentes polimedicados, com mais de 65 anos ou quando é por motivos de quantidade insuficiente do

medicamento foi feita a reserva, com entrega posterior em casa. As encomendas podem ser efetuadas por chamada telefónica ou através da aplicação WhatsApp. A entrega ao domicílio de MSRM implica necessariamente a obrigação de apresentação da respetiva receita médica.

A entrega de medicamentos ao domicílio é sempre assegurada pelo farmacêutico. O transporte de medicamentos é feito de acordo com as regras de transporte previstas nas BPD (Deliberação n.º 047/CD/2015, de 19 de março de 2015 - INFARMED).

De acordo com a Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro, a dispensa de medicamentos ao domicílio e através da Internet carece de comunicação prévia ao INFARMED, I. P., obedecendo às regras definidas pelo conselho diretivo do INFARMED, I. P., para as comunicações das farmácias através da Internet, sendo disponibilizada, em local adequado do seu sítio na Internet, a lista dos endereços dos sítios da Internet comunicados, como é o caso de FSJ.

## **11.6. Preparação Individualizada de Medicamentos**

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) aplica-se aos serviços prestados na farmácia comunitária, quer para entrega na própria farmácia, quer no domicílio do utente e em estruturas residenciais para idosos (ERPI). Trata-se de um serviço farmacêutico que consiste na organização de medicamentos sólidos orais, de acordo com a prescrição médica, em dispositivos de forma individualizada, de forma a contribuir para a melhoria da adesão terapêutica, aumentando a segurança e eficácia dos tratamentos farmacoterapêuticos do paciente. Nas farmácias de grupo local Holon encontram-se disponíveis vários tipos deste serviço: manual e automatizado.

### **11.6.1. Preparação de Caixa Organizadora**

A PIM é efetuada em conjunto com a preparação das caixas de medicação manual, sendo um dos serviços que tem os seus clientes na FSJ. Normalmente, o serviço é usado pelos cuidadores de doentes idosos polimedicados, que encomendam uma ou duas caixas semanalmente, de acordo com a guia terapêutica do doente fornecida na farmácia. Este serviço permite melhorar a adesão ao tratamento e evitar os erros de medicação, doses omitidas, etc.

### **11.6.2. Preparação Individualizada da Medicação Robotizada**

Na Farmácia Pedroso do grupo, encontra-se disponível o processo PIM com recurso a um sistema robotizado, o qual tive oportunidade de visitar. Trata-se de um sistema automático “ti medi” com múltiplos compartimentos, os quais são selados e descartados após cada utilização. Este sistema possibilita PIM multidoso em formato de saqueta de plástico selada, na qual as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, ficam organizadas de acordo com a posologia prescrita. Neste serviço, a informação incluída é prestada sob a forma de pictogramas, com referência ao tempo de uso responsável do medicamento. O serviço conta com cerca de 600 utentes dos ERPIs.

Este serviço também se encontra implementado nas farmácias do grupo na Covilhã e no Fundão (FD), promovendo assim a PIM, a qual proporciona diversas vantagens, nomeadamente aos utentes com limitações físicas ou com pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia, muitas vezes com regimes terapêuticos complexos.

## **11.7. Dispensa de Medicamentos Hospitalares**

A dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade e a renovação da prescrição de doentes crónicos são duas importantes medidas na área do medicamento. Estas medidas ganharam um forte impulso durante a pandemia de covid-19 (Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril, Circular Normativa n.º 005/CD/550.20.001), no entanto já tinham evidenciado uma importante mais-valia em diversos projetos e experiências-piloto realizadas em vários locais do país, das quais a FSJ fez parte.

A OF já colocou em consulta pública uma norma com as regras gerais para a dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias de proximidade escolhidos pelo doente.

A cedência da medicação hospitalar em proximidade tem, em determinados casos, o potencial de permitir minimizar os constrangimentos económicos e de mobilidade dos doentes, que podem condicionar a acessibilidade e a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, os resultados em saúde.

## **12. Contabilidade e Gestão**

Numa farmácia, os principais aspetos relacionados com a sua gestão dependem essencialmente da contabilidade e análise financeira, da análise de investimentos e financiamento da empresa, do planeamento, organização e controlo, das compras e gestão de stocks, e do merchandising, cabendo ao proprietário assegurar o correto desempenho da farmácia nestas vertentes, sendo coadjuvado pelos diretores técnicos, assim como pelos farmacêuticos e técnicos especializados ao seu cargo.

Nas seguintes secções serão apresentadas as principais atividades acompanhadas durante o meu estágio na FSJ.

### **12.1. Processamento de Receituário e Faturação**

A conferência do Receituário tem como objetivo concluir o ciclo da receita médica respeitante à componente financeira, permitindo assim receber a comparticipação que deve ser paga pelo EFR. Conforme foi referido anteriormente, a generalização crescente da utilização de aplicações informáticas para a prescrição de medicamentos nos Centros de Saúde e nos Hospitais públicos promoveu claros ganhos processuais e financeiros no ciclo de prescrição-prestação-conferência, desmaterializando assim o processo de prestação e conferência de receituário, o qual é efetuado mensalmente nas Farmácias comunitárias, como é o caso de FSJ.

Como passo adicional do processo de desmaterialização da prescrição, dispensa e conferência de medicamentos, foram instituídos mecanismos eletrónicos no relacionamento entre as farmácias e as instituições do SNS responsáveis pela conferência e pagamento, designadamente a obrigatoriedade da utilização de faturação eletrónica, bem como a comunicação através de portal eletrónico do Centro de Conferência de Faturas (CCF), disponibilizado pela Administração Central do Sistema de Saúde, I. P., (ACSS, I.P) [32]. Neste contexto, foi formado o Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCM-SNS), cuja iniciativa partiu do Ministério da Saúde e cujo objetivo é centralizar, a nível nacional, a conferência de faturas para pagamento pelo SNS.

Atualmente, com a existência de prescrições materializadas e desmaterializadas, a conferência de receituário faz-se de duas formas:

- No caso das receitas materializadas, após a dispensa dos medicamentos comparticipados, é impresso no verso da receita um documento de faturação, o qual possui informações relativamente aos produtos dispensados, designadamente código de barras, o preço total de cada medicamento, o valor da comparticipação, o valor efetivamente pago pelo utente e o valor total da receita. Posteriormente, após verificação, as receitas são separadas de acordo com o organismo de comparticipação a que pertencem e são, posteriormente, agrupadas em lotes de trinta unidades, à exceção do último lote. Seguidamente, é feita a emissão de um “Verbete de identificação do lote”, o qual é anexado ao respetivo lote (Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro), sendo obrigatório para todas receitas materializadas, quer sejam eletrónicas, ou em papel. No início de cada mês, são emitidos os Resumos Mensais de Lotes (Anexo VIII – Exemplo de um Resumo Mensal de Lotes) e as Faturas Mensais (Anexo IX – Exemplo de uma Fatura Mensal), apresentando o valor a pagar pelo utente e o valor total a pagar pela entidade. Estes documentos são então enviados ao CCF, para a ARS caso o organismo responsável pela comparticipação não seja o SNS e ao ANF (Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro), acompanhados da documentação relacionada com a faturação dos outros organismos e à empresa de contabilidade contratada pelo proprietário.
- No caso das receitas desmaterializadas, o envio de todos estes documentos para o CCF é feito online automaticamente.

Além da fatura física deve ser anexada uma guia de fatura a acompanhar a documentação enviada para o CCM-SNS. A validação das receitas é feita online, no momento da dispensa, mas toda a documentação do SNS é enviada fisicamente para o CCF. (receitas, verbete, resumo, fatura, guia de fatura) (Anexo X – Exemplo de uma Guia de Fatura).

Relativamente ao verbete de identificação (Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro), devem constar os seguintes campos:

- Nome da farmácia, carimbo e código fornecido pelo INFARMED;
- Código e sigla da entidade de comparticipação;

- Identificação do lote, série, mês e ano a que corresponde;
- Valor total do PVP, valor total pago pelos utentes e valor total a pagar pela entidade.

A faturação referente ao SNS à ARS, é levantada na farmácia a partir do 5º dia do mês seguinte, e a faturação dos restantes organismos direcionada à ANF é enviada, pela farmácia, têm que ser rececionadas pela ANF até ao 10º dia.

Ao serem encontradas irregularidades na faturação das receitas que não foram detetadas na farmácia, as entidades procedem à sua devolução, juntamente com um documento justificativo. Posteriormente, a farmácia procede às necessárias e possíveis correções, emitindo a nota de crédito correspondente.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar no procedimento de verificação das receitas médicas, o que me permitiu obter uma maior familiarização com os diferentes organismos e os seus requisitos, capacitando-me assim para um maior rigor na validação técnica durante o atendimento, estando mais atenta e com maior rapidez.

## **12.2. Documentos Contabilísticos**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 28/2019, de 15 de fevereiro, os documentos comerciais são comprovativos das transações comerciais e servem de base para os registos contabilísticos. Assim, estes são classificados em dois grupos:

- Internos – São aqueles que justificam transações dentro da empresa. Ex: Requisições de matérias, materiais ou produtos de um departamento para o outro dentro da empresa;
- Externos – São aqueles que justificam transações dentro e fora da empresa. Ex: Notas de Encomenda, Faturas, Recibos, etc.

De acordo com o Plano Geral de Contabilidade, os documentos comprovativos das operações registadas nos livros de contabilidade devem ser arquivados por um período de pelo menos 10 anos, se outro prazo não resultar de disposição especial. Esta obrigação é extensiva à documentação relativa à análise, programação e execução dos tratamentos informáticos, e às cópias de segurança dos dados de suporte aos programas de faturação e contabilidade.

Numa farmácia, alguns dos documentos mais importantes a ter em consideração, nomeadamente no decurso dos processos de atendimento são: guia de remessa, fatura, recibo, nota de devolução e nota de crédito.

A fatura é um documento que deve ser emitido sempre que se adquire um bem ou serviço sujeito a IVA, mesmo que esta não seja solicitada pelo cliente. Na prática, o ato de comprar um produto ou de contratar um determinado serviço deve dar origem à emissão de uma fatura.

No que concerne à nota de crédito, trata-se de um documento o qual é emitido com o intuito de retificar as faturas que já tenham sido emitidas e rececionadas. As notas de crédito são normalmente emitidas nas seguintes situações:

- Em caso de devolução de artigos adquiridos, cujos prazos de validade se encontravam excedidos no momento da compra;
- No caso de devoluções de artigos danificados na remessa: derrames, estragados, etc., artigos com prazos de validade inferiores a 6 meses da data de término, artigos cujas condições de entrega não foram mantidas (e.g. as condições de cadeia de frio);
- Na devolução dos artigos por necessidade de recolha de lote por motivos de segurança, rotulagem etc. (e.g. pedido de recolha efetuado pelo INFARMED ou pelo próprio laboratório);
- Pedido pela farmácia por engano.

Os casos de emissão de notas de crédito são muito raros, pois as situações de devolução de medicamentos são muito raras e acontecem em situações muito específicas.

Como durante o meu estágio, tive oportunidade de passar por uma situação, a qual abrangiu a necessidade de emissão de nota de crédito. A situação ocorreu no atendimento de uma idosa que apresentou 5 receitas médicas e pediu para aviar apenas alguns dos medicamentos, de acordo com a antiguidade de receitas. Na fase final do processo, no momento de verificação das prescrições com medicamentos dispensados foi fixado que o medicamento Levotiroxina sódica 125 mg (Eutirox) na receita mais antiga foi alterado para dosagem mais elevada de 137 mg. Por esta razão, foi então emitida uma nota de crédito para a embalagem de Eutirox 125mg, sendo aviada a receita com prescrição de Eutirox 137 mg de preço mais baixo. A diferença de preço entre os dois medicamentos foi devolvida à utente. Este tipo de regularização só é possível até sete dias após a dispensa, a partir daí, não é possível fazer qualquer alteração na receita.

### **12.3. Fiscalidade**

As farmácias como qualquer outra empresa estão sujeitas a obrigações fiscais, nomeadamente com o Ministério das Finanças, através do pagamento de IVA, IRS (Imposto Rendimento de pessoas Singulares), IRC (Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas), a segurança social dos trabalhadores (SS), e apresentação do balanço anual da farmácia no final de cada ano, que permite avaliar a situação patrimonial líquida da farmácia.

## **13. Conclusões**

Durante o estágio de 3 meses em farmácia comunitária, pude atualizar meus conhecimentos e aprender sobre diversas áreas relacionadas. A prática profissional é essencial para aprender a transmitir informações de forma adequada aos diferentes tipos de utentes, algo que pode fazer a diferença entre ser um bom ou mau profissional. Além do conhecimento teórico adquirido ao

longo do curso, percebi a importância da constante atualização para acompanhar as opções de prevenção e tratamento de doenças, sendo de destacar a necessidade de atualização frequente em termos da legislação que regula a atividade da farmácia e as regras de conferência que o receituário requer, pois estas alteram-se com frequência, sendo importante ter atenção às circulares fornecidas pela ANF e aos manuais disponibilizados pelo INFARMED e pelo CCF.

A farmácia é um local acessível onde os pacientes podem obter aconselhamento gratuito, o que muitas vezes leva as pessoas a busca soluções para seus problemas sem consultar um médico. Embora o objetivo seja ajudá-los da melhor maneira possível, às vezes é necessário orientá-los e encaminhá-los para uma consulta médica quando necessário.

Segundo a OMS, a saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença. Além de fornecer medicamentos e esclarecer dúvidas sobre produtos, os pacientes também procuram empatia e compreensão para os seus problemas e preocupações. Estabelecer esta relação é importante, pois melhora a confiança no profissional e facilita a troca de informações, o que pode ser crucial na avaliação de problemas de saúde apresentados pelos pacientes.

No futuro, espero que o conceito de Acompanhamento Farmacoterapêutico deixe de ser de modo intuitivo e que sejam criadas condições para implementação dos protocolos de acompanhamento farmacoterapêutico mais estruturados como é o caso do método de Dader. Isto deve ser considerado como uma competência normal do farmacêutico, e os utentes devem ser informados sobre sua importância e utilidade, especialmente num contexto em que é cada vez mais difícil ter consultas regulares com o mesmo médico, sendo que quando estão envolvidas diferentes especialidades da medicina, por vezes são feitas prescrições de medicamentos sem conhecimento de outras já existentes.

A implementação de serviços diferenciados na farmácia, como o Acompanhamento Farmacoterapêutico, contribuirá para melhorar a saúde e valorizará a profissão perante os pacientes e outros profissionais de saúde com os quais a farmácia precisa colaborar.

Por fim, é importante ressaltar que, embora a farmácia seja vista pelos pacientes como um local para obter medicamentos prescritos, o farmacêutico possui formação para fornecer uma variedade muito mais ampla de serviços.

# Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos, *Boas Práticas de Farmácia Comunitária*, in *Norma Geral Sobre as Infraestruturas e Equipamentos*. 2015, OF: Lisboa.
2. INFARMED, *Farmacopeia Portuguesa* 9. 9<sup>a</sup> Ed. ed. 2000, Lisboa
3. INFARMED, *Prontuário Terapêutico Online*. 2016, INFARMED: Lisboa.
4. INFARMED, I.P. *INFOMED: Base de dados de medicamentos de uso humano*. 2023. [Accessed: 18/06/2023]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
5. INCM, S.A., *Diário da República*. 2023, INCM, SA: Lisboa.
6. INFARMED. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2016. [Accessed: 10/06/2023]; Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao-farmacutica-compilada>.
7. Monteiro V.R., Mascarenhas-Melo F., and B. V., *Aconselhamento Farmacêutico em Homeopatia (Homeopathy Pharmaceutical Advice)*. Acta Farmacêutica Portuguesa, 2021. **10**(2): p. 3-16.
8. INFARMED. *Medicamentos à Base de Plantas*. 2016. [Accessed: 11/06/2023]; Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos\\_a\\_base\\_de\\_plantas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas).
9. Ordem dos Farmacêuticos, *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: B - Aquisição e Armazenamento*, C.d.C.d.E.d.F. Hospitalar", Editor. 2019, Ordem dos Farmacêuticos: Lisboa.
10. Serviço Nacional de Saúde, *Orientações para o Armazenamento de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos*. 2009, Unidade de Missão para os Cuidados Continuados Integrados: Lisboa.
11. INFARMED, *Deliberação n.º 77-A/CD/2021*, INFARMED, Editor. 2021, INFARMED: Lisboa.
12. European Commission, *Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use*, E. Commission, Editor. 2013, Official Journal of the European Union: Luxembourg
13. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, *Especificações Técnicas Relativas aos Softwares de Prescrição de Medicamentos e Produtos de Saúde*. 2021, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde: Lisboa.
14. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015 - Série I.
15. INFARMED, *Normas Relativas à Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde*. 2023, INFARMED, I.P.: Lisboa.
16. Serviço Nacional de Saúde. *Interoperabilidade - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos* 2023. [Accessed: 15/06/2023]; Available from: <https://www.ctc.min-saude.pt/2018/11/28/cnpem/>.
17. Pereira, M.C. and H. Vilares, *Uma Análise do Mercado do Medicamento em Portugal*, in *Boletim Económico*. 2014, Banco de Portugal: Lisboa.

18. INFARMED. *Regimes Excepcionais de Comparticipação*. 2016. [Accessed: 15/05/2023]; Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>.
19. SNQTB. *Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários*. 2023. [Accessed: 15/06/2023]; Available from: <https://www.snqtb.pt/>.
20. Sávila. *Sávila – Medicina Apoiada, S.A.* 2023. [Accessed: 17/06/2023]; Available from: <https://savida.edp.pt/public/chooseuserpage.html>.
21. IASFA. *Instituto de Ação Social das Forças Armadas, I. P. - Portal do Beneficiário*. 2023 20/06/2023]; Available from: <https://iasfa.defesa.gov.pt/>.
22. Companhia Portuguesa de Resseguros, S.A.. *Seguros de Saúde Fidelidade* 2023. [Accessed: 25/05/2023]; Available from: <https://www.fidelidade.pt/PT/particulares/Saude/seguros2016/todos-os-seguros/Paginas/ramo-saude.aspx>.
23. Ordem dos Farmacêuticos. *Publicações - Ordem dos Farmacêuticos*. 2023. [Accessed: 10/06/2023]; Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/>.
24. Netfarma, *Protocolos de Indicação Farmacêutica 2021*, in *FARMÁCIA DISTRIBUIÇÃO*. 2021, Netfarma: Lisboa.
25. INFARMED. *Lista de DCI identificadas pelo INFARMED como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa*. 2016. [Accessed: 20/05/2023]; Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci).
26. Pray, W.S., *Nonprescription Product Therapeutics*. 2nd Edition ed. Vol. 887. 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Medi. *Dispositivos de Compressão*. 2023. [Accessed: 14/06/2023]; Available from: <https://www.medi.pt/produtos/meias-de-compressao/>.
28. Serviço Nacional de Saúde. *Programa de Troca de Seringas*. 2019. [Accessed: 12/05/2023]; Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>.
29. Wellion. *Dispositivos para Medição de Colesterol Total e Triglicéridos*. 2010 15/06/2023]; Available from: <https://www.wellion.pt/pt/>.
30. European Society of Cardiology. *Guidelines on Dyslipidaemias - Management of ESC - Clinical Practice Guidelines* 2019. [Accessed: 15/06/2013]; Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>.
31. Wellion. *Determinação Capilar da Glicémia: Dispositivo Wellion CALLA Mini - Pequeno e moderno*. 2010. [Accessed: 9/06/2013]; Available from: [https://www.wellion.pt/pt/produtos/medidores\\_de\\_glicemia/wellion\\_calla\\_mini/](https://www.wellion.pt/pt/produtos/medidores_de_glicemia/wellion_calla_mini/).
32. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, *Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Controlo e Monitorização do SNS*. 2022: Lisboa.



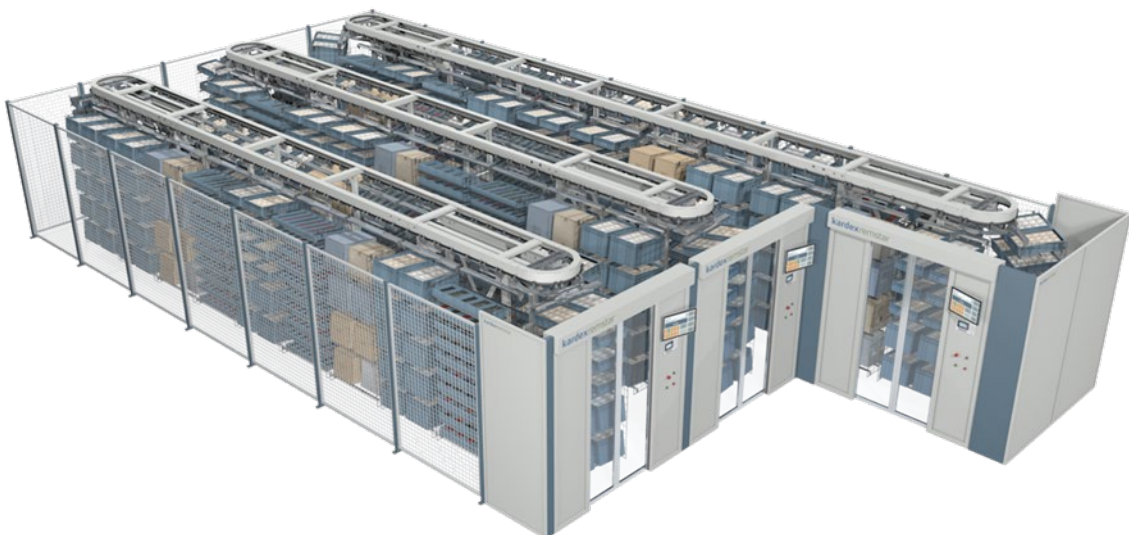
**Anexo I – Imagem de um “carro” de armazenamento de medicamentos**



## **Anexo II – Sistema semiautomático de armazenamento Pyxis MedStation®**



## **Anexo III – Sistema Semiautomático Kardex® para Dispensa de Medicação em Dose Unitária**







Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO / DISTRIBUIÇÃO / ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (\*)*)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, BI, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	Quadro A
	<small>Apoie etiqueta autocolante, cidiógrafo ou outro. Enviar estas autocolantes, com identificação do doente, quando as unidades requisitadas.</small>	

<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i>		Quadro B
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>		
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

(\*) Excepcionalmente, o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(Assinatura)**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por 2 vias (**VIAFARMÁCIA** e **VIASERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIASERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIAFARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

# Anexo VI – Informação sobre Medicamento a Dispensar, de forma resumida no SI

Código: 5370135 Designação: Arankelle MG, 3/0,02 mg x 63 comp rev Comercialização Autorizada: Registo 1 de 1

Grupo Activo: Drosiprenona 3/ Etinilestradiol 0,02 mg Comprimido revestido Situação actual: Situação Inicial IVA (%): 6 Grupo: 15 CNPEM: 50043960

Forma farmacêutica: Comprimido revestido Genérico Tipo conservação: Manter em local seco, fresco e ao abrigo da luz.

Família: Alopátia Margem (%): 20 Sub-Família: Medicamento sujeito a receita médica Tipo Receita: Normal

Árvore ATC: [Grupo Anatómico] - G - Sistema génito-urinário e hormonas sexuais  
 [Grupo Terapêutico] - 03 - Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital  
 [Subgrupo Terapêutico] - C - Estrogénios  
 [Grupo Químico Terapêutico] - A - Estrogénios naturais e semi-sintéticos  
 [Grupo Substância Química] - 01 - Etinilestradiol

Marca: Titular AIM/ Fabricante: 3255 Gedeon Richter Plc.  
 Responsável pela Comercialização: 3255 Gedeon Richter Plc.  
 Distribuidor: Classificação PFFA: Produto não elegível

[F2] Encomendas em Curso [F3] Info. Científica [F4] Códigos Alternativos [F6] Bonificações Gravar [Esc] Sair  
 [F7] Alt. Níveis Stock [F8] Inf. Lotes/Sik [F10] Imprimir Cod Barras Encom. Inst.

Informação Científica

Produto: Código: 5370135 Designação: Arankelle MG, 3/0,02 mg x 63 comp rev [Esc] Sair

Contra-indicações Interações Composição Qualitativa e Quantitativa Posologia e Doses Precauções Reacções Adversas Indicações Terapêuticas

Substância: Drosiprenona [PA] Etinilestradiol [PA]

Medicamento: Grupo activo: Substância:

Substância A	Substância B	Grav	Medicamento
Drosiprenona [PA]	Acitretina [PA]	●	Acitretina IFC MG, 10 mg x 20 cáps
Drosiprenona [PA]	Alipogene tiparovec [PA]	●	Acitretina IFC MG, 10 mg x 30 cáps
Drosiprenona [PA]	Dasabuvir [PA]	●	Acitretina IFC MG, 10 mg x 50 cáps
Drosiprenona [PA]	Lorlatinib [PA]	●	Acitretina IFC MG, 25 mg x 20 cáps
Drosiprenona [PA]	Ombitasvir [PA]	●	Acitretina IFC MG, 25 mg x 30 cáps
Drosiprenona [PA]	Paritaprevir [PA]	●	Acitretina IFC MG, 25 mg x 50 cáps
Drosiprenona [PA]	Pegaspargase [PA]	●	Neotigason, 10 mg Blister 30 Unidade(s) Caps
Etinilestradiol [PA]	Alipogene tiparovec [PA]	●	Neotigason, 10 mg x 20 cáps

Mensagem para o doente: Antes de iniciar o tratamento deve excluir uma gravidez. Utilize dois métodos anticoncepcionais sem interrupção 4 semanas antes, durante e até 2 anos após o fim do tratamento.

Mecanismo: A acitretina (antipsoriático) pode diminuir a eficácia da drosiprenona (progestagénio). Dada a teratogenicidade da acitretina, recomenda-se o uso de contracepção adicional.

Ação recomendada: Não dispense sem falar com o médico

INFO
DOCUMENTOS
OBSERVAÇÕES
COMPOSIÇÃO
CIENTÍFICO
LOGÍSTICA

Stock atual 1

Prateleira CAVETA G.1.5. G12

Outro local 0

Qt Encomendas N/D

Qt Cativada 0

PVP 11,67 €

Margem (%) 34,15%

Margem (€) 3,76 €

IVA 6,00%

PCM 1 7,25 €

### DOCUMENTOS

- ISAÚDE: CONTRACEÇÃO 2019
- ISAUDE - DISMENORREIA 2023
- ISAUDE - ENDOMETRIOSE 2023
- ISAUDE - LUPUS 2018
- ISAUDE - CONTRACECAO 2023
- ISAUDE - SEXO DE RISCO 2023
- ISAUDE - SEXUALIDADE NA ADOLESCENCIA 2023

ENC. INSTANTÂNEA
STOCK REMOTO
SAIR

Ficha do Produto

Código 5370135
Designação Arankelle MG, 3/0,02 mg x 63 comp rev
Comercialização Autorizada
Registo 1 de 1

Grupo Activo Drosiprenona 3/ Etinilestradiol 0,02 mg Comprimido revestido
Situação actual Situação Inicial
IVA (%) 6
Grupo 15
CNPEM 50043960

Info. Síntoma
Info. Farmácia
Info. Compras/Vendas
Observações
Info. Preço
Grupo Compras

Stock Actual 1
Total QT. Enc. (Aprovadas) 0

Histórico de Vendas, Compras e Stock

Vendas
  Vendas Anuladas
  Compras
  Stock

Últimas Datas

	Qt.
Venda 02-06-2023	1
Compra 03-06-2023	1
Cont. Física 19-10-2019	

Histórico de Vendas

Histórico de Compras

[F9] Lst. Mov. de Stock

Média Vendas (3 Meses) 1

Dias de Moda: 30 Moda: 1

Meses de Visualização: 06

[F2] Encomendas em Curso
[F3] Info. Científica
[F4] Códigos Alternativos
[F6] Bonificacoes
Gravar
 [Esc] Sair

[F7] Alt. Níveis Stock
[F8] Inf. Lotes/Stk
[F10] Imprimir Cod Barras
 Encom. Inst.

# Anexo VII – Lista de Controlo de Prazos de Validade e Formulário de Correção

## FARMACIA SAO JOAO

COVILHA

6200-053 COVILHÃ

NIF: 513339493

Telefone: 275323699 Chamada para rede fixe

Dir. Téc. Dra Dina Isabel Tiago

Esteves

## Lista de Controlo de Prazos de Validades

Expiram entre 06-2023 e 06-2023 no local FARMACIA SAO JOAO

Ord.	Código	Designação	Lote	Stock	Pratel.	Validade	Correção
1	6191650	Accu-Chek Mobi PI Tira Sangue Glic X 50	LOTE ÚNICO	3	G50	06-2023	___ - ___
2	9634808	Anestocil, 4 mg/mL-10 mL x 1 sol col	LOTE ÚNICO	1	G14	06-2023	___ - ___
3	2553485	Aprovel, 300 mg Blister 28 Unidade(s) Comp	LOTE ÚNICO	1	G14	06-2023	___ - ___
4	6393835	Arthrodon Expert Pasta Dent 50MI	LOTE ÚNICO	2	L02	06-2023	___ - ___
5	9254813	Bisolvon, 8 mg x 20 comp	LOTE ÚNICO	2	G18	06-2023	___ - ___
6	5765722	Furosemida Generis MG, 40 mg Blister 60 Unidade(s) Comp	LOTE ÚNICO	2	G2A	06-2023	___ - ___
7	7947945	Futuro Tomozelo Suporte Tomoz S	LOTE ÚNICO	1	L12	06-2023	___ - ___
8	8633628	Ibustrin, 200 mg x 20 comp	LOTE ÚNICO	1	G2C	06-2023	___ - ___
9	5726229	Influvac Tetra, Seringa pré-cheia 0,5 ml Susp inj	LOTE ÚNICO	100	FR4	06-2023	___ - ___
10	2146983	Klacid Pediátrico, 25 mg/mL-100 mL x 1 gran susp oral medida	LOTE ÚNICO	1	G2D	06-2023	___ - ___
11	7987180	Resource Diabet Sol Or Baunilha 200 MI X4 emul oral frasco	LOTE ÚNICO	2	L05	06-2023	___ - ___
12	7987198	Resource Diabet Sol Or Morango 200 MI X 4 emul oral frasco	LOTE ÚNICO	2	L05	06-2023	___ - ___
13	7383794	Resource Energy Sol Or Morang 200 MI X 4	LOTE ÚNICO	1	L05	06-2023	___ - ___
14	7379669	Resource Protein Sol Or Cafe 200 MI X 4	LOTE ÚNICO	1	L05	06-2023	___ - ___
15	5762703	Sinvastatina + Ezetimiba Generis MG, 40/10 mg x 28 comp	LOTE ÚNICO	1	G4C	06-2023	___ - ___
16	5311717	Terbinafina Aurobindo MG, 250 mg x 14 comp	LOTE ÚNICO	1	G54	06-2023	___ - ___
17	5686980	VaxignipTetra, Seringa pré-cheia 0,5000 ml Susp inj	LOTE ÚNICO	8	FR6	06-2023	___ - ___
18	5169651	Venlafaxina Mylan MG, 37,5 mg x 10 cáps lib prol	LOTE ÚNICO	1	G59	06-2023	___ - ___

Lista para Controlo de Validades 16-06-2023 12:03

16-06-2023

Total registos : 56

Nº	Código	Designação	Lote	Stk	Validade	Valid. Real
1	5392543	Ácido Acetilsalicílico Aurovitas, 150 mg x 30 comp gastrorresistente	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
2	8683300	Aspirina C, 400/240 mg x 10 comp eferv	LOTE ÚNICO	2	09-2023	-
3	5060769	Atorvastatina Tetrafarma MG, 10 mg x 56 comp rev	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
4	6880252	Avene Ag Termal Mousse Limp Matif 150ml	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
5	6931790	Avene Cleanance Mask Masc Esfol 50ml	LOTE ÚNICO	2	09-2023	-
6	5317474	Azalia MG, 75 mcg x 28 comp rev	LOTE ÚNICO	2	09-2023	-
7	5504899	Captopril GP MG, 25 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
8	4204582	Cialis, 20 mg x 4 comp rev	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
9	4645792	Cipamox, 3 g x 1 pó susp oral saq	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
10	9741413	Ciprofloxacina Tetrafarma MG, 750 mg x 16 comp rev	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
11	5434568	Donepezilo Alter Genéricos MG, 10 mg x 56 comp rev	LOTE ÚNICO	2	09-2023	-
12	5434527	Donepezilo Alter Genéricos MG, 5 mg x 56 comp rev	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
13	6983023	Dulcosoft Sol Oral 250 MI sol oral frasco mL	LOTE ÚNICO	5	09-2023	-
14	5634159	Duloxetine Krka MG, 60 mg x 28 cáps gastrorresistente	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
15	8070409	Fenistil, 1 mg/mL-20 mL x 1 sol oral gta	LOTE ÚNICO	4	09-2023	-
16	5021530	Fentanilo Sandoz MG, 50 mcg/h x 5 sist transder	LOTE ÚNICO	2	09-2023	-
17	5594239	Flutensif, 1,5/10 mg x 60 comp lib mod	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
18	5219415	Fluvastatina Generis MG, 20 mg x 28 cáps	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
19	5065156	Fosavance, 70 mg + 5600 UI x 4 comp	LOTE ÚNICO	3	09-2023	-
20	7086744	Guronenergy Comp Eferv X10 1=2	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
21	5126974	Janumet, 1000/50 mg x 56 comp rev	LOTE ÚNICO	6	09-2023	-
22	6677583	Kaleidon 120 Po Saq X10	LOTE ÚNICO	1	09-2023	-
23	5159679	Losartan + Hidroclorotiazida Jaba MG, 100/12,5 mg x 28 comp rev	LOTE ÚNICO	3	09-2023	-

[F2] Guardar

[F3] Actualizar Valid.

[F4] Ficha de Produto


[Esc] Sair

# Anexo VIII – Exemplo de um Resumo Mensal de Lotes

RELAÇÃO RESUMO DE LOTES								Página 1/1
FARMÁCIA NOVA AMOREIRAS							Facturação em Euros	
CÓDIGO DA FARMÁCIA: 12345				MÊS: DEZEMBRO		ANO: 2016		
TIPO LOTE	Nº DO LOTE	Nº RECEITAS	Nº ETIQUETAS	PVP	IMPORTÂNCIA TOTAL DO LOTE		REMUNERAÇÃO ESPECÍFICA	
					UTENTE	COMPARTICIPAÇÃO		
10	1	30	47	602,21	90,33	511,88	23,90	
10	2	30	50	123,30	18,50	104,80	23,90	
10	3	30	55	124,76	18,71	106,05	5,90	
10	4	30	60	226,54	33,98	192,56	32,20	
10	5	30	32	790,76	118,61	672,15	20,50	
10	6	12	55	1923,43	288,51	1634,92	23,10	
11	1	30	51	321,64	48,29	273,35	34,80	
11	2	30	60	213,64	32,05	181,59	10,45	
11	3	30	74	435,12	66,27	368,85	53,45	
12	1	30	45	456,64	68,50	388,14	12,60	
12	2	30	66	341,12	51,17	289,95	48,10	
12	3	30	70	123,98	18,60	105,38	32,60	
12	4	30	69	5436,13	815,52	4620,61	9,10	
12	5	22	54	123,43	18,51	104,92	19,25	
15	1	30	45	876,53	131,48	745,05	23,05	
15	2	30	67	768,08	115,21	652,87	25,95	
15	3	30	53	546,32	81,95	464,37	30,85	
15	4	30	46	213,12	31,97	181,15	19,10	
15	5	30	57	543,12	81,47	461,65	39,25	
15	6	30	67	656,98	98,55	558,43	47,40	
15	7	30	69	189,22	28,38	160,84	23,45	
15	8	30	36	832,21	124,83	707,38	16,80	
15	9	30	65	552,00	82,95	469,05	26,35	
15	10	30	65	552,98	34,68	518,30	30,10	
15	11	2	8	231,17	93,18	137,99	3,05	
16	1	30	67	621,23	163,75	457,48	29,80	
16	2	30	36	1091,65	151,85	939,80	11,65	
16	3	15	48	1012,33	145,25	867,08	17,95	
18	1	30	78	674,29	20,27	654,02	16,75	
18	2	30	69	135,12	149,00	-13,88	19,75	
18	3	5	10	993,34	79,85	913,49	5,05	
19	1	30	47	532,35	148,08	384,27	16,35	
19	2	25	78	326,54	48,79	277,75	23,40	
23	1	30	65	987,21	85,13	902,08	35,75	
23	2	30	34	325,25	68,50	256,75	22,30	
23	3	30	48	567,56	32,89	534,67	11,85	
23	4	17	36	456,64	110,36	346,28	18,45	
<b>TOTAL</b>		<b>998</b>	<b>1982</b>	<b>24927,94</b>	<b>3795,92</b>	<b>21132,02</b>	<b>864,25</b>	

# Anexo IX – Exemplo de uma Fatura Mensal

\*ORIGINAL\*



Faturação das dispensas de medicamentos no mês 10/2015

Farmácia Nova Amoreiras  
Estrada das Amoreiras, Nº 123

Lisboa  
1234-123 Lisboa

Número de Contribuinte: 123456789

Códiga da Farmácia: 12345

FATURA Nº 123456789  
DATA: 31-10-2015

---

Entidade: ARS LISBOA E VALE DO TEJO, IP

Sede Social ARSLVT - SRS LISBOA  
AV. EUA, Nº 77  
1749-096 LISBOA

Número de Contribuinte: 876543210

TIPO DE LOTE	QUANTIDADE			TOTAL PVP	TOTAL UTENTE	TOTAL COMPARTICIPADO	REMUNERAÇÃO ESPECÍFICA
	LOTES	RECEITAS	LINHAS				
10 Normal	10	275	-	4.321,21 €	2.722,36 €	1.598,85 €	72,50 €
11 Doentes Profissionais	4	120	-	3.123,23 €	156,16 €	2.967,07 €	38,50 €
15 Pensionistas	5	135	-	1.123,23 €	56,16 €	1.067,07 €	-
16 Pensionistas com Regulamentação Própria	3	63	-	232,32 €	11,62 €	220,70 €	-
17 Migrantes	3	85	-	123,23 €	59,15 €	64,08 €	0,35 €
18 Normal e Migrantes com Regulamentação Própria	2	60	-	1.231,45 €	591,10 €	640,35 €	-
96 Receitas sem papel sem sucesso na validação, com erros	1	600	1500	4.321,23 €	1.080,31 €	3.240,92 €	39,50 €
97 Receitas sem papel com sucesso na validação, sem erros	1	738	2214	7.654,45 €	1.913,61 €	5.740,84 €	685,00 €
98 Receitas materializadas sem sucesso na validação, com erros	20	595	-	3.423,67 €	855,92 €	2.567,75 €	100,00 €
99 Receitas materializadas com sucesso na validação, sem erros	25	732	-	5.643,12 €	1.410,78 €	4.232,34 €	110,00 €
<b>TOTAIS</b>	<b>74</b>	<b>3403</b>	<b>3714</b>	<b>31.197,14 €</b>	<b>8.857,17 €</b>	<b>22.339,97 €</b>	<b>1.045,85 €</b>

	Resumo IVA	Total	Valor Incidência	Valor de IVA
Total Participado	IVA 6%	22.339,97 €	21.075,45 €	1.264,53 €
Total Remuneração Especifica	IVA 0%	1.045,85 €	1.045,85 €	- €
<b>Total Fatura</b>		<b>23.385,82 €</b>	<b>22.121,30 €</b>	<b>1.264,53 €</b>

CARIMBO DA FARMÁCIA

Assinatura José António Silva

CF3k - Processado por programa certificado nº 2486/AT

## Nota:

Os dados constantes na imagem referente à fatura física fictícios, sendo apresentados apenas para efeitos de demonstração.

## Anexo X – Exemplo de uma Guia de Fatura

### GUIA DE FATURA

Faturação das dispensas de medicamentos no mês 10/2015 pela Fatura Nº 123456789 em 31-10-2015

---

Farmácia Nova Amoreiras  
Estrada das Amoreiras, Nº 123

Lisboa  
1234-123 Lisboa

Número de Contribuinte: 123456789

Códiga da Farmácia: 12345

---

TIPO DE LOTE	QUANTIDADE LOTES
10 Normal	10
11 Doentes Profissionais	4
15 Pensionistas	5
16 Pensionistas com Regulamentação Própria	3
17 Migrantes	3
18 Normal e Migrantes com Regulamentação Própria	2
96 Receitas sem papel sem sucesso na validação, com erros	1
97 Receitas sem papel com sucesso na validação, sem erros	1
98 Receitas materializadas sem sucesso na validação, com erros	20
99 Receitas materializadas com sucesso na validação, sem erros	25
TOTAIS	74



## Apêndice I – Estudos pré-clínicos representativos do desenvolvimento de fármacos com efeito neuroprotetor para fins terapêuticos em caso de ocorrência de eventos associados ao AVC isquêmico

Tabela A1.8 - Resumo dos estudos pré-clínicos representativos do desenvolvimento de fármacos com efeito neuroprotetor para fins terapêuticos em caso de ocorrência de eventos associados ao AVC isquêmico.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
<b>Antiepilépticos</b>							
[308]	2018	Perampanel	Stress oxidativo Neuroinflamação Micrógliia	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos de 8 semanas de idade <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais	Injeções aplicadas imediatamente após a isquemia e a reperfusão. As análises foram realizadas 7 dias após MCAO <b>Dose:</b> 1.5 mg/kg <b>Administração:</b> IP	Mecanismo baseado no balanço dos níveis das proteínas antiapoptótica (Bcl-2) e pró-apoptóticas (Bcl-xL), e na redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ e TNF - $\alpha$ ).	Redução significativa dos volumes de área isquêmica. Melhoria da função motora após 7 dias de MCAO. A inibição da ativação da micrógliia, com redução do stress oxidativo. A neurodegeneração foi suprimida.
[309]	2019	Levetiracetam	Stress oxidativo Apoptose Micrógliia Astrócitos	<b>In Vivo:</b> BCAS <b>Animais:</b> Ratos machos de 9 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	Administração imediatamente após BCAS. Posteriormente, a cada 24 horas durante três dias consecutivos <b>Dose:</b> Levetiracetam: 150 mg/kg <b>Administração:</b> IV	Aumento de expressão de proteína (SV2), prevenindo assim a acumulação de Ca <sup>2+</sup> Inibição da ativação dos astrócitos, nível dos marcadores oxidativos mais baixo	A aprendizagem e a memória foram avaliadas aos 7, 14 e 28 dias depois do BCAS. A avaliação mostrou que o grupo tratado foi mais protegido contra lesão na substância branca. Foi verificado um nível de morte neuronal apoptótica mais baixo, havendo redução das lesões oxidativas e um aumento de regeneração dos oligodendritos.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[310, 311]	2020 2022	Oxcarbazepina	Dano/morte neuronal Stress oxidativo Micrógliã	<b>In Vivo:</b> tGCI <b>Animais:</b> gerbos, ou esquilos-da-Mongólia machos com 6 meses de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais e de memória.	Injeções efetuadas 30 min após indução tGCI <b>Dose:</b> 100 ou 200 mg/kg aplicadas aleatoriamente. <b>Administração:</b> IP	Mecanismo baseado na atenuação do stress oxidativo, da neuroinflamação e da ativação da micrógliã.	Redução de tamanho de enfarte cerebral. A hiperatividade pós-isquêmica e distúrbios de memória foram reduzidos significativamente. Foi verificada uma diminuição da produção de aniões superóxido e expressões de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ ).
[312]	2020	Levetiracetam	Stress oxidativo	<b>In vivo:</b> BCCAO <b>Animais:</b> ratos machos endogâmicos <b>Avaliação:</b> déficit neurológico e atividade bioelétrica cerebral (EEG)	<b>Dose:</b> 100 mg/kg, administração diária durante 7 dias. <b>Administração:</b> IP	Inibição da libertação de Ca <sup>2+</sup> e da atividade do recetor AMPA, modulando assim a atividade neuronal. Diminuição do efeito inibitório excessivo do Zn <sup>2+</sup> nos recetores GABA e glicérgicos.	Restaurou as características espectrais do EEG no primeiro dia após isquemia. Efeito anti-isquémico manifestado através da redução do déficit neurológico e da eliminação da atividade paroxística de início precoce no período pós-isquémico
[313]	2020	Perampanel	Excitotoxicidade Apoptose	<b>In vitro:</b> fatias cortico-estriatais de hipocampo de rato de 4 semanas de idade, modelos OGD	Aplicado em diferentes concentrações: Região estriatal 0,1 nM a 1000 nM, Região do hipocampo 1 nM a 3000 nM.	transmissão do glutamato. Reduz da expressão de potencial pós-sináptico excitatório isquémico (do Inglês <i>ischemic excitatory postsynaptic potential</i> , iLTP), uma forma patológica de plasticidade sináptica. Possíveis mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes.	Efeito neuroprotetor dependente da dose contra a privação de energia nas 2 regiões cerebrais. Foi alcançada uma proteção significativa através do uso de concentrações de fármaco incapazes de afetar a transmissão sináptica e a plasticidade, mas com uma eficácia diferenciada no corpo estriado (um dos núcleos de base do diencefalo) e no hipocampo.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[314]	2021	Lacosamida	Stress oxidativo Apoptose	<b>In Vivo:</b> TBI <b>Animais:</b> Ratos albinos Wistar machos. <b>Avaliação:</b> Eletroencefalografia	Formação de 4 grupos: O Grupo 1: de controlo. Grupo 2: de trauma tratado com 100 mg/kg de solução salina IP 2 vezes ao dia. Grupos 3 e 4: tratados com 6 ou 20 mg/kg de Lacosamida IP 2 vezes ao dia. As amostras foram colhidas 72 h pós-lesão.	Bloqueio específico da subunidade GluA1 dos recetores AMPAR, diminuindo a concentração de Ca <sup>2+</sup> intracelular.	A imunorreatividade nos marcadores de stress oxidativo diminuiu com o tratamento com LCM. Os tratamentos de baixa (56,17 ±9,69) e alta dosagem de LCM (43,91 ±9,09) diminuíram a distribuição de HIF1 α. O número de células apoptóticas diminuiu. O nível de malondialdeído foi reduzido.
[315]	2021	Levetiracetam	Neuroinflamação Stress oxidativo Apoptose após hemorragia intracraniana.	<b>In Vivo:</b> ICH. <b>Animais:</b> Ratos machos de 8 semanas de idade <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais. <b>In Vitro:</b> modelo de lesão neuronal induzida por co-incubação de células com fatores hemorrágicos.	Administração efetuada 2 dias, 1 dia ou 1 h antes e 1 dia, 2 dias ou 3 dias após a indução de ICH. <b>Dose:</b> 50 ou 150 mg/kg. <b>Administração:</b> via oral.	Supressão da libertação de Ca <sup>2+</sup> via modulação de interleucina 1β.	É possível que ação seletiva na subunidade GluA1 seja capaz de proteger os neurónios em doses inferiores às que afetam a transmissão sináptica
[316]	2021	Levetiracetam	Angiogénese Micróglia	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos machos Sprague-Dawley. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais	Injeção aplicada imediatamente no início da fase de reperfusão, 12 horas depois, e então uma vez ao dia por até 14 dias. <b>Dose:</b> 150 mg/kg <b>Administração:</b> IV	Vários mecanismos, incluindo a supressão da resposta inflamatória induzida pela isquemia, o aumento da expressão de VEGF, HIF-1α e HSP70 e a redução da apoptose neuronal.	Os níveis de IL-1β e TNF foram significativamente reduzidos, a função motora aumentou, havendo uma redução da inflamação relacionada à lesão cerebral e da apoptose neuronal, sendo promovida a angiogénese e a recuperação da função do sistema nervoso após isquemia.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[317]	2021	Valproato de sódio	Apoptose	<b>In Vivo:</b> PTS <b>Animais:</b> Ratos machos de 14-15 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais (função motora-sensorial).	1 hora após o PTS e, em seguida, uma vez ao dia durante os 7 dias. <b>Dose:</b> 170 mg/kg <b>Administração:</b> IP.	Inibição de histona desacetilase HDAC6	Redução ameteada o volume de enfarte. Melhoria de distúrbio motor (avaliação em 7 e 14 dias). Diminuição do nível de apoptose em penumbra PTS-induzida.
[318]	2021	Perampanel	Neuroinflamação Necroptose	<b>In vivo:</b> ICH <b>Animais:</b> Ratos machos de 8-12 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais <b>In vitro:</b> Modelo ICH em células HT22.	Administração efetuada às 24 h antes do ICH. <b>Dose:</b> 5 mg/kg. <b>Administração:</b> via oral.	Redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e ao aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias.	Os resultados neurológicos melhoraram. A morte neuronal foi atenuada, dando origem a uma regulação da necroptose. A neuroinflamação foi suprimida.
[319]	2021	Perampanel	Excitotoxicidade Neuroinflamação Apoptose Efeito no sistema UVN <i>in vitro</i>	<b>In Vivo:</b> TBI. <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos até 10 dias de idade. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais <b>In vitro:</b> sistema de UVN estabelecido através de um modelo de co-cultura de células triplas exposto ao insulto traumático ou excitotóxico	5 min após o TBI. <b>Dose:</b> 5 mg/kg. <b>Administração:</b> via oral.	Redução dos potenciais de campo pós-sinápticos excitatórios (do Inglês, excitatory postsynaptic potential, EPSP).	O stress oxidativo e a neuroinflamação foram atenuados. O edema cerebral foi reduzido, tendo sido preservada a função neurológica. A ativação da apoptose induzida pelo TBI das células da micróglia foi atenuada ou inibida. A função da BHE foi preservada no modelo <i>in vitro</i> .

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[320]	2021	Perampanel	Excitotoxicidade Apoptose	<b>In vitro:</b> fatias de hipocampo de ratos Modelo de lesão de hipóxia/reperfusão	O perampanel foi aplicado 5 minutos após a hipóxia.	Inibição de via de sinalização de adenosina, antagonizando AMPAR.	Foi verificado um aumento da viabilidade neuronal.
[321]	2021	Perampanel	Necroptose	<b>In Vitro:</b> modelo de Lesão Neuronal Traumática (TBI) em neurónios corticais de cultura primária.	O perampanel foi administrado 5 min após o TBI. <b>Dose:</b> 5 mg/kg.	Inibição da ativação de caspase-3	A necroptose, conforme evidenciado por citometria de fluxo, foi acentuadamente reduzida.
[322]	2021	Ácido Valproico	Neuroapoptose	<b>In Vivo:</b> modelo de hemorragia subaracnóidea (do Inglês <i>Subarachnoid Hemorrhage</i> , SAH) aneurismática. <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais	<b>Doses:</b> 10, 20, 40 mg/kg uma vez por dia, durante 7 dias... <b>Administração:</b> IP.	O nível de caspase-3 clivado foi reduzido significativamente.	Efeito anti-vasoespástico. O nível de caspase-3 clivado foi reduzido significativamente. Foi verificada a atenuação da apoptose através de uma via mitocondrial dependente.
[323]	2021	Zonisamida	Stress oxidativo Apoptose	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos machos de 10 semanas de idade <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais <b>In vitro:</b> modelo OGD	<b>Dose:</b> 30 mg/kg. <b>Administração:</b> IP 1 h após a isquemia.	Bloqueio do efeito de ROS, diminuição dos níveis de caspases.	Inibição da apoptose de células neuronais.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[324]	2021	Oxcarbazepina (OXC)	Morte neuronal	<p><b>In Vivo:</b> modelo de Ataque Isquêmico Transitório do encéfalo frontal, do Inglês <i>Transient Forebrain Ischemia</i> (TFI)</p> <p><b>Animais:</b> Ratos de 6 meses de idade.</p> <p><b>Avaliação:</b> Testes cognitivos.</p>	<p><b>Dose:</b> 200 mg/kg.</p> <p><b>Administração:</b> IP.</p>	<p>O mecanismo de OXC inibe os canais de sódio dependentes de voltagem, previne a liberação de glutamato extracelular e a alteração da despolarização recorrente. A OXC reduz o influxo de Ca<sup>2+</sup> através do bloqueio dos canais sinápticos de Ca<sup>2+</sup> nas fatias de hipocampo de ratos. A neuroproteção em relação à lesão isquêmica, baseia-se na via de defesa Nrf2. A indução de hipotermia foi efetuada através da expressão de <i>transient receptor potential vanilloid type 1</i> (TRPV1).</p>	<p>Reduz a isquemia e melhora a função neurológica. O nível das funções cognitivas foi significativamente melhorado.</p>
[325]	2022	Oxcarbamazepina (OXC)	Stress oxidativo	<p><b>In Vivo:</b> Modelo de Paragem cardíaca e o retorno à circulação espontânea, do Inglês <i>Cardiac arrest and the return of spontaneous circulation</i> (CA/RoSC)</p> <p><b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos de 10 semanas de idade.</p>	<p>Administrado por via intraperitoneal 10 min após a operação CA/RoSC. Sacrificação e análise após 12h e 1 dia após a CA/RoSC.</p> <p><b>Dose:</b> 200 mg/kg.</p> <p><b>Administração:</b> IP.</p>	<p>O mecanismo de atividade antiepiléptica da OXC envolve um bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o qual contribui para atenuar a lesão isquêmica cerebral.</p>	<p>Proteção contra isquemia e da lesão por reperfusão.</p>

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[326]	2022	Stiripentol	Astrócitos Morte neuronal Derrame de BHE	<b>In Vivo:</b> tFI. <b>Animais:</b> Ratos machos de 6 meses de idade <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais: incluindo testes de memória <b>In vitro:</b> modelo OGD	<b>Dose:</b> 10, 15 e 20 mg/kg. <b>Administração:</b> IP.	Os mecanismos subjacentes baseiam-se na excitotoxicidade e no stress oxidativo. Outros mecanismos importantes prendem-se com os processos neuroinflamatórios, incluindo a ativação glial e o aumento da produção e liberação de citocinas inflamatórias.	A lesão da proteína fibrilar ácida da glia GFAP dos AEF foi atenuado, sendo verificada a diminuição da imunorreatividade da IgG. Os danos dos astrócitos, envolvendo a morte neuronal e o derrame da BHE foram significativamente atenuados com o tratamento de apenas 20 mg/kg.
[327]	2022	Valproato de sódio	Excitotoxicidade Plasticidade sináptica do hipocampo no CA1	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> ratos Sprague-Dawley machos de 6-8 semanas de idade <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais, incluindo testes de memória <b>In vitro:</b> OGD-reoxigenação (OGD/Re)	<b>Dose;</b> 300 mg/kg nos dias 0,1,2 e 3 após de MCAO. <b>Administração:</b> IP.	Os mecanismos baseiam-se na inibição de HDACs, na redução da excitação neuronal mediada por NMDA, inibição da transaminação GABA e do glicogénio sintase quinase (GSK) -3, bem como no bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e dos canais de cálcio tipo T, havendo uma alteração da expressão dos genes de GABA e NMDA-recetores.	Prevenção da perda neuronal, indução do potencial de longo prazo (LTP), que é responsável pelos distúrbios cognitivos.
[295]	2022	Ácido Valproico	Astrogliose e a cicatriz glial	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> ratos <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais <b>In Vitro:</b> OGD-reoxigenação (OGD/Re).	<b>Dose:</b> 250 mg/kg/dia <b>Administração:</b> IP durante 28 dias.	O mecanismo baseia-se na diminuição da expressão dos produtores de cicatrizes gliais, como proteína ácida fibrilar glial, neurocano e fosfacano na região peri-infarto após I/R, a diminuição da expressão da GFAP que é o marcador da astrogliose, e inibição da histonacetilase	Efeito protetor contra a morte celular astrocítica, Inibe a formação de cicatriz glial durante de período de recuperação após AVC

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[328]	2023	Perampanel	Neuroinflamação Apoptose	<b>In Vivo:</b> Hemorragia subaracnoide (SAH) <b>Animais:</b> Ratos machos de 10-12 semanas de idade <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> 3 mg/kg e 10 mg/kg 30min após de SAH, seguida de injeção intracerebroventricular, avaliação durante 24h. <b>Administração:</b> IP.	Os mecanismos incluem a regulação positiva de uma proteína matricelular relacionada com a inflamação, periostina. Previne ativação de receptores de GluA1 e GluA2 e efeito anti-inflamatório contra periostino e citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ and IL-6).	Efeitos anti-inflamatórios e anti-apoptóticos, independente da ação antiepiléptica.
[329]	2023	Perampanel (AMPA antagonista) e aniracetam (AMPA agonista)	Neuroinflamação Apoptose  Inibição dos receptores AMPAR na fase aguda (perampanel) e ativação na fase subaguda (aniracetam) na recuperação pós-AVC	<b>In Vivo:</b> MCAO/R <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos de 8 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> Perampanel (1.5 mg/kg) 1 10-15 min após reperfusão, sendo aplicado durante 5 dias. Aniracetam (50 mg/kg) nos 3-7 e 5-7 após reperfusão. <b>Administração:</b> IP.	Vários mecanismos, incluindo modulação AMPAR, fatores anti-inflamatórios, antiapoptóticos e neuroprotetores, podem ser responsáveis pelo efeito protetor do perampanel e do aniracetam.	O tratamento sequencial (agonista de AMPAR seguido por antagonista) melhora recuperação pós-AVC. Ação antagonista: diminuição dos níveis dos citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ ) e aumento de expressão de Bcl-2. Foi verificada uma redução da morte neuronal, um aumento da expressão de GluR2, redução de GFAP/aumento da plasticidade sináptica, e o seu efeito protetor pode dever-se ao aumento mediado por GluR1 na LTP.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[232]	2023	Stiripentol e secretoma de células estaminais mesenquimais derivadas da medula óssea de ratos (BM-MSC)	Apoptose Microglia Neurogênese e angiogênese	<b>In Vivo:</b> MCAO/R <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> Stiripentol (150, 250 e 350 mg/kg) 3h pós-MCAO e depois 4 doses cada 12h. BM-MSC secretoma derivado (100 µg/kg). <b>Administração:</b> Stiripentol: IP. BM-MSC: IV.	A promoção da reparação neuronal é efetuada através de vários mecanismos, incluindo inibição da apoptose neuronal, modulação da inflamação neuronal e indução de processos endógenos, como neurogênese e angiogênese.	Redução significativa das citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos astrócitos, e dos níveis de GFAP e, como consequência, a diminuição da ativação microglial, o aumento de expressão de Bcl-2 e a diminuição dos marcadores de stress oxidativo. Foi ainda verificado o alívio do stress oxidativo e da apoptose neuronal. Embora não seja estatisticamente significativo, os tratamentos combinados demonstram uma maior eficácia comparativamente com os tratamentos individuais.

#### Estatinas

[330]	2018	Sinvastatina	Apoptose neuronal Regulação do stress oxidativo	<b>In Vivo:</b> MCAO. <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos com 6-8 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> 10 mg/kg/dia. <b>Administração:</b> IV durante 14 dias.	Inibição de via de NF-κB, aumento de expressão de Bcl-2. Inibição da ativação de caspase-3 e caspase-9.	Diminuição da apoptose neuronal. Proteção de stress oxidativo. Melhoria do conteúdo de água cerebral e da prevenção da rutura da BHE.
-------	------	--------------	--	---	---	--	---

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[264]	2020	Atorvastatina + rhG-CSF e SDF-1)	Rede vascular na área isquêmica	<p><b>In Vivo:</b> MCAO.</p> <p><b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos de 7-8 semanas de idade.</p> <p><b>Avaliação:</b> Testes comportamentais, incluindo testes motores e sensoriais</p>	<p><b>Doses:</b> Atorvastatina (6.5 mg/kg): começou 1 semana antes do MCAO.</p> <p>rhG-CSF (10 µg/kg/dia) 5h após MCAO.</p> <p>rhGCSF-SDF-1 (1 mg/mL) diariamente durante 1 semana.</p> <p><b>Administração:</b> Atorvastatina-via oral.</p> <p>rhG-CSF – via SC.</p>	<p>Mecanismos de proteção das células neuronais contra a lesão de reperfusão isquêmica:</p> <p>1º diminuição da expressão do mRNA da caspase-3 e com efeitos antiapoptóticos;</p> <p>2º inibição da expressão de mRNAs de IL-1 e TNF-com efeitos anti-inflamatórios;</p> <p>3º mobilização de células estaminais da medula óssea para o sangue periférico, promovendo a sua migração para áreas cerebrais danificadas, com diferenciação neuronal e secreção de fatores neurotróficos;</p> <p>4º indução da migração e proliferação de células endoteliais, aumentando a formação de novos vasos sanguíneos após AVC.</p>	<p>Foram obtidos melhores resultados em relação aos ratos que receberam apenas rhG-CSF ou atorvastatina. Redução do volume da lesão isquêmica cerebral e alívio dos danos da BHE.</p> <p>O tratamento combinado com rhG-CSF e SDF-1 é mais eficaz do que o tratamento com atorvastatina ou rhG-CSF isoladamente.</p> <p>Aumento significativo das expressões vasculares do fator de crescimento endotelial e o número de células progenitoras endoteliais do sangue periférico (EPC), melhorando assim a angiogênese e o fluxo sanguíneo local.</p> <p>Angiogênese após isquemia cerebral.</p>
[260]	2020	Rosuvastatina com exossomas derivados de células estaminais da medula óssea (BMSC) Efeito sinérgico da Rosuvastatina com BMSC	Angiogênese, Sinaptogênese Neurogênese Fatores inflamatórios no cérebro.	<p><b>In Vivo:</b> MCAO</p> <p><b>Animais:</b> Ratos Wistar machos adultos</p> <p><b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.</p>	<p><b>Dose:</b> Grupo 1: exossomas (100 µg); Grupo 2: rosuvastatina (20 mg/kg/dia); Grupo 3: exossomas (100 µg) + rosuvastatina (20 mg/kg/dia).</p> <p><b>Administração:</b> via oral após 24 h da MCAO e depois durante 7 dias.</p>	<p>Mecanismo baseado na regulação da função plaquetária, da cascata de coagulação e no processo de fibrinólise, assim como na regulação dos genes NLRP1 e NLRP3.</p>	<p>A combinação de BMSC com a rosuvastatina melhoraram a recuperação funcional, promoveram a neuroproteção, reduziram a morte celular e a neuroinflamação.</p> <p>O número de células GFAP-positivas e astrócitos foi reduzido.</p> <p>Foi verificada a indução de neurogenese.</p>

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[331]	2020	Sinvastatina	Autofagia	<b>In Vivo:</b> Modelo de dano hipóxia-isquemia (DHI). <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley com 7 dias de nascimento	<b>Dose:</b> 20 mg/kg/dia. <b>Administração:</b> SC durante 7 dias.	Modulação do complexo mTOR (do Inglês, <i>the mechanistic target of rapamycin</i> ) e da proteína desacetilase SIRT1 dependente de NAD (membro de 7 p Histone deacetylase (HDAC) proteínas reguladoras).	Efeito modulador de autofagia. O efeito de pré-condicionamento.
[296]	2021	Atorvastatina	Morte neuronal Stress oxidativo Neovascularização	<b>In Vivo:</b> Modelo de Isquemia Cerebral Global (GCI). <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley com 8 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	Tratamentos agudos (1 semana) e crônicos (4 semanas). <b>Dose:</b> 5 mg/kg. <b>Administração:</b> via oral.	Mecanismo baseado na redução do stress oxidativo que causa morte neuronal no hipocampo, na diminuição do extravasamento de IgG no hipocampo (prevenção da rutura da BHE), na redução da perda de células endoteliais e na alteração na neovascularização na artéria carótida interna	O número de neurónios vivos foi significativo, com uma menor taxa de ativação da micrógliia. Foi verificada uma diminuição da imunorreatividade do soro IgG, uma redução da morte neuronal, a prevenção da rutura da BHE, a produção de um efeito antioxidante significativo e a inibição da proliferação dos Vasa vasorum,
[332]	2021	Fluvastatina	Stress oxidativo	<b>In Vitro:</b> células neuronais primárias humanas e linha de células neuronais humanas SH-SY5Y com stress oxidativo induzido através de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .	<b>Dose:</b> 1. Concentração nanomolar. 2. Concentração de 0,1 a 0,9 µM (similar à sérica dos pacientes que receberam 40 mg). <b>Administração:</b> Após 24 h o fármaco foi adicionado e incubado por 72 ou 24 h em combinação e isoladamente.	Mecanismo baseado na atenuação de citotoxicidade neuronal via PI3K/Akt/mTOR (fosforilação de Thr308).	Foi comprovado o papel da via PI3K/Akt/mTOR na mediação da função neuroprotetora contra o stress oxidativo. O efeito protetor foi dependente da dose.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[333]	2022	Atorvastatina	Apoptose neuronal	<b>In Vivo:</b> modelo de DHI <b>Animais:</b> ratos Sprague-Dawley neonato. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais. <b>In Vitro:</b> células do córtex cerebral, OGD.	<b>Dose:</b> 10 mg/kg/dia, avaliação 72 h após o tratamento. <b>Administração:</b> via oral.	Mecanismo fundamentado na inibição da apoptose neuronal via ativação da via cAMP/PKA/p-CREB/BDNF, proporcionando a ativação de caspase-3 e diminuição da expressão de Bax/Bcl-2.	Foi verificado um aumento do número de neurónios vivos, uma diminuição do volume do enfarte cerebral e a inibição da apoptose neuronal.
[263]	2023	Atorvastatina (Lipossomas conjugados com PEG, carregados de atorvastatina) (LipoStatin)	Terapia direcionada, com nanopartículas de Atorvastatina.	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos de 8 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> 10 mg/kg. até 7 dias depois de MCAO. <b>Administração:</b> IV.	Mecanismo baseado no aumento da função endotelial e anti-inflamatória, com ação antioxidante (proteção neuronal), inibindo o superóxido derivado da oxidas.	O aumento dos níveis de mRNA e da expressão de proteína de eNOS mostra a redução do volume de enfarte cerebral. A diminuição dos níveis das citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ e IL-1) e o aumento da proteína de junção apertada (occludina), indica a redução da resposta inflamatória e a integridade da BH.
[334]	2023	Sinvastatina	Apoptose	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos de 18 meses de idade. <b>Avaliação:</b> avaliação das funções motoras.	<b>Dose:</b> 20 mg/kg. <b>Administração:</b> via oral. Pré-tratamento à curto prazo de 5 dias.	Mecanismo baseado na ativação do NF- $\kappa$ B e na expressão dos genes pró e anti-apoptóticos regulados por diferentes subunidades deste complexo de transcrição nas áreas de enfarte cerebral. O NF- $\kappa$ B regula a transcrição de genes para proteínas da família Bcl-2. que controlam os níveis celulares de íons Ca <sup>2+</sup> , K <sup>+</sup> e Cl <sup>-</sup> , entre outros fatores.	O pré-tratamento normalizou a atividade de ligação ao DNA do fator de transcrição NF- $\kappa$ B e inibiu a expressão de genes pró e anti-apoptóticos, a expressão de Bcl-2 diminuiu. Foi verificada uma redução de 50% da isquemia, uma melhoria significativa do resultado neurológico, o que correlaciona com a regulação negativa dos genes apoptóticos.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[335]	2023	Sinvastatina	Stress oxidativo Apoptose	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> diferentes doses profiláticas (1,2 e 20 mg/kg) administradas 2, 24 e 48 h antes da indução do AVC e por períodos iguais após o AVC nos diferentes grupos animais. <b>Administração:</b> IP	Mecanismo com base na redução dos níveis de ROS e caspase-3, redução de cardiolípidos (molécula sinalizador de apoptose) na MME, normalização de PMM.	Redução de apoptose, melhoria da respiração mitocondrial.

#### Progestinas

[277]	2018	Progesterona e melatonina (Combinação de efeitos antioxidantes)	Stress oxidativo	<b>In Vivo:</b> tGCI induzida por BCCAO. <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos adultos de idade média). <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais: incluindo testes de memória.	<b>Dose:</b> 8 mg/kg de Progesterona e 10mg/kg de Melatonina. <b>Administração:</b> IP imediatamente, 5h após a reperfusão e depois a cada 24h durante 7 dias consecutivos.	Mecanismo sinérgico da progestina: baseado na manutenção da BHE, melhoria do tónus vascular, redução do edema cerebral, regulação da cascata inflamatória e do BDNF; e da melatonina com mecanismo de eliminação de radicais livres e antioxidante, aumento da função antiapoptótica.	A combinação de Progesterona com antioxidante potente Melatonina teve resultado mais significativo do que nos grupos tratados com único medicamento, resultando no aumento dos níveis de BDNF. Diminuição do número de células apoptóticas.
[336]	2018	Progesterona	Excitotoxicidade	<b>In Vivo:</b> MCAO. <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos de 16 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais. <b>In silico:</b> abordagem de acoplamento molecular.	<b>Dose:</b> 10 mg/kg através de implantes. <b>Administração:</b> Via oral imediatamente após a indução MCAO.	Mecanismo fundamentado na regulação da ativação de subtipos de recetores NMDA e na redução do influxo de Ca <sup>2+</sup> para o neurónio pós-sináptico, de forma a reduzir a excitotoxicidade e ativação da via de morte neuronal consequente.	Os níveis da expressão das subunidades de NMDA recetores (nomeadamente responsáveis pela sobrevivência neuronal: NR1, NR2A e NR3B) aumentaram (concluído de acordo com a análise computacional) / permeabilidade à Ca <sup>2+</sup> diminuiu.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[287]	2018	Progesterona	Tipo de resposta à hormona esteroide após AVC. Monitorização da relação dose-resposta à longo prazo em ambos géneros (masculino e feminino).	<b>In Vivo:</b> MCAO e BCCAO. <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley de 17-19 meses de idade dos ambos sexos. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais após 28-29 de oclusão.	<b>Dose:</b> 4 e 8 mg /kg após 6h de MCAO e a seguir após 16h cada dia durante 6 dias. As últimas 2 doses foram reduzidas para metade. <b>Administração:</b> IP e SC.	Avaliação de resultados histológicos e funcionais à longo prazo com uso do mesmo tratamento com progesterona	28-29 dias após o tratamento foi detetada uma melhoria significativa na memória e na coordenação motora em ambos sexos. 30 dias após MCAO o tamanho do enfarte cerebral foi reduzido apenas nos machos, o que poder dever-se à ocorrência de menos danos no tecido cerebral nas fêmeas, pois os níveis progesterona na circulação sanguínea são elevados mesmo em fêmeas idosas.
[286]	2019	Desogestrel e Drospirenona	Excitotoxicidade	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos fêmeas tratadas com progestinas (modelação das mulheres tratadas apenas com pilulas de progestina), fêmeas ovariectomizadas (modelação de fêmeas pós-menopáusicas) e machos. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais. <b>In vitro:</b> OGD/R	<b>Dose:</b> Desogestrel (1.5 mg/kg) e Drospirenona (4 mg/kg) imediatamente após de MCAO e a seguir após 6 e 24h. <b>Administração:</b> IP.	Mecanismo baseado nas vias recetoras e não recetoras, com modulação dos recetores de progesterona e aumento da atividade do GABA <sub>A</sub> R (responsáveis pela atividade de sinalização) através do seu metabólito alopregnanolona. O GABA <sub>A</sub> tem um carácter inibitório na excitotoxicidade mediada pelo excesso de glutamato após AVC.	Redução de excitotoxicidade, impedindo à ativação de recetores NMDA, retardando a cascata excitotóxica com redução da morte celular após AVC.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[285]	2019	Nestorona	Neuroinflamação Astrócitos  Relação dose-resposta à longo prazo	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos, machos adultos de 3-5 meses de idade. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais	<b>Dose:</b> 5, 10 e 80 µg/kg à 6 e 24 h após MCAO. Posteriormente 10 µg/kg durante 28–30 dias. <b>Administração:</b> SC.	Mecanismo assente na redução da atividade do recetor GABA <sub>A</sub> e na ativação dos recetores P4 (progesterona), que desempenham um papel crucial na neuroproteção induzida contra o AVC.	Foram verificados resultados funcionais à longo prazo após isquemia cerebral transitória. As doses moderadas foram mais efetivas (5 e 10 µg/kg). Diminuição da atividade dos astrócitos e efeito anti-inflamatório.
[278]	2019	Progesterona e Minociclina (Combinação para obtenção de efeitos antioxidantes)	Lesão da substância branca no cérebro	<b>In Vivo:</b> MCAO. <b>Animais:</b> Ratos Wistar machos. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> Progesterona (8mg/kg, administrada IP logo após o início da reperfusão, seguida de SC 6, 12 e 18h pós-oclusão. Dose única de minociclina (3mg/kg) administrada por via IV. <b>Administração:</b> vias IP, SC e IV.	Mecanismo neuroprotetor via redução de lesões na substância branca, baseado na redução do dano oxidativo, inibição da apoptose e na regulação de várias vias de sinalização.	A Combinação dos fármacos diminui quantidade de células cerebrais mortas (maior eficácia do que o uso dos fármacos individualmente), proporcionando uma redução da ativação da micróglia. Foram verificadas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas com o uso dos fármacos em combinação.
[337]	2019	Progesterona	Recetores neuronais de progesterona. Afetação das células neuronais pelo tratamento com progesterona e o papel dos respetivos recetores neuronais	<b>In Vivo:</b> MCAO/R. <b>Animais:</b> Ratos machos transgênicos de 3 semanas de idade.	<b>Dose:</b> 8 mg/kg. 1, 6 e 24h pós-MCAO. <b>Administração:</b> IP.	Mecanismo com base no aumento da densidade de precursores de oligodendrócitos e de células oligodendrogliais na área de enfarte cerebral após MCAO; na diminuição da densidade celular GFAP+ e da expressão de AQP4 na fase de pré-enfarte cerebral, adaptação	Na zona isquêmica, a progesterona aumentou a densidade de neurónios, de células da linhagem oligodendrogliar, e de progenitores de oligodendrócitos, uma vez que ambos, os neurónios e as células gliais, proporcionam recetores de progesterona.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
						da astrogliia na fase de isquemia e durante a formação e reabsorção do edema; na redução da densidade de células microgliais, com atenuação da indução das quimiocinas pró-inflamatórias CCL2, CCL5 e interleucina 6 na penumbra.	Foi possível estabelecer a regulação da permeabilidade da BHE.
[289]	2019	Progesterona	Neurogênese	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos adultos <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais	Injeções após 15 min, 2h, 6h, 24h, 48h e 72h de reperfusão. <b>Dose:</b> 8-mg/kg <b>Administração:</b> IP	Promoção da sobrevivência de neurónios hipocampais recém-gerados (BrdU+/NeuN+)	Presença de um número significativamente maior de novos neurónios. Aumento da plasticidade cerebral induzida pela hormona. Melhoria do desempenho funcional em testes de aprendizagem e memória.
[281]	2019	Progesterona e cloroquina (Combinação)	Autofagia Apoptose	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos adultos machos <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais	Administração em momentos diferentes durante a cirurgia e 3 dias após a oclusão. <b>Doses:</b> Progesterona: 8 mg/kg. e cloroquina: 25 mg/kg <b>Administração:</b> IP	Regulação dos níveis da proteína Bcl-2 e da expressão de Bax.	A progesterona diminuiu a expressão de LC3-II 24 h e de SQSTM1/p62 após isquemia. A combinação dos fármacos não foi prejudicial, apresentando um efeito neuroprotetor aditivo na lesão isquémica.
[273]	2020	Progesterona e Estrogénio (Combinação)	Transportadores de glutamato GLT-1 e EAAT3. Excitotoxicidade Astrócitos e Micróglia	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos, machos adultos. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais	Imediatamente após a indução MCAO. <b>Dose:</b> 25 µg/kg de Estrogénio e 10 mg/kg de Progesterona. <b>Administração:</b> SC.	Mecanismo neuroprotetor baseado em sistemas de neurotransmissores excitatórios (receptores e transportadores de glutamato). Os precursores de esteroides (ex. colesterol) aumentam os aglomerados de transportadores na	Atenuação da neurotoxicidade do glutamato. Os esteroides individualmente e em combinação podem reduzir o volume do enfarte cerebral e melhorar os défices funcionais.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
						membrana celular, implicando a recaptção do glutamato pelos esteroides, protegendo os neurónios.	
[274]	2020	Progesterona (P) e Estrogénio (17β-estradiol (E2)) (Combinação)	Neuroinflamação	<b>In Vivo:</b> MCAO. <b>Animais:</b> Ratos Wistar, machos de 12 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais <b>In vitro:</b> OGD em linhagem primária de astrócitos e micróglia.	Imediatamente após a indução MCAO e depois a cada 12h. <b>Dose:</b> estrogénio De 25 µg/kg e progesterona de 10 mg/kg. <b>Administração:</b> SC.	Regulação dos inflamassomas AIM2 e NLRP4 após isquemia mediante a redução dos inflamassomas. Modulação da cascata inflamatória pós-isquémica.	A administração de E2 e P diminuiu o tamanho do enfarte cerebral, reduzindo o impacto das deficiências neurológicas após isquemia cerebral em ratos.
[338]	2020	Progesterona	Neuroinflamação Autofagia Micróglia	<b>In Vivo:</b> GCI com stress social. <b>Animais:</b> Ratos machos Sprague-Dawley adultos. <b>In vitro:</b> cultura glial das células corticais.	<b>Dose:</b> 8 mg/kg. <b>Administração:</b> IP e SC: 2h pós-isquemia, seguida de injeções SC a cada 6h e uma vez a 24h até 5 dias. com redução pela metade de dose.	Regulação dos fenótipos da micróglia M1/M2, através da diminuição da libertação de alarminas de proteínas de elevada mobilidade (do Inglês, <i>High mobility group Box-1 - HMGB1</i> ) na micróglia estimulada pelo stress. Como consequência o NLRP3-inflamassoma é ativado, resultando na produção de interleucina IL-1β.	Regulação da neuroinflamação e a autofagia em astrócitos. O efeito foi observado aos dias 7 e 14 dias pós-isquemia.
[291]	2020	Progesterona (Formulação à base de gel lipofílico intranasal)	Regulação da densidade de oligodendrócitos, astrócitos ativados e micróglia, e preservação de neurónios	<b>In Vivo:</b> MCAO/R. <b>Animais:</b> Ratos machos de 3-4 meses de idade. <b>Avaliação:</b> Testes neurocomportamentais	Administração feita 1h, 6h e 24h após MCAO. <b>Dose:</b> 8, 16 e 24 mg/kg O efeito de longo prazo foi estudado 2, 7 e 21 dias pós-MCAO. <b>Administração:</b> via intranasal.	Bioconversão da progesterona em metabólitos neuroativos reduzidos no cérebro que podem atuar via progesterona para 5α-dihidroprogesterona ou recetores GABA <sub>A</sub> para pregnanolona, alopregnanolona, isoallopregnanolona ou	Foi constatado um aumento do nível de metabólitos neuroativos (3α,5α-THPROG) e uma regulação dos recetores GABA, assim como uma redução da rutura da BHE, da disfunção mitocondrial, uma forte diminuição da densidade da micróglia ativada e um aumento da densidade dos neurónios com dose de 8

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
						tetra-hidro-desoxicorticosterona	mg/kg enquanto as doses de 16 e 24 mg/kg não mostraram diferenças significativas.
[339]	2020	Progesterona	Expressão e transporte de receptores de progesterona do citoplasma para o núcleo. Apoptose.	<b>In Vivo:</b> oclusão bilateral permanente das artérias carótidas comuns (modelo 2VO) <b>Animais:</b> ratos Wistar machos adultos. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> 1,7 mg/kg. Injeções aplicadas 1 vez por dia durante 7 dias consecutivos. <b>Administração:</b> SC.	Modulação da cascata apoptótica limitando a ativação da cascata de sinalização Bax/caspase-3, e diminuindo a fragmentação de DNA,	Redução do número de neurónios em degeneração, prevenção de apoptose e morte neuronal.
[275]	2021	Progesterona Estrogénio (Combinação)	Fosforilação da Hsp27. Neurónios Astrócitos (Alterações no metabolismo em resposta à isquemia)	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> Ratos Wistar de 3-4 meses de idade.	<b>Dose:</b> estrogénio: 25 µg/kg; Progesterona: 10 mg/kg imediatamente após MCAO. <b>Administração:</b> SC.	Regulação de fatores pró-inflamatórios, da excitotoxicidade do glutamato, do stress oxidativo, da apoptose, proteção mitocondrial e estabilização de microfilamentos intracelulares, em particular nas células endoteliais. Redução da fosforilação da Hsp27 após o tratamento devida à inibição da ativação da p38 MAPK.	Redução significativa da isquemia cerebral, uma diminuição significativa da astrocitose após isquemia e um aumento da sobrevivência dos neurónios.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[284]	2021	Nestorona	Agonismo dos recetores de progesterona. Tipo de resposta de acordo com o género. Eficácia da formulação oleosa intranasal	<b>In Vivo:</b> MCAO/R <b>Animais:</b> Ratos C57BL/6JRj machos e fêmeas de 3-4 meses de idade	<b>Dose:</b> 0.08 mg/kg de solução oleosa com nestorona <b>Administração:</b> intranasal <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais (48h pós-MCAO).	Mecanismo baseado na regulação da transcrição genética após ligação aos recetores intracelulares de progesterona, inibidor dos recetores $\sigma_1$ e modulação positiva dos recetores GABA <sub>A</sub> .	Melhoria dos resultados funcionais e diminuição da lesão isquémica em modelos do sexo masculino. Foi verificada a utilidade e eficácia da administração intranasal de nestorona como uma estratégia neuroprotetora eficiente.
[276]	2022	Nestorona e Células estaminais derivadas do líquido amniótico humano (Combinação)	Astroglíose, microglíose Stress oxidativo Neuroinflamação	<b>In Vivo:</b> MCAO <b>Animais:</b> ratos Sprague-Dawley machos adultos <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais (até 3 e 7 dias pós-MCAO) <b>In vitro:</b> OGD	<b>Dose:</b> A nestorona foi administrada com uma dose individual de 10 ug/kg em conjunto com hAFSc. <b>Administração:</b> IV.	Aumento da proliferação e diferenciação celular, redução de ROS mitocondriais e aumento dos níveis de ATP e SIRT3 (proteína mitocondrial antioxidante). Recuperação da respiração mitocondrial geral em modelo de OGD.	Diminuição da área isquémica, melhorias comportamentais, tanto na administração dos fármacos isoladamente como em combinação, uma redução do dano excitotóxico associado ao glutamato e reposição do metabolismo mitocondrial e proteção oxidativa. Os resultados foram eficazes e duradouros.
[280]	2022	Progesterona e Noscapina (em combinação)	Micrógliã Stress oxidativo Neuroinflamação	<b>In Vivo:</b> BCCAO. <b>Animais:</b> ratos Wistar com pre-tratamento combinados 7 dias. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais.	<b>Dose:</b> Progesterona 8mg/kg, Noscapina 10 mg/kg, e combinação de ambos. <b>Administração:</b> Pre-tratamento combinado durante 7 dias e administração IP de 1 vez no dia após a cirurgia (8º dia).	A noscapina inibe a inflamação (diminuindo os níveis de MPO), enquanto a progesterona diminui a expressão de AQP4, diminuindo a permeabilidade da BHE.	Os níveis da enzima superóxido dismutase esgotada foi restaurada, assim como a atividade e os níveis de glutathione. A peroxidação lipídica foi reduzida. O volume total do enfarte cerebral foi significativamente reduzido. Resultados melhores com o tratamento combinado na atividade motora no 3º dia após BCCAO. O pré-tratamento melhorou a estrutura celular e reduziu o dano neuronal.

Fonte	Ano	Agente farmacológico	Alvos terapêuticos	Modelo	Período de intervenção/ Via de administração	Mecanismos de ação	Efeitos observados
[279]	2022	Progesterona e Trimetazidina (em combinação para estabelecer sinergias de neuroproteção)	Neuroinflamação Stress oxidativo Apoptose	<b>In Vivo:</b> MCAO/R <b>Animais:</b> Ratos Sprague-Dawley machos de 16-22 semanas de idade. <b>Avaliação:</b> Testes comportamentais <b>In silico</b> (simulação computacional): Análise de acoplamento molecular.	<b>Dose:</b> Progesterona (8 mg/kg), Trimetazidina (25 mg/kg) durante 7 dias. <b>Administração:</b> IP. Pre-tratamento individual e combinado.	Supressão de IL-6 e TNF- $\alpha$ , redução dos níveis de MPO através do tratamento combinado. A progesterona diminui a difusão da água, enquanto que a Trimetazidina bloqueia a liberação de citocinas, restaurando assim a integridade de BHE.	Combinação de fármacos diminuiu significativamente o volume do enfarte cerebral. Foram verificados resultados positivos na avaliação do déficit neurológico, mas sem diferença significativa entre os tratamentos individualizados e em combinação de fármacos. Foi constatada uma diminuição da inflamação, do stress oxidativo, e da apoptose.
[304]	2023	Neuroesteroides: Tetra-hidro-desoxicorticosterona (THDOC), Alopregnanolona (metabólito ativo da progesterona), allotetrahydroDOC (em combinação), Midazolam e o XBD173, que é um composto sintético que promove a geração de neurosteróides	Recetores contendo $\delta$ -GABAA, proteína translocadora (18 kDa)	<b>In Vitro:</b> OGD hipóxica/hipoglicêmica (H/H) via recetores $\delta$ -GABAA sem afetação da plasticidade sináptica.	Diretamente administrado após preparação das fatias hipocámpais sagitais	Estabelecimento de sinergias de neuroproteção por ação nos recetores GABA <sub>A</sub> . Os fármacos usados agiram como moduladores alostéricos positivos no recetor GABA <sub>A</sub> com uma potência e eficácia semelhantes para os diferentes subtipos de recetores, modulando assim uma ampla gama de atividades no SNC.	A THDOC promove a neuroesteroidogênese. A alopregnanolona proporciona uma recuperação significativa do declive de fEPSP. O XBD173 ativa o TSPO, promovendo assim a liberação de THDOC e alopregnanolona e, através do aumento da atividade dos recetores GABA <sub>A</sub> contendo $\delta$ , proporciona neuroproteção sem afetar o LTP.

## **Apêndice II – Análise de Rede Bibliométrica de Coocorrência de Termos**

As análises bibliométricas são ferramentas úteis para avaliar a evolução de uma determinada atividade científica, de um modo particular de uma certa disciplina ou assunto, tanto do ponto de vista histórico como sociológico, pois permitem analisar o crescimento, o tamanho e a distribuição da literatura científica sobre a temática em questão durante um determinado intervalo temporal, proporcionando desta forma obter uma estimativa no que concerne à sua importância social e científica [340].

No presente trabalho, foi efetuada uma análise bibliométrica de coocorrência de termos, com vista a identificação e estudo da evolução das publicações na área de investigação de AVC isquémico, com foco nas vertentes de neuroproteção, respetivos agentes e estratégias terapêuticas, incluindo as diversas vias de administração.

Assim, a análise bibliométrica foi realizada através do software VOSviewer (versão 1.6.19), tendo envolvido os quatrocentos e dezasseis e seis artigos científicos (416) selecionados, publicados desde o ano de 2019 até 2023, os quais foram obtidos a partir das bases de dados PubMed, b-on e Web of Science. Na análise (Figura 1.13), foi considerado o número mínimo de duas ocorrências por palavra-chave, tendo sido encontrados dezoito (18) clusters baseados em 179 itens interconectados (elegíveis), de acordo com o número mínimo de ocorrências. Como método de normalização foi utilizada a força de associação, tendo sido utilizado o método de contagem completa.

O software VOSviewer foi um auxiliar na exploração das relações através da visualização e do mapeamento, proporcionando desta forma a determinação do cluster que se encontra relacionado com os estudos mais importantes.

Posteriormente, através do software VOSviewer, foi realizada a análise de citação dos documentos para determinação dos artigos mais citados na temática em estudo. Com base na análise foi criado um mapa que ilustra a conexão existente entre os links de citação dos documentos e autores. Depois, os artigos foram examinados para ajudar a criar uma imagem sobre quais são as competências mais adequadas que podem ser construídas através da formação para alcançar a eficiência das competências no local de trabalho para cooperar com a Indústria 4.0. O resultado dos 54 artigos mais citados em relação aos 4 grupos de fármacos em estudo, de acordo com a capacidade de neuroproteção, respetivas vias de administração, alvos terapêuticos, mecanismos de ação e efeitos verificados é apresentado na Tabela A1.8.

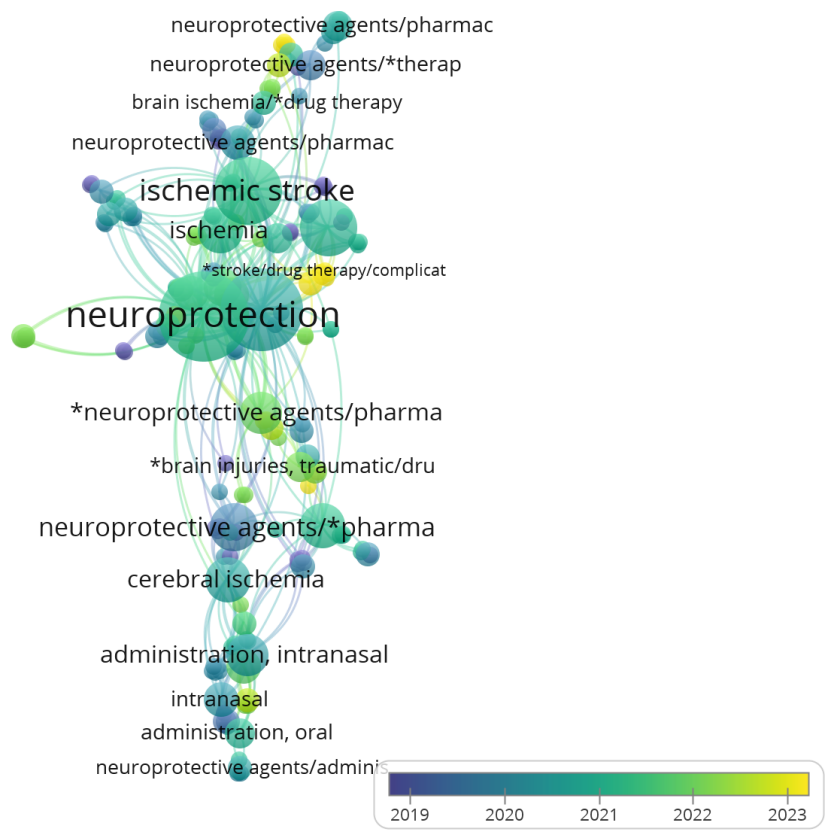


Figura 1.13 - Visualização da rede de coocorrência de termos criada por contagem completa.

Através da Figura 1.13 e da Figura 1.14 é possível verificar que a centralidade da rede, a qual indica os termos de investigação mais importantes, corresponde à neuroproteção, seguido do AVC isquêmico, sendo possível observar também um destaque significativo (cluster de dimensão média significativamente descentralizado) no que concerne à administração intranasal. É ainda possível constatar que os termos de investigação mais atuais encontram-se relacionados com a farmacoterapia para AVC, a aplicação de neuroesteróides no âmbito do tratamento de AVC, os danos e os edemas cerebrais, bem como a isquemia cerebral, havendo uma certa relevância atual (durante o ano de 2022) nas vias de administração intranasal e o desenvolvimento/descoberta de agentes neuroprotetores.

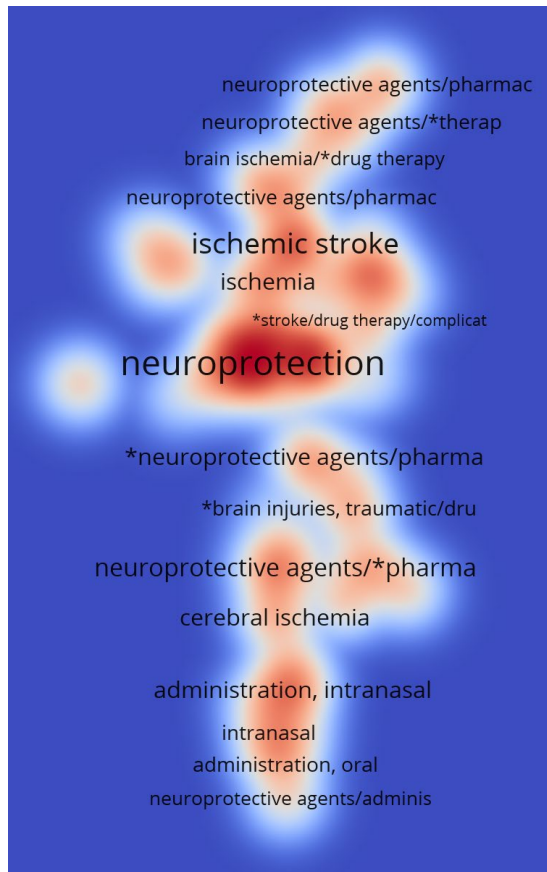


Figura 1.14 - Visualização da densidade da rede de coocorrência de termos criada por contagem completa.