



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Alexandre Quintão

M

2023-2024

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Alexandre Quintão



FARMÁCIA DAS ANTAS

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez Llimos-Somoza

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas

Julho de 2024

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de julho de 2024

Alexandre Quintão

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um obrigado aos meus familiares mais próximos, em particular aos meus pais, que sempre me apoiaram e nunca me falharam.

Agradeço também aos meus amigos – os de sempre e os mais recentes – por tornarem todo o percurso mais agradável, e pelos bons (e maus) momentos que passamos juntos.

Ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Fernandez Llimos-Somoza, pela orientação, disponibilidade e celeridade nos esclarecimentos durante o meu período de estágio.

Por último, mas não menos importante, à FFUP e a todos os seus elementos, pela formação e experiência prestadas.

Resumo

Durante o meu período de estágio curricular na Farmácia das Antas, que decorreu desde o dia 18 de janeiro de 2024 até 19 de julho de 2024, procurei desenvolver e aplicar os conhecimentos adquiridos no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ao papel de farmacêutico comunitário. Foi-me possível contactar com diversas áreas que são ocupação do farmacêutico, começando pela gestão das encomendas e respetiva receção no backoffice, aconselhamento farmacêutico, entrega de medicação ao domicílio, entre outros.

As atividades desenvolvidas foram focadas essencialmente no aconselhamento farmacêutico, nomeadamente na suplementação para infeções urinárias e criação de uma rotina de cuidados para pele atópica, visto esses serem problemas reportados com frequência pelos utentes durante o período em que estive na Farmácia das Antas. Uma outra atividade que considerei relevante foi o aconselhamento de testes de gravidez, desde o surgimento dos testes rápidos com sangue. Tive também oportunidade de observar e relatar o processo de Preparação Individualizada de Medicação (PIM). Para além disto, organizei um rastreio de doenças cardiovasculares, que decorreu durante o mês de maio, que serviu para detetar possíveis problemas cardiovasculares e para alertar para os seus sintomas e riscos associados.

Relativamente aos temas de desenvolvimento, um deles explora os efeitos adversos cardiovasculares dos antipsicóticos atípicos, tema este que surgiu pela perceção de que há um elevado número de pessoas que toma estes fármacos, possivelmente sem a informação e o acompanhamento necessários para controlar os efeitos adversos que resultam da sua toma. O segundo tema está relacionado com as opções terapêuticas atuais e desenvolvimentos futuros na abordagem da Degenerescência Macular Relacionada à Idade (DMRI), uma patologia da retina cujo principal fator de risco é o envelhecimento, porque para além de ser uma patologia com a qual convivo no meu quotidiano, é uma doença incurável, e cada vez mais frequente no mundo ocidental moderno onde as pessoas têm uma maior esperança média de vida.

Índice geral

Declaração de Integridade	iv
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.	x
PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma e sua explicação.....	2
3. Atividades desenvolvidas.....	4
3.1. Atividade 1: Aconselhamento de suplementação para infeções urinárias recorrentes e em fase inicial.....	4
3.2. Atividade 2: Pele atópica - aconselhamento na criação de uma rotina de cuidados	6
3.3. Atividade 3: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	8
3.4. Atividade 4: Rastreio de Doenças Cardiovasculares	10
3.4.1. Pressão Arterial	10
3.4.2. Colesterol.....	11
3.4.3. Glicemia.....	11
3.4.4. Peso e IMC (Índice de Massa Corporal).....	11
3.5. Atividade 5: testes de gravidez – urina VS sangue	12
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	14
Tema 1: Antipsicóticos atípicos: efeitos cardiovasculares adversos.....	14
1. Introdução	14
2. Classes de antipsicóticos	14
2.2. Mecanismo de ação dos antipsicóticos de segunda geração.....	14
3. Efeitos adversos: 1ª Geração VS 2ª Geração.....	16
4. Antipsicóticos de segunda geração e doenças cardiovasculares	16
4.1. Alterações no metabolismo da glucose.....	17
4.1.1. Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2.....	17
4.2. Efeitos cardiovasculares diretos.....	19
4.2.1. Taquicardia e arritmias ventriculares induzidas por ASG's.....	19
4.2.2. Hipotensão ortostática	21
5. Considerações finais	21
Tema 2: Degenerescência Macular Relacionada à Idade: panorama atual e abordagens futuras	23

1. Introdução	23
2. DMRI: caracterização da patologia.....	23
3. Diagnóstico	24
4. Causas de DMRI.....	24
4.1. Hipótese para a DMRI exsudativa.....	25
4.2. Hipótese para a DMRI seca	25
5. Classificação do grau de degenerescência	26
6. Terapêutica atual.....	26
6.1. Terapêutica atual – farmacodinâmica	28
6.1.1. Verteporfina (2000)	28
6.1.2. Bevacizumab (2005)	29
6.1.3. Ranibizumab (2007).....	29
6.1.4. Aflibercept (2012).....	30
6.1.5. Brolucizumab (2020).....	31
7. Evidência: eficácia da terapêutica atual.....	32
8. Abordagens recentes e perspectivas futuras.....	33
9. Conclusão	35
Conclusão global	36
Bibliografia	37

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1: Perfil de ligação aos diversos recetores das duas gerações de antipsicóticos. Antipsicóticos de primeira geração/típicos (A na figura). Antipsicóticos de segunda geração/atípicos (B na figura)	15
Figura 2: Alteração das vias de sinalização mediadas por insulina a nível hepático.....	18
Figura 3: efeitos dos ASG nas vias de sinalização ativadas por insulina no músculo esquelético e das consequências no metabolismo da glucose	28
Figura 4: Efeito dos ASG na secreção de insulina e glucagon nas células pancreáticas.....	19
Figura 5: Os antipsicóticos inibem o canal retificador tardio de potássio (IKr); A inibição do IKr estende o processo de repolarização, que se traduz no prolongamento do intervalo QT num ECG, aumentando o risco de desenvolver Torsade de Pointes	20
Figura 6: (A, B) lesão neovascular do tipo "oculto", quando a membrana neovascular está localizada abaixo do EPR. A neovascularização (NVC) demonstra extravasamento oculto na angiografia fluoresceínica. (C, D) Lesão neovascular clássica, atravessa o EPR e localiza-se acima do EPR no espaço sub-retiniano	24
Figura 7: Esquema da progressão da DMRI a partir da mácula normal. A DMRI, caracterizada pelo aparecimento de corpos de Drusen e fatores pró-inflamatórios, agrava-se na DMRI atrófica e na DMRI exsudativa com neovascularização e extravasamento vascular. Adaptado	26
Figura 8: mecanismo de ação do bevacizumab	29
Figura 9: mecanismo de ação do ranibizumab	30
Figura 10: Mecanismo de ação do aflibercept vs ranibizumab numa célula endotelial que expressa recetores VEGFR1 e VEGFR2. Adaptado	31
Figura 11: Mecanismo de ação do brolucizumab	32
Figura 12: Interrupção da cascata da via complemento. Adaptado	33
Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2: Valores de referência do intervalo QT no eletrocardiograma.....	20

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AF – angiografia fluoresceínica
APG – antipsicóticos de primeira geração
ASG – antipsicóticos de segunda geração
DA – dermatite atópica
DCV – doença cardiovascular
DMRI – degenerescência macular relacionada à idade
DMT2 – *diabetes mellitus* tipo II
EMA – Agência Europeia de Medicamentos
EPR – epitélio pigmentar da retina
ERO – espécie reativa de oxigénio
FDA – Food & Drug Administration
hCG – gonadotrofina coriônica humana
IRS – substrato do recetor de insulina
ITU – infeção do trato urinário
OMS – Organização Mundial de Saúde
PIM – Preparação Individualizada da Medicação
PIGD – fator de crescimento placentário
TFD – terapia fotodinâmica
VEGF – vascular endothelial growth factor
VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Fundada em 1938, a Farmácia das Antas situa-se na Avenida Fernão de Magalhães n.º 1037, no Porto. Foi neste local que realizei o meu estágio curricular, de 18 de janeiro a 19 de julho de 2024, durante 6 meses.

O estabelecimento funciona das 8:30h às 20:00h de segunda à sexta e das 9:00h às 13:00h aos sábados, e está encerrado aos domingos e feriados. É uma farmácia situada numa zona de elevado tráfego automóvel e pedonal, com vários serviços em seu redor e inserida numa área habitacional de elevada ocupação pelo que, para além dos turistas que por lá passam, muitos dos utentes são os mesmos desde há muitos anos, na sua maioria idosos.

A equipa é composta por um técnico de farmácia, 4 farmacêuticos e pela senhora da manutenção. A diretora técnica, Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas, foi a minha monitora de estágio, e orientou-me ao longo do período de estágio juntamente com a restante equipa. A Farmácia das Antas possui 4 balcões de atendimento e um gabinete para prestar vários serviços farmacêuticos e consultas de nutrição. Para além dos serviços mínimos regulares de uma farmácia comunitária, a farmácia presta também entrega de medicação ao domicílio, consultas de nutrição, sessões de aconselhamento dermatológico e rastreios de saúde. Existe também no lado exterior da farmácia uma Pharmashop24®, que vende diversos produtos de conveniência, desde medicamentos não sujeitos a receita médica, dispositivos médicos (testes rápidos de gravidez/COVID-19), contraceptivos de barreira, etc., sem que o utente tenha que entrar na farmácia.

Relativamente ao software utilizado para o atendimento, a farmácia utiliza o módulo de atendimento Sifarma®. Para a criação de algumas encomendas instantâneas, encomendas diárias, quinzenais, mensais e receção das mesmas é utilizado o Sifarma 2000®. No armazém, a farmácia dispõe de uma organização dos produtos por gavetas, organizadas alfabeticamente e divididas entre as diferentes formas farmacêuticas.

2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 estão registadas as principais atividades desenvolvidas durante o meu período de estágio.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X	X	X	X
Armazenamento/Reposição de stocks	X	X	X	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade e stocks	X	X	X	X	X	X	X
Gestão de reservas	X						
Reposição de produtos na Pharmashop24®			X				
Recolha e devolução à VALORMED		X	X	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X	X	X	X	X	X	X
Atendimento com supervisão	X	X	X				
Atendimento autónomo	X	X	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	X	X	X	X	X	X	X
Rastreio de doenças cardiovasculares					X		
Conferência de receituário						X	
Formações		X	X		X	X	
Fecho de caixa				X	X		
Organização dos lineares			X	X	X	X	X

No decorrer do estágio, houve atividades que fui fazendo de forma regular e autónoma a pedido da monitora, nomeadamente a receção e conferência das encomendas, algo que fazia todos os dias. Mais tarde tive também a responsabilidade de reorganizar determinados lineares de modo a incluir novos produtos de determinadas marcas bem como auxiliar na organização de toda a gama de solares para a mudança de estação. A partir segundo dia de estágio comecei a realizar atendimentos ao público, na

sua maioria com supervisão, sendo que a partir de fevereiro já os fazia de forma praticamente autónoma, pedindo auxílio aos colegas da equipa caso me surgissem dúvidas. Desde cedo comecei também a realizar a determinação de parâmetros bioquímicos, como a medição do colesterol, glicemia e pressão arterial, atividades essas que me inspiraram mais tarde a fazer um rastreio de doenças cardiovasculares. Durante todo o estágio tive contacto com o backoffice, de modo a gerir o stock e a fazer as encomendas de acordo com as necessidades da farmácia.

Os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, em conjunto com a observação contínua dos meus colegas, permitiram-me prestar um atendimento autónomo onde fui capaz de aplicar o que aprendi ao longo do curso e do estágio.

Durante todo o período de estágio, a oportunidade de participar em formações, fossem elas em regime presencial ou online, foi escassa, tendo apenas tido uma formação presencial fora do estabelecimento, uma online, e duas formações na farmácia.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Aconselhamento de suplementação para infecções urinárias recorrentes e em fase inicial

Contextualização:

Alguns utentes da farmácia, em particular do sexo feminino, apresentaram queixas e sintomas característicos de infeção urinária em fase inicial. Questionando estes utentes, a maior parte relatou que tinha infeções urinárias recorrentes.

Desenvolvimento/Intervenção:

As infeções no trato urinário (ITU) são mais comuns em mulheres (cerca de 14 vezes mais frequentes¹ ou em pacientes que tenham usado um cateter durante algum procedimento cirúrgico². Os fatores de risco mais comuns³ para desenvolver uma ITU são uma ITU anterior; atividade sexual; alterações das bactérias da flora vaginal (ex: menopausa, uso de espermicidas); gravidez; idade (adultos mais velhos e crianças pequenas são mais propensos a ter ITUs); problemas estruturais no trato urinário, tais como próstata aumentada; falta de higiene, ...

Os sintomas mais comuns de uma infeção urinária passam por dor/desconforto ao urinar (disúria), micção mais frequente, incontinência urinária, sensibilidade vesical e dor pélvica.⁴ As infeções urinárias recorrentes podem ser classificadas como tal caso o paciente tenha tido três infeções num período de 12 meses ou duas num espaço de 6 meses.⁵

A génese destas infeções é geralmente de carácter bacteriano, sendo as bactérias mais frequentemente associadas a estes problemas: *Escherichia coli* (cerca de 65% dos casos), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia* e *Proteus mirabilis*. O uso de antibióticos durante ou após estas infeções/intervenções cirúrgicas podem agravar o tipo de infeção uma vez que potenciam a proliferação de estirpes de bactérias resistentes aos mesmos.

É, por isso, importante existirem formas de abordar estes doentes sem recorrer a antibióticos. Atualmente, o mercado de suplementos alimentares proporciona várias opções de produtos indicados para pessoas que sofram frequentemente de ITU's, sendo que na sua maioria estes suplementos contêm sumo de arandos, probióticos, D-manose e vitamina C.

É possível encontrar suplementos com **arandos** (*Vaccinium macrocarpon*) em diversas formas farmacêuticas, desde cápsulas, comprimidos, gomas ou ampolas. São amplamente utilizados para a prevenção de ITU's em todo o mundo e já há vários séculos,

e o mecanismo de ação passa pela inibição da adesão bacteriana nas células uroepiteliais. Este fator de proteção deve-se às proantocianidinas A - taninos condensados, resultantes da biossíntese dos flavonóides⁶ – e à fructose, que se ligam às fímbrias das bactérias.⁷ As proantocianidinas fazem com que as fímbrias P não se liguem aos recetores glicolípidos⁸ impedindo as bactérias de se ligarem à mucosa do trato urinário.

Probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosus* são uma alternativa a considerar em casos de utentes com infeções urinárias recorrentes, quer por via oral quer por via intravaginal. São importantes recolonizadores da microbiota natural do trato urinário, que é afetada por tratamento com antibióticos, alguns métodos contraceptivos e pelas próprias UTI's³. Os mecanismos de ação responsáveis pela prevenção de infeções urinárias passam pela inibição competitiva da flora comensal e da patogénica ao epitélio vaginal, enclausuramento do agente patogénico, produção de peróxido de hidrogénio e ácido láctico, que acidifica o meio, inibição da formação do biofilme bacteriano ou regulação de citocinas pró-inflamatórias.⁸ O restabelecimento da flora vaginal é essencial para um ambiente que as bactérias patogénicas tenham dificuldade em colonizar. Os probióticos são de utilização segura e não causam resistência a antibióticos.

Existem suplementos indicados para pessoas que sofrem de ITU's recorrentes contendo **D-manose** – monossacarídeo isómero da glucose, rapidamente absorvido quando administrado oralmente. As fímbrias bacterianas tipo 1 são sensíveis a esta moléculas. Como a D-manose é estruturalmente similar ao local de adesão dos recetores uroteliais de glicoproteína, liga-se e satura estes recetores, impedindo a ligação das bactérias.⁸

A **vitamina C** é usada como agente acidificador da urina para prevenção de ITU's. No entanto existem poucos estudos sobre esta correlação, pelo que a sua recomendação não é unânime.

Conclusão:

Pessoas que sofrem de ITU's recorrentes procuram na suplementação uma forma de melhorar a sua qualidade de vida sem ter de recorrer a medidas farmacológicas e, por isso, o contacto com o farmacêutico para aconselhamento é geralmente o objetivo primordial da ida à farmácia. É relevante salientar que o farmacêutico deve avaliar cada situação de forma isolada, de modo a perceber as necessidades do utente e indicar as opções disponíveis para o efeito.

3.2. Atividade 2: Pele atópica - aconselhamento na criação de uma rotina de cuidados

Contextualização

A dermatite atópica (DA), mais comumente conhecida como eczema atópico, é uma condição crônica inflamatória que afeta a pele em qualquer área do corpo, tornando-a seca, vermelha e pruriginosa, provocando também descamação.⁹ É a mais comum condição inflamatória que afeta a pele sendo, por isso, importante implementar desde uma fase inicial uma rotina de cuidados para este tipo de peles, com base num diagnóstico dermatológico prévio, de modo a controlar os sintomas e aliviar as crises.

Ocorrência

A dermatite atópica é uma doença comum e normalmente aparece durante a infância, sendo que cerca de 70% dos casos podem desaparecer até à idade adulta.¹⁰ É diagnosticada em cerca de 10% a 30% das crianças em países desenvolvidos e em 2 a 10% dos adultos.¹¹ A probabilidade de ter esta patologia aumenta com historial familiar de eczema atópico, febre dos fenos ou asma.¹²

Fisiopatologia

Pacientes com DA têm uma barreira cutânea defeituosa, pelo que são sensíveis a xerose e aos alérgenos e irritantes do meio que os envolve, levando a irritação, inflamação, prurido e a descamação, sintomas típicos desta patologia. Este defeito na pele pode ser causado pelo baixo teor de ceramidas – esfingolípidos no estrato córneo que previnem a perda de água - na barreira cutânea.¹³ Ao existir esta lesão, os agentes irritantes facilmente penetram a barreira cutânea e causam inflamação pela superativação da resposta Th2 (com aumento das citocinas IL-4 e IL-5) em lesões agudas e uma resposta Th1 (com aumento do INF-gama e IL-12) nas lesões crónicas.¹⁴ O prurido faz com que o indivíduo aumente as lesões quando se coça, o que leva à libertação de citocinas inflamatórias (TNF-alfa, IL-1 e IL-6) por parte dos queratinócitos. A colonização das lesões por *Staphylococcus aureus* ocorre em mais de 90% dos pacientes com DA.¹⁵ Esta invasão deve-se ao reduzido número de péptidos antimicrobianos – nomeadamente catelicidinas – presentes na barreira cutânea. A bactéria agudiza o cenário inflamatório da DA, e conduz a um quadro de infeção e de impetiginização (formação de crostas). A desregulação da barreira cutânea não é completamente compreendida; pensa-se que a causa deste defeito se deva à presença de filagrina disfuncional.¹⁶ Esta é uma proteína essencial à integridade do epitélio, que se liga às fibras de queratina nas células epiteliais e permite a diferenciação terminal da epiderme e a formação da barreira cutânea.

Intervenção

O cuidado adequado da pele numa fase inicial desta patologia é essencial o controlo da DA. É importante ajudar o paciente a criar uma rotina de cuidado com a pele de modo a melhorar a sua qualidade de vida, rotina esta que deve ser bem planeada para que seja garantida a adesão eficaz do paciente à mesma. A rotina deve incluir produtos para limpar, hidratar e proteger a pele, bem como opções para o tratamento de crises de eczema e conselhos para reduzir irritações adicionais.

Limpeza – um gel ou loção de limpeza adequado para DA deve ser hipoalergénico, com pH neutro, não conter fragrâncias e com o menor número de ingredientes possível. Produtos contendo agentes hidratantes (ex: glicerina, óleo de coco, ...), suavizantes (ex: pantenol) e restauradores da barreira cutânea (ex: niacinamida) são adequados para uma limpeza suave, protetora e anti-irritante da pele.¹¹

Hidratação – um dos aspetos mais importantes no tratamento das peles atópicas. Este passo deve ser efetuado imediatamente após a lavagem, de modo a reter a humidade na pele. Devem ser aconselhados cremes ou leites hidratantes com ingredientes que reforcem a barreira cutânea de modo a reter água, como a ureia, ceramidas, colesterol e ácidos gordos.^{17,18}

Proteção – como todos os tipos de pele, as peles atópicas também precisam de proteção solar adequada, sendo recomendados produtos com elevado fator de foto proteção para o efeito.

Tratamento de episódios agravados de DA – nas situações em que a pele está mais sensível e inflamada do que habitualmente, o uso de cremes ou pomadas com corticoides de baixa e média potência é geralmente necessário de modo a controlar a inflamação. Estes produtos são sujeitos a receita médica, pelo que devem ser usados conforme a indicação dada pelo clínico de modo a minimizar possíveis efeitos secundários.

Outros conselhos a serem dados a estes pacientes são, por exemplo, usar roupas constituídas por fibras 100% naturais, uma vez que os tecidos sintéticos podem aumentar os sintomas da DA¹⁹, tomar banhos/duches curtos e com água tépida²⁰ e manter as unhas curtas para evitar lesões na pele que possam surgir quando o paciente tenta aliviar o prurido.

Conclusão

A criação de uma rotina de cuidados para a pele atópica é um passo essencial na melhoria da qualidade de vida destes pacientes, e é tanto mais eficaz quanto mais cedo for implementada. O farmacêutico comunitário tem um papel muito relevante neste aconselhamento, pelo que é importante perceber quais as opções disponíveis para auxiliar

o paciente, e seguindo sempre as recomendações médicas e adaptando a escolha dos produtos à resposta da pele do próprio paciente.

3.3. Atividade 3: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Contextualização

Nos dias de hoje, existem imensos esquemas terapêuticos eficazes para tratar doenças crónicas comuns. Apesar disso, os resultados da terapêutica são muito discordantes dessa mesma eficácia, sendo que a falta de adesão à terapêutica é considerada um dos maiores motivos para tal discrepância.^{21,22} Estima-se que a adesão correta à terapêutica ronde os 50% em países desenvolvidos, número este que é muito mais reduzido nos países em desenvolvimento.^{23,24}

O facto de, mundialmente, estarmos a caminhar no sentido de termos uma população cada vez mais envelhecida, em particular nos países desenvolvidos, torna a não adesão à terapêutica um problema cada vez mais relevante no nosso quotidiano. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em cada dois cidadãos sujeitos a terapêutica crónica, um deles não segue corretamente o esquema terapêutico que lhe foi fornecido.²² Esta falta de adesão leva a um grande desperdício de recursos de saúde, que resulta num enorme desperdício de recursos em saúde.

Em 2013, a então Intercontinental Medical Statistics (IMS) quantificou as perdas relativas à não adesão à terapêutica no valor de 211 milhões de euros, sendo a verba mais elevada de desperdício na área da saúde.

O farmacêutico comunitário tem como responsabilidade trabalhar no sentido de garantir uma correta utilização do medicamento, de forma segura e efetiva, bem como de trabalhar com o objetivo de reduzir o desperdício gerado pela não adesão à terapêutica. Na Farmácia das Antas, alguns utentes usufruem do serviço de Preparação Individualizada da Medicação.

Intervenção

O serviço de preparação individualizada da medicação é definido como a tarefa em que o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, com recurso a um dispositivo de multicompartimentado (ou em fita organizada por toma em alvéolos, selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização), normalmente contendo medicação para 7 dias.²⁵ Neste serviço é também disponibilizada informação para auxiliar na toma da medicação, seja sob a forma escrita ou com recurso a pictogramas, de modo a garantir a administração correta da medicação e facilitar a adesão à terapêutica.

Este serviço adequa-se a utentes:

- que reportem dificuldades no processo de uso de medicamentos
- com limitações físicas, incluindo dificuldades na manipulação dos medicamentos, dificuldades cognitivas ligeiras, não adesão à terapêutica não intencional ou pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia
- com regimes terapêuticos complexos;
- cuja terapêutica depende de um cuidador com dificuldade em gerir a medicação;
- incluídos em programas específicos acordados com as entidades locais;
- a tomar vários medicamentos de forma crónica;
- ativos que se ausentem frequentemente por períodos curtos.

Após a recolha desta informação, procede-se a uma revisão farmacoterapêutica, de modo a poder identificar os principais obstáculos e possíveis problemas relacionados com a medicação (PRM) de forma a garantir a eficácia da terapêutica.

Podem ser acondicionados no dispositivo apenas medicamentos sólidos, nomeadamente cápsulas, cápsulas de libertação modificada, comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, comprimidos de libertação modificada, comprimidos gastrorresistentes. No entanto, existem várias exceções relativamente a certos tipos de formas farmacêuticas, como as *“formas dispersíveis, orodispersíveis, efervescentes, bucais ou sublinguais (Church 2006), liofilizados orais, pastilhas e pastilhas moles, nem aqueles que são sensíveis à luz ou requerem “precauções especiais de conservação” (ex. refrigeração) especificadas na embalagem original ou que apresentam a menção “conservar na embalagem de origem”* ou medicamentos que apresentem substâncias ativas ou *“revestimentos mais suscetíveis a perda de estabilidade, sendo nesses casos aconselhável obter mais informação antes de proceder à sua inclusão na caixa dispensadora.”*

Num primeiro contacto para a PIM, o farmacêutico tem de explicar ao utente ou ao cuidador a forma de utilização e de conservação, bem como toda a informação disponibilizada na etiqueta e o prazo de validade. Para verificar que houve efetivamente uma correta adesão à terapêutica, um farmacêutico não envolvido na PIM deverá analisar o conteúdo do dispositivo/contentor entregue na farmácia e calcular a diferença entre o que foi entregue e o que foi devolvido.²⁵

Conclusão

O serviço de PIM é uma das várias possibilidades existentes para reduzir a não adesão à terapêutica, em particular a não adesão não intencional. Como tal, é um serviço indispensável no panorama atual, em particular pelo aumento da população envelhecida e

para os utentes polimedicados (que tomam 5 ou + comprimidos por dia), de modo a melhorar a qualidade de vida dos mesmos e a reduzir o desperdício enorme que é gerado pela não adesão à terapêutica.

3.4. Atividade 4: Rastreio de Doenças Cardiovasculares

Contextualização

No passado mês de maio, que é desde há muitos anos o mês dedicado ao coração e à saúde cardiovascular, foi realizado na Farmácia das Antas um rastreio de Doenças Cardiovasculares (DCV's), fazendo-se a recolha de vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Este contacto com os utentes é importante para detetar possíveis problemas de saúde, bem como para os elucidar sobre principais sinais de alerta e transmitir valores e conselhos para uma vida mais saudável.

Intervenção:

No âmbito do rastreio, foi elaborado um panfleto informativo sobre os parâmetros que seriam avaliados com cada utente. Foram avaliados os seguintes parâmetros: pressão arterial, colesterol, glicemia em jejum e peso/IMC. Para além disso, foram transmitidos aos utentes explicações simples sobre as consequências de valores anormais em cada um dos parâmetros, bem como conselhos e indicações para um estilo de vida saudável e que promovesse um normal funcionamento do sistema cardiovascular. Encontram-se abaixo os parâmetros avaliados e o impacto que cada um tem no sistema cardiovascular caso se encontre fora dos valores de referência.

3.4.1. Pressão Arterial

Valores de pressão arterial elevada – acima de 129mmHg (sistólica) e 84mmHg (diastólica) – são considerados o principal fator de risco para desenvolver DCV's (em mais de 20% dos indivíduos)²⁶, tendo uma elevada prevalência em indivíduos que desenvolvem estas patologias. Vários estudos coorte demonstram que a pressão arterial elevada é um fator de risco relevante para ocorrer falência cardíaca, fibrilação auricular, doença crónica renal, demência e acidente vascular cerebral.²⁷

Meta-análises de ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a redução da pressão arterial demonstraram uma melhoria benefício quase idêntica comparativamente aos resultados obtidos em estudos de coorte previamente realizados.²⁸

3.4.2. Colesterol

Um estudo a nível internacional provou que níveis séricos excessivos de colesterol estão associados a um risco acrescido de ocorrência de DCV's, em particular de isquemia cardíaca.^{29,30} Estima-se que níveis séricos elevados de colesterol total sejam o principal fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana.³¹ A presença de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) em quantidade excessiva no sangue é o principal fator de risco para desenvolver DCV's, uma vez que esta lipoproteína desempenha um papel crucial na patogénese da aterosclerose.^{32,33}

3.4.3. Glicemia

Valores glicémicos anormalmente elevados contribuem para o desenvolvimento de DCV's, em particular em indivíduos diabéticos.³⁴ Quer o diabetes mellitus tipo I quer o tipo II podem levar à hiperglicemia crónica, responsável por danos significativos nos vasos sanguíneos, danos esses que promovem a deposição de lípidos nos mesmos e levam à formação de placas ateroscleróticas e ao consequente endurecimento das artérias.³⁵ Isto porque a resistência à insulina leva a um aumento de ácidos gordos libertados dos adipócitos, que são metabolizados pelo fígado, que por sua vez passa a produzir mais colesterol LDL, aumentando assim a sua concentração sérica.³⁶ Indivíduos que tenham DM2 apresentam um risco duas a quatro vezes superior de desenvolver DCV's ao longo da vida, nomeadamente acidente vascular cerebral, isquemia cardíaca e fibrilação auricular, bem como doenças arteriais periféricas.^{37,38}

3.4.4. Peso e IMC (Índice de Massa Corporal)

A obesidade é um problema cada vez mais frequente, tendo-se agravado em particular nos últimos 30 anos, e afeta globalmente mais de dois mil milhões de pessoas.^{39,40} Não obstante o alerta contínuo e a consciencialização para este problema, não são registados sinais de regressão, e em 2016 o relatório da OMS divulgou que a "prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) a atingir 39% e 13%, respetivamente".⁴¹ A obesidade é um fator de risco para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemia, hipertensão arterial e "síndrome metabólico", para além de aterosclerose e morte.^{42,43} A hipertensão inerente à obesidade é um fator crucial para o aparecimento de DCV's e eventos cardiovasculares, e há várias evidências que demonstram a associação entre o elevado IMC e a hipertensão.^{44,45} Relativamente à fisiopatologia da hipertensão em indivíduos obesos, a mesma tem como base a estimulação insulínica do sistema nervoso simpático – cuja atividade é aumentada em nestes indivíduos – e o aumento da libertação de renina, aumento da produção de angiotensinogénio dos adipócitos intra-abdominais e consequente aumento da produção e

libertação de aldosterona, o que se traduz numa maior reabsorção de sódio e pode levar ao desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono.⁴⁶

3.5. Atividade 5: testes de gravidez – urina VS sangue

Contextualização

Os testes de urina mais comuns no mercado são os que medem a hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) na urina. Recentemente, começaram a ser vendidos os primeiros testes rápidos de hCG no sangue com a mesma finalidade, mas que medem a presença desta hormona na corrente sanguínea e não na urina. Os testes recorrendo à medição no sangue eram exclusivamente efetuados em laboratórios de análises ou hospitais, podendo agora ser realizada uma versão mais simples, económica e rápida em casa.

Desenvolvimento

Até há pouco tempo, as únicas opções disponíveis para o público relativamente a testes de gravidez vendidos em farmácia eram os testes que detetavam hCG na urina. Estes consistem num ensaio imunológico que usa anticorpos mono ou policlonais que se ligam à hCG presente na urina e a reação resultante produz cor – as linhas presentes nos testes rápidos. Os mais simples são apenas qualitativos indicam se a utilizadora está grávida ou se não está grávida.⁴⁷ Testes mais recentes conseguem quantificar os níveis de hCG na urina e informam a utilizadora do tempo estimado de gestação da gravidez, indicado em semanas.^{48,49}

Algumas dificuldades e oportunidades de melhoria foram exploradas de modo a desenvolver métodos mais rápidos, práticos, fiáveis e económicos. O principal obstáculo nos testes de urina é a falta de sensibilidade na deteção de gravidez inicial. Muitas vezes a mulher que realiza o teste rápido de urina obtém um resultado negativo, pela razão mencionada anteriormente ou por não ter seguido as instruções corretamente, obtém um teste positivo quando faz o teste em laboratório, utilizando plasma. Este último, é mais preciso que o teste com urina, uma vez que existem menos interferentes e apresenta uma sensibilidade maior, mas os resultados demoram várias horas ou dias a saírem.⁵⁰

Os novos testes rápidos de sangue fazem parte de uma nova era de testes de gravidez. São de fácil utilização, mais práticos, higiénicos e garantem uma fiabilidade idêntica aos testes de laboratório demorando apenas 5 minutos a divulgar os resultados. O teste inclui a lanceta, pipeta e a solução tampão num único dispositivo. Para além da utilidade a nível doméstico, são ferramentas de grande importância em unidades de emergência hospitalar, hospitais e clínicas.⁵¹ Para além das vantagens mencionadas, o

novo teste rápido de sangue apresenta sensibilidade e especificidade de 100% para a hCG, e um limiar de detecção de 10mUI/ml, que nos testes de urina é normalmente de 25mUI/ml, a partir de uma única gota de sangue.⁵²

Conclusão

A evolução dos testes rápidos de gravidez trouxe diversas melhorias na sua utilização, desde a conveniência à precisão. Os testes de urina, cuja precisão é facilmente comprometida em casos de gravidez inicial ou por má utilização, eram a única alternativa nas farmácias. Nos laboratórios, os resultados eram melhores, mas muito mais demorados.

Surge assim com os novos testes rápidos de sangue uma solução que combina a rápida precisão do laboratório com a praticidade e rapidez dos testes de urina, aliada a uma fácil e prática utilização. A elevada especificidade e sensibilidade para a hCG, bem como o baixo limiar de detecção, garantem uma detecção precoce e exata da gravidez, enquanto proporcionam mais segurança e conveniência às utilizadoras.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: Antipsicóticos atípicos: efeitos cardiovasculares adversos

1. Introdução

Ao longo do período de estágio, foi possível notar que existe um número considerável de pessoas cuja terapêutica que segue contém antipsicóticos. Estes medicamentos são utilizados para tratar patologias como esquizofrenia e para minimizar os sintomas associados a outras doenças, como depressão bipolar, psicoses senis, ou psicoses induzidas por drogas, sendo também prescritos muitas vezes para tratamento de doenças depressivas. No entanto, a toma destes medicamentos tem diversas consequências a nível metabólico, nomeadamente efeitos secundários que afetam o sistema cardiovascular, que podem pôr em risco a saúde do doente e que levam a uma esperança média de vida inferior à da restante população, pelo que a sua toma deve ser cautelosamente monitorizada e ajustada.

2. Classes de antipsicóticos

Os antipsicóticos usados na terapêutica estão divididos em duas classes⁵³:

- Antipsicóticos típicos ou de primeira geração (APG) são, por exemplo, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina e molindona. Estes atuam ao inibir a neurotransmissão dopaminérgica, e são responsáveis pelo bloqueio noradrenérgico, colinérgico e histaminérgico.
- Antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASG), como a risperidona, olanzapina, quetiapina ou a clozapina, exercem a sua atividade ao bloquearem os recetores de dopamina D2, e pela sua ação antagonista dos recetores de serotonina 5-HT.

2.2. Mecanismo de ação dos antipsicóticos de segunda geração

De uma forma generalizada, temos uma ação antagonista nos recetores de dopamina D2 nos antipsicóticos típicos e atípicos. Já nos antipsicóticos atípicos observa-se também um antagonismo nos recetores de serotonina 5-HT (1A, 1C, 2A, 2C), recetores α -1 e α -2 adrenérgicos e os recetores histamínicos H1, sendo que a afinidade para estes recetores e subtipos de recetores varia de fármaco para fármaco.⁵⁴

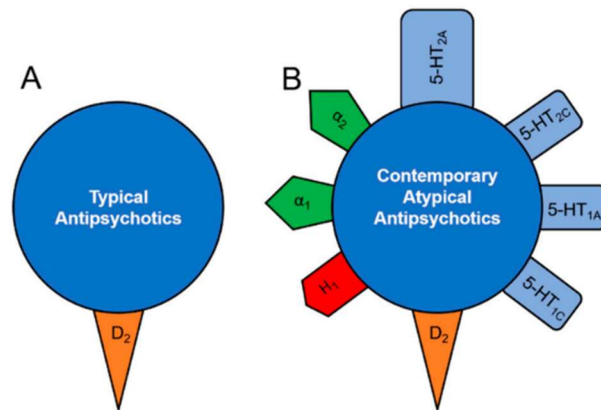


Figura 1: Perfil de ligação aos diversos recetores das duas gerações de antipsicóticos. Antipsicóticos de primeira geração/típicos (A na figura). Antipsicóticos de segunda geração/atípicos (B na figura).⁵⁴

Ao bloquearem os recetores de dopamina D₂, estes fármacos diminuem significativamente a atividade da dopamina, em particular na via mesolímbica da dopamina, o que leva a uma diminuição da atividade da mesma⁵⁵, reduzindo a transmissão dopaminérgica que está em excesso, associada aos sintomas positivos da esquizofrenia (alucinações e delírios).⁵⁶

Tem-se o efeito agonista nos recetores 5-HT₁ como responsável pela melhoria da cognição do indivíduo tratado, bem como pelo tratamento da psicose propriamente dita, mas também efeitos como aumento de peso.⁵⁷ Os recetores 5-HT₁ são autorrecetores responsáveis pela libertação de serotonina, que quando estimulados pelos antipsicóticos reduzem a libertação excessiva da mesma, fazendo com que o indivíduo fique mais estabilizado relativamente ao humor e ao mesmo tempo reduzindo os sintomas de psicose.⁵⁸ A ativação dos recetores 5-HT₁ pode aumentar o apetite e, por consequência, a ingestão calórica, reduzindo a sensação de saciedade e influenciando outros sistemas de neurotransmissores. Para além disso, pode reduzir a taxa metabólica e promover o armazenamento de gordura ao afetar a termogénese e os processos de lipogénese e lipólise, culminando em ganho de peso por parte do indivíduo tratado.⁵⁷

Relativamente ao antagonismo exercido nos recetores 5-HT₂, o bloqueio dos mesmos por estes fármacos faz com que a sinalização efetuada pela serotonina em várias regiões do cérebro seja afetada, normalizando a atividade neuronal hiperativa observada em certas áreas do cérebro de pacientes com esquizofrenia⁵⁷, tendo consequentemente um efeito benéfico no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e de outras patologias do foro psiquiátrico.⁵⁶

Quanto ao comportamento antagonista com os recetores α-1 e α-2 adrenérgicos e os recetores histamínicos H₁, o mecanismo de ação não é ainda compreendido, mas

deduz-se que do bloqueio destes recetores resultam os efeitos sedativos e calmantes da molécula, bem como alguns efeitos secundários, como a hipotensão ortostática e o ganho de peso.⁵⁹

3. Efeitos adversos: 1ª Geração VS 2ª Geração

Os antipsicóticos não são isentos de provocar efeitos adversos.^{53,60} Estes podem surgir devido a inúmeros fatores, mas devem-se principalmente a: **mecanismos de ação inespecíficos, uma vez que não** afetam apenas os recetores de dopamina, mas também outros sistemas de neurotransmissores, como a serotonina; ligação a recetores não específicos, uma vez que afetam uma ampla gama de receptores no cérebro, não só os que estão diretamente envolvidos na psicose; e à variabilidade interindividual, uma vez que a resposta aos fármacos administrados pode variar amplamente entre diferentes indivíduos, levando a efeitos adversos diferentes em diferentes pessoas.

A principal desvantagem dos antipsicóticos de primeira geração é a de provocar efeitos extrapiramidais (distonias, acatisia, discinesia tardia, sintomas semelhantes aos de Parkinson, movimentos indesejados, ataxia, colapso muscular, rigidez, tremores, convulsões, ...) ⁶¹, pelo que são preferidos os antipsicóticos de segunda geração são o tratamento de primeira linha para as patologias supracitadas.

A síndrome neuroléptica maligna é um efeito adverso raro, mas fatal, que pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com antipsicóticos de primeira geração.

O risco de morte súbita cardíaca associado à toma de antipsicóticos é semelhante em ambas as gerações deste fármaco.⁶²

Os ASG's têm conhecidos efeitos adversos indesejados a nível cardiovascular, tais como influência negativa no metabolismo da glucose, prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de arritmias.⁶³

4. Antipsicóticos de segunda geração e doenças cardiovasculares

Existem evidências de que o uso de ASG's tem diversos efeitos secundários a nível cardiovascular, sendo que estes podem ser direta ou indiretamente causados pela ação dos antipsicóticos. Por exemplo, a resistência à insulina, desenvolvimento diabetes mellitus tipo 2, agravamento de diabetes previamente estabelecidos, aumento da pressão arterial, dislipidemia, aumento de peso⁶³, fatores estes que ultimamente conduzem ao desenvolvimento de síndrome metabólico – são efeitos secundários causados pelos antipsicóticos que conduzem ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV's).

Efeitos secundários cardiovasculares diretos passam pelo prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de arritmias.⁶⁴

- Vários antipsicóticos de segunda geração são capazes de bloquear os canais de potássio retificadores tardios, responsáveis pela repolarização eficiente do potencial de ação cardíaco, que pode levar ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG), aumentando o risco de arritmias ventriculares graves.^{65,66}
- Os ASG's afetam não só os recetores de dopamina e serotonina no cérebro, mas também têm impacto naqueles que estão presentes no sistema nervoso periférico e central, também estes envolvidos na regulação cardiovascular.⁶²

Estas patologias conduzem não só a uma perda de qualidade de vida do doente, mas também a uma esperança média de vida significativamente mais curta do que em indivíduos saudáveis.⁶⁴

4.1. Alterações no metabolismo da glucose

Os antipsicóticos atípicos são responsáveis por alterações no metabolismo da glucose no organismo, sendo que uma das maiores consequências dessa ação é o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Se não for bem controlada, esta patologia tem vários problemas cardiovasculares inerentes ao seu desenvolvimento, uma vez que estes doentes apresentam normalmente hipertensão, dislipidemia e obesidade abdominal⁶⁷, fatores de risco para a ocorrência de aterosclerose e de hipertrofia cardíaca, que podem levar à falência cardíaca.⁶⁸

4.1.1. Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2

Existem vários mecanismos propostos para justificar o agravamento da diabetes já instalada ou a génese de *diabetes mellitus tipo II* que os antipsicóticos induzem. Há diversos estudos que sugerem que as mudanças metabólicas no metabolismo da glucose surjam antes da diabetes e de uma forma independente da mesma, mas que ultimamente levam ao seu aparecimento, bem como das suas consequências a nível cardiovascular.

No fígado, os ASG são responsáveis pela alteração das vias de sinalização mediadas por insulina de duas formas diferentes: pela inibição da fosforilação dos substratos dos recetores de insulina (IRS-1 e IRS-2) e pela inibição da fosforilação da proteína quinase B (AKT) e da fosfoinosítídeo 3-quinase (GSK3)⁶⁹, sendo que a causa destes desequilíbrios é atribuída ao antagonismo dos recetores H1R pelos ASG. A inibição da síntese de glicogénio decorrente desta desregulação, assim como o aumento da gluconeogénese levam a um maior fluxo de glucose do fígado para a corrente sanguínea, elevando os seus valores no sangue.

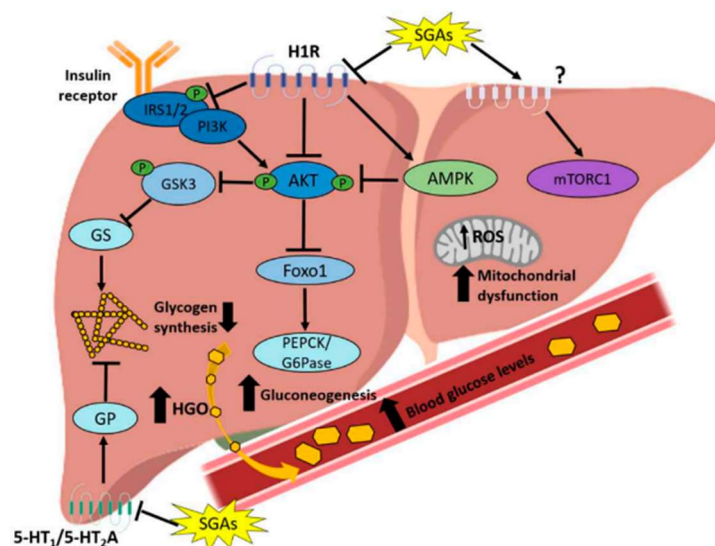


Figura 2: Alteração das vias de sinalização mediadas por insulina a nível hepático.⁷⁰

Relativamente à resistência a nível muscular, onde o aporte de glucose é maioritariamente efetuado pela ação da insulina, os ASG alteram novamente as vias de sinalização por insulina de duas formas distintas: tal como ocorre a nível hepático, existem também nas células musculares os IRS-1 e IRS-2, cuja fosforilação é mais uma vez inibida e, consequentemente, a ligação da insulina aos seus recetores não acontece; e pela inibição da fosforilação da AKT e da GSK3.

A translocação dos transportadores de glucose GLUT4 devido à ação dos ASG está também associada à diminuída captação de glucose para o meio intracelular.⁷¹

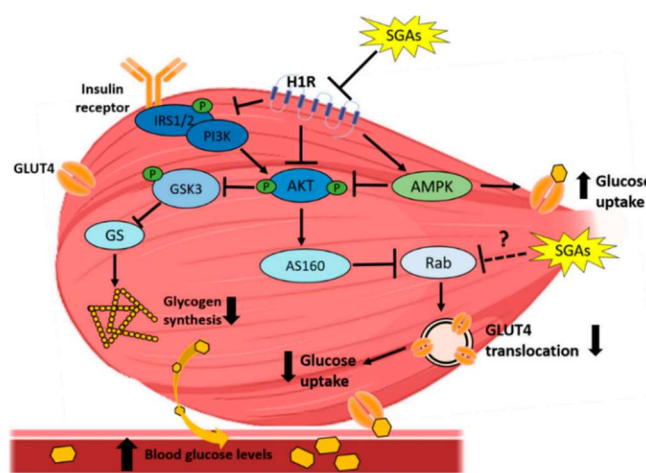


Figura 3: efeitos dos ASG nas vias de sinalização ativadas por insulina no músculo esquelético e das consequências no metabolismo da glucose.⁷⁰

O efeito dos ASG nos tecidos pancreáticos é consequência da atividade antagonista nos recetores D2 e 5-HT, nomeadamente nos M3R e nos 5-HT_{2A}. Ao inibirem estes

recetores, estão a impedir a secreção da insulina pelas células β para a corrente sanguínea, promovendo assim um aumento dos níveis de glucose no sangue. Por outro lado, há também um aumento da secreção de glucagon das células α , e que tem como consequência o aumento dos níveis de glicemia no sangue.⁷² Este efeito ainda não é totalmente compreendido pela comunidade científica, encontra-se esquematizado na figura abaixo.

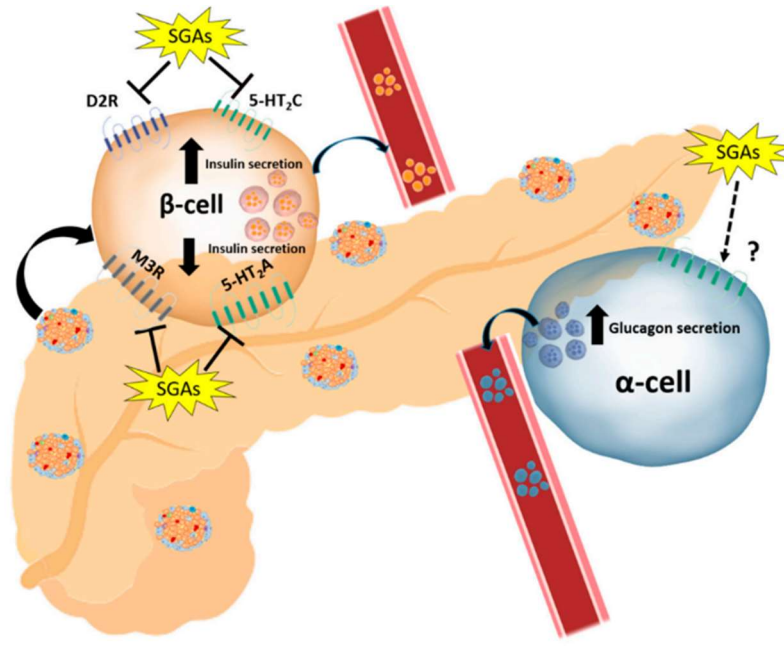


Figura 4: Efeito dos ASG na secreção de insulina e glucagon nas células pancreáticas.⁷⁰

4.2. Efeitos cardiovasculares diretos

Os ASG têm efeitos secundários negativos a nível cardiovascular, mesmo quando administrados nas doses terapêuticas recomendadas, nomeadamente taquicardia, prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de arritmias ventriculares – torsade de Pointes –, hipotensão ortostática, efeitos estes que podem pôr em risco a vida do doente, e ultimamente fatais.^{73,74}

4.2.1. Taquicardia e arritmias ventriculares induzidas por ASG's

Define-se como intervalo QT o tempo que demora a despolarização e repolarização dos ventrículos. No eletrocardiograma, está delimitado desde o início do complexo QRS até ao início da onda T. A perturbação do equilíbrio no fluxo iónico que regula este mecanismo pode levar a um prolongamento no tempo de repolarização – prolongamento do intervalo QT.⁷⁵

Medição do intervalo QTc		
	Homem (ms)	Mulher (ms)
Normal	<430	<450
Limite	431-470	451-480
Prolongado	>470	>480

Tabela 2: Valores de referência do intervalo QT no electrocardiograma.⁷⁶

Este fenómeno está regularmente associado a um maior risco de ocorrência de morte súbita cardíaca e de desenvolver Torsade de Pointes.⁷⁷

A Torsade de Pointes caracteriza-se como uma taquicardia ventricular polimórfica que no electroacrdiograma tem uma aparência de “pontos torcidos”, e que é uma evidência frequente da existência do prolongamento do intervalo QT.⁷⁸

De entre os ASGs mais utilizados, a tioridazina e a ziprasidona são os fármacos mais frequentemente associados ao prolongamento do intervalo QTc.^{79,80}

Os ASG inibem um dos canais de repolarização dos ventrículos, especificamente o canal retificador tardio de potássio, que é o principal responsável pela corrente de repolarização que conclui o potencial de ação ventricular, como está esquematizado na figura abaixo. Este fenómeno inibitório prolonga o processo de repolarização, aumento esse que é visível num eletrocardiograma, e que aumenta o risco de desenvolver Torsade de Pointes.⁸¹

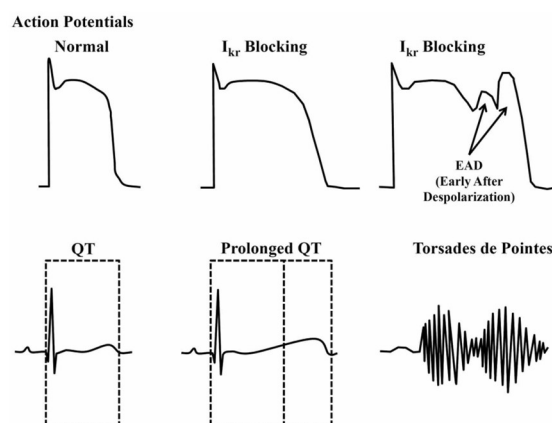


Figura 5: Os antipsicóticos inibem o canal retificador tardio de potássio (IKr); A inibição do IKr estende o processo de repolarização, que se traduz no prolongamento do intervalo QT num ECG, aumentando o risco de desenvolver Torsade de Pointes⁸²

4.2.2. Hipotensão ortostática

A hipotensão ortostática é um efeito secundário de ocorrência muito comum em pacientes que tomam antipsicóticos. Deste efeito secundário podem suceder outras complicações, nomeadamente síncope, ataque isquémico transitório, AVC ou enfarte do miocárdio, podendo qualquer uma destas situações ter um desfecho fatal.⁸³

Estima-se que este efeito secundário possa afetar cerca de um quarto dos doentes que tomam ASG, em particular com o uso de clozapina e quetiapina, fármacos com os quais 24% e 27% dos doentes experienciam o efeito, respetivamente. Atribui-se como causa a elevada afinidade destes fármacos com os adrenoreceptores alfa 1.⁸⁴

Nos idosos, a hipotensão ortostática está associada a um risco acrescido de quedas e fraturas.⁸⁵

O mecanismo proposto para a explicação deste fenómeno rege-se na elevada afinidade que os ASG's apresentam para diferentes receptores endógenos, nomeadamente nos α -1 adrenérgicos, presentes na musculatura lisa dos vasos sanguíneos.⁸⁶

Ao exercerem a atividade antagónica nos mesmos, provocam relaxamento dos vasos e uma redução do tónus venoso, que faz com que o retorno venoso de sangue seja reduzido, diminuindo consequentemente o débito cardíaco e a pressão arterial, pelo que se atribui este fenómeno ao desenvolvimento da hipotensão ortostática.⁸⁷

5. Considerações finais

Os efeitos cardiovasculares que os antipsicóticos exercem sobre os pacientes são de uma preocupação crescente e atual para a comunidade científica⁸⁸. São necessárias novas estratégias e abordagens com foco na prevenção e minimização destes efeitos, para que os doentes tratados possam ter uma melhor qualidade de vida e uma longevidade mais próxima da que os indivíduos saudáveis apresentam.

Medidas como monitorização regular dos pacientes tratados com ASG's, dando especial atenção aos que apresentam fatores de risco e DCV's pré-existentes, que passam pela medição frequente de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, de modo a detetar precocemente possíveis patologias cardiovasculares.

A personalização do tratamento é um passo fundamental para evitar complicações futuras. Analisando o perfil e as características do paciente, intolerâncias, comorbilidades, bem como o seu historial clínico é possível fazer escolhas mais seguras do tipo de antipsicótico a administrar e a dose dessa administração.

A contínua pesquisa de novas moléculas e o desenvolvimento de fármacos existentes de modo a melhorar o seu perfil de segurança cardiovascular é mais uma estratégia para combater esta adversidade. É, por isso, essencial a investigação contínua

no sentido de encontrar novos alvos terapêuticos, desenvolver medicamentos com maior seletividade e que minimizem os efeitos adversos cardiovasculares.⁸⁹

Para além de medidas farmacológicas, é de extrema relevância acompanhar o doente e atuar a nível não farmacológico, fazendo apelo a mudanças de estilo de vida e da dieta, suplementação, bem como na realização de exercício físico regular e controlo de peso, medidas estas que estão na base da prevenção do desenvolvimento de complicações cardiovasculares associadas à toma de ASG's.⁹⁰

Outro passo importante é a consciencialização dos profissionais de saúde e dos utentes quanto aos potenciais riscos cardiovasculares dos ASG's, fornecendo-lhes informações sobre sinais de alerta e sintomas dessas complicações, de modo a haver um diálogo aberto, seguro e transparente sobre o tratamento e à relação risco/benefício do uso destes fármacos.

Tema 2: Degenerescência Macular Relacionada à Idade: panorama atual e abordagens futuras

1. Introdução

A degenerescência macular relacionada à idade (DMRI), ou simplesmente degenerescência macular da idade (DMI), é atualmente uma das mais frequentes causas de perda de visão em indivíduos com idade superior a 60 anos nos países desenvolvidos.⁹¹

Sendo apenas ultrapassada pela catarata e glaucoma, a DMRI é a terceira causa de cegueira em todo o mundo, afetando cerca de 170 milhões de pessoas.^{92,93} Estima-se que estes números aumentem até 2040, ano em que se prevê que mais de 400 milhões de pessoas apresentem alguma forma de DMRI⁹⁴ e que, só na Europa, cerca de 77 milhões de pessoas terão AMD em estágio avançado em 2050.⁹⁵ Esta patologia afeta a mácula, uma parte da retina responsável pela visão central e pela capacidade de proporcionar detalhes na visão dos humanos.

Por ser uma patologia para a qual o principal fator de risco é o envelhecimento, e por afetar um dos sentidos mais importantes do ser humano, é extremamente relevante aprimorar e desenvolver soluções para o seu tratamento, de modo a tratar as suas diversas manifestações e em qualquer fase da doença.

2. DMRI: caracterização da patologia

Produtos metabólicos sob a forma de corpos hialinos com um brilho amarelado – corpos de Drusen – depositam-se e vão-se acumulando entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina, sendo que estes corpos podem ser moles ou duros.⁹⁶ Estes corpos são geralmente considerados a causa do início da degenerescência da mácula. A DMRI divide-se em dois tipos:

- ➔ **Seca** (ou atrófica) – forma mais comum da doença; há atrofia da retina num ou vários locais da mesma, ficando seca e manchada; é denominada de “atrofia geográfica”, uma vez que as manchas observadas se assemelham a um mapa;
- ➔ **Húmida** (ou exsudativa) – há formação anormal de novos vasos sanguíneos (neovascularização coroideia) e proliferação angiomasiosa da retina.

Observa-se também que uma redução do pigmento no olho possa aumentar o risco de desenvolver DMRI, uma vez que a melanina no coróide protege as células contra danos oxidativos. A redução da mesma (hipopigmentação) está associada à diminuição de células no epitélio pigmentar na retina (EPR), ficando assim o olho mais suscetível aos danos previamente referidos.

3. Diagnóstico

O diagnóstico da DMRI é realizado principalmente através da fotografia do fundo do olho. Podem também ser realizados exames e testes complementares, tais como:

- Visualização da grade de Amsler para detetar distorções na visão central;
- Angiografia fluoresceínica (AF): injeção corante fluoresceína para fazer um “scan” dos vasos sanguíneos e identificar derrames ou alterações na retina.
- Angiografia com indocianina verde: injeção de corante indocianina verde para visualizar vasos sanguíneos profundos e confirmar achados da fluoresceína.
- Tomografia de coerência ótica (OCT): criação de imagens detalhadas da retina para detetar áreas de afinamento, espessamento ou inchaço.
- Angiografia por tomografia de coerência ótica (OCT-A): com a particularidade de não utilizar corante para verificar os vasos sanguíneos indesejados na mácula.

A AF permitiu classificar o tipo de lesões neovasculares no coróide⁹⁸: lesões clássicas, em que há uma zona bem definida de hiperfluorescência precoce seguida de difusão tardia, e lesões ocultas, em que o angiógrafo capta zonas mal definidas de fluorescência. Na figura abaixo podemos verificar as principais diferenças entre as duas lesões.

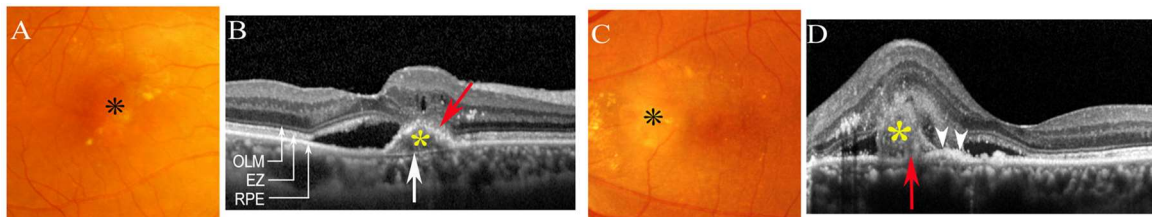


Figura 6: (A, B) lesão neovascular do tipo "oculto", quando a membrana neovascular está localizada abaixo do EPR. A neovascularização (NVC) demonstra extravasamento oculto na angiografia fluoresceínica. (C, D) Lesão neovascular clássica, atravessa o EPR e localiza-se acima do EPR no espaço sub-retiniano.⁹⁹

4. Causas de DMRI

A DMRI tem como principais fatores de risco idade avançada, historial familiar de DMRI, em particular na forma exsudativa, bem como mutações em fatores da via complemento. Há fortes evidências de que há uma ativação anormal e constitutiva do sistema complemento, que contribui para a manifestação desta doença. A inflamação local, hipoxia e formação de ERO's desempenham um papel central no aparecimento desta patologia, nas formas atrófica e exsudativa. Para além destes, hábitos tabágicos, hipertensão descontrolada e uma dieta rica em gorduras saturadas e trans¹⁰⁰ são também condições que levam a um maior risco do estabelecimento da patologia. A cessação

tabágica, bem como alterações na dieta e prática de exercício físico regular têm apresentado resultados positivos, revelando um menor risco de progressão da DMRI.¹⁰¹

4.1. Hipótese para a DMRI exsudativa

Na gênese da DMRI exsudativa, temos um EPR que produz e secreta o VEGF-A, como forma de resposta à inflamação e ao stress oxidativo, sendo ativado posteriormente o sistema complemento.^{102,103} Este último, se for ativado de forma constitutiva e de forma desregulada, pode danificar diretamente tecido saudável do hospedeiro e recrutar células imunitárias que vão atacar o tecido. O stress oxidativo aumenta a secreção de VEGF-A pelo EPR, libertação esta induzida pelo complemento.¹⁰⁴ Outras moléculas diretamente angiogénicas são também secretadas pelo EPR em resposta ao complemento ativado e ao stress oxidativo. Um meio pró-inflamatório, que é promovido pela resposta da EPR aos stresses gerados na retina, é considerado um modulador chave do desenvolvimento e progressão da DMRI exsudativa.¹⁰⁵ O sistema complemento, ativado pelos produtos de foto oxidação, desempenha um papel importante: além de induzir a secreção de VEGF pró-angiogénico, os fatores ativos do complemento C3a e C5a são potentes agentes quimiotáticos e recrutam leucócitos para o tecido coróide.¹⁰³ O EPR secreta diversos efetores diretos da angiogénese em resposta aos estímulos de stress, podendo modular o meio imunológico na retina, o que, por sua vez, regula a neovascularização na DMRI.

4.2. Hipótese para a DMRI seca

A fisiopatologia da DMRI atrófica passa pela deposição de material tóxico, como é o caso dos corpos de Drusen, da lipofuscina ou de ERO's dentro das células do EPR ou na interface EPR-membrana de Bruchner, sendo por isso uma patologia de armazenamento de metabolitos tóxicos nos tecidos.¹⁰⁶ A DMRI e outras doenças neurodegenerativas ocorrem quando uma determinada célula ou grupo de células morre.

Um dos principais fatores de evolução da patologia é a acumulação de mitocôndrias danificadas no EPR, devido a mutações no DNA mitocondrial, integridade estrutural prejudicada e funcionamento deficiente. Como consequência, há diminuição de produção de energia e, como consequência mais grave, desequilíbrio na sinalização pró e antiapoptótica, que leva à morte celular.¹⁰⁶ As mitocôndrias danificadas favorecem também a formação de ERO's, promovendo um ambiente oxidativo capaz de danificar toda a estrutura celular. Para além das mitocôndrias danificadas, uma quantidade anormalmente elevada de lipofuscina, resultante da alteração no metabolismo dos esfingolípídeos, está associada à formação de ERO's no EPR.^{107,108}

5. Classificação do grau de degenerescência

Relativamente à classificação da patologia, a mesma é atualmente definida pelo Comité de Classificação de Pesquisa da Mácula¹⁰⁹, e está dividida nas seguintes fases:

- 1) Envelhecimento normal – o indivíduo apresenta pequenos corpos de Drusen ($< 63 \mu\text{m}$), que são tidos como resultado do normal processo de envelhecimento e, por isso, não constituem relevância clínica na DMRI;
- 2) DMRI inicial – observam-se corpos de Drusen com dimensões médias (≥ 63 to $< 125 \mu\text{m}$), mas que não apresentam irregularidades de pigmento que possam estar relacionadas com o a DMRI;
- 3) DMRI intermédia – corpos de Drusen de grandes dimensões ou irregularidades de pigmento associadas a corpos de Drusen médios
- 4) DMRI avançada – neovascular (húmida) ou “mapa geográfico” (seca)

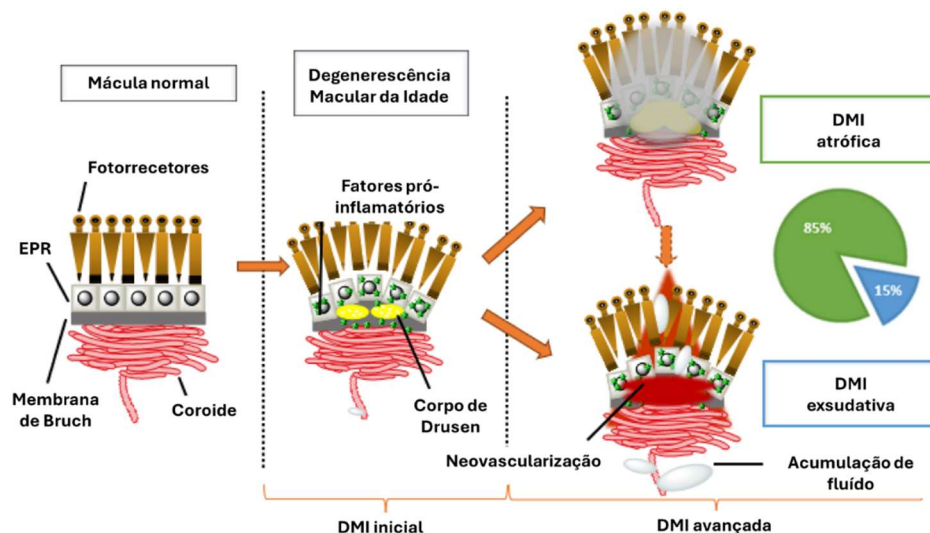


Figura 7: Esquema da progressão da DMRI a partir da mácula normal. A DMRI, caracterizada pelo aparecimento de corpos de Drusen e fatores pró-inflamatórios, agrava-se na DMRI atrófica e na DMRI exsudativa com neovascularização e extravasamento vascular. Adaptado.⁹⁷

6. Terapêutica atual

Na presente data ainda não estão disponíveis tratamentos para a DMRI atrófica. O Estudo de Doenças Oculares Relacionadas com a Idade (do inglês, Age-Related Eye Disease Study (AREDS)) patrocinado pelo National Eye Institute, decorreu entre 1992 e 2001, baseou-se em testes genéticos, com o propósito de orientar a seleção e utilização de suplementos de vitaminas e minerais para a manutenção da saúde ocular. Foi observado que a toma de suplementos contendo antioxidantes e zinco pode ter reduzido a

DMRI avançada em cerca de 25% da população do estudo.¹¹⁰ Os tratamentos atuais para a degenerescência do tipo exsudativa são:

- administração de agentes anti neovascularização^{111,112}
- terapia fotodinâmica (TFD)¹¹³
- tratamento laser (fotocoagulação) da neovascularização

O tipo de tratamento depende da extensão do dano, do tipo de dano e da localização do mesmo na mácula.

A fotocoagulação com laser é usada como última linha de tratamento, uma vez que apresenta uma eficácia muito semelhante ao uso de anti-VEGF's, mas com um maior número de complicações inerentes, nomeadamente miopia ou agravamento de miopia existente¹¹⁴, perda de visão adicional, criação de novos pontos cegos no campo de visão – devido à formação de tecido cicatricial – e elevada taxa de recorrência de novos derrames nos vasos na retina, em mais de 50% dos tratamentos por fotocoagulação.¹¹⁵

A terapia fotodinâmica consiste na injeção de um fármaco fotossensível (verteporfina) no seu estado inativado, a nível sistémico, sendo depois distribuída pelos vasos da retina, que são posteriormente expostos a um laser de baixa energia que ativa o mesmo, destruindo especificamente os vasos anormais formados na DMRI exsudativa.^{116,117} Este tratamento subdivide-se em duas fases: a primeira, em que se realiza a perfusão intravenosa de verteporfina – numa dosagem igual a 6 mg/m² de área de superfície corporal, diluído em 30 ml de solução para perfusão, durante 10 minutos – e a segunda etapa, em que o fármaco é ativado pela luz, 15 minutos após o início da perfusão intravenosa. A luz utilizada para o efeito é radiação vermelha não térmica ($\lambda = 689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), produzida por um laser díodo, e administrada através de uma lâmpada de fenda equipada com uma fibra ótica, com o uso de uma lente de contacto apropriada.¹¹⁸

Atualmente, o tratamento de primeira linha para a DMRI é a administração de agentes anti fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF, do inglês anti-vascular endothelial growth factor). Os fármacos mais usados no tratamento são brolucizumab, ranimizumab, aflibercept e bevacizumab (off-label).^{119,120} Posteriormente encontra-se explicado o mecanismo de ação de cada um dos fármacos, por ordem de aprovação dos mesmos pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Estes fármacos são administrados no doente através de uma injeção intravítrea, sendo que a agulha deve ser inserida nos 3,5-4,0 mm posteriores ao limbo da cavidade do corpo vítreo, de modo a evitar o meridiano horizontal e para alcançar o núcleo do globo ocular. O local escleral das injeções efetuadas posteriormente deve ser alternado.¹²¹

Em 2009, foi divulgado um estudo, denominado ANCHOR¹, que comparava o uso de ranibizumab, um fármaco anti-VEGF, e o tratamento por terapia fotodinâmica. Trata-se de um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e

controlado por tratamento ativo. Verificou-se que 90% dos pacientes tratados com ranibizumab perderam menos de 15 letras de acuidade visual em comparação com 65,7% dos que realizaram apenas terapia fotodinâmica. Foram também constatadas melhorias em 34-41% tratados com ranibizumab em relação a apenas 6,3% do grupo TFD.^{113,122}

6.1. Terapêutica atual – farmacodinâmica

6.1.1. Verteporfina (2000)

Este fármaco é um derivado monoacídico de uma benzoporfirina, que é transportado através do plasma essencialmente por lipoproteínas.^{118,123} A verteporfina acumula-se preferencialmente na neovascularização, como é o caso da neovascularização coroidal, de forma temporária, e tal pode ser verificado por angiografia fluoresceínica. Estudos in vivo demonstraram que a verteporfina é rápida e seletivamente absorvida pelo endotélio neovascular.¹²⁴ aumento da expressão dos recetores de lipoproteína de baixa densidade (do inglês: low density lipoprotein, LDL) e o aumento da captação de LDL em células endoteliais em rápida expansão (como é o caso da neovascularização) podem aumentar a ligação preferencial e a captação de verteporfina nos tecidos neovasculares.^{125,126} Ao ser ativado pela luz, na presença de oxigénio, forma espécies reativas de oxigénio, em particular singuletos de oxigénio, altamente reativos, com um tempo de semivida extremamente reduzido (na ordem dos nano/microssegundos), o que faz com que o dano fique restrito a uma área muito reduzida. Estas espécies moleculares danificam o endotélio neovascular formado na DMRI, fazendo com que os vasos anormalmente formados fiquem obstruídos. O endotélio danificado liberta fatores pro-coagulantes e vasoativos através da cascata de ácido araquidónico, nomeadamente leucotrienos e tromboxano, o que conduz a uma agregação plaquetária, formação de coágulos de fibrina e vasoconstrição. O dano efetuado nas células endoteliais provoca um rearranjo no citoesqueleto celular, e a um encolhimento da estrutura das células, que leva inclusivamente a um afastamento entre as mesmas.¹²⁷ A TFD causa direta ou indiretamente oclusão da membrana neovascular sem afetar a retina neurosensorial subjacente. Consequentemente, as células da neovascularização acabam por entrar em processo de apoptose e, num momento posterior, necrose celular. Os derrames são cessados e as células do EPR e os fotorreceptores são realocados.

De acordo com uma revisão sistemática da eficácia, segurança, modificações do tratamento e propriedades farmacoeconómicas¹²⁸, a TFD é mais eficaz para lesões predominantemente clássicas, com benefícios significativos em termos de preservação da acuidade visual em comparação com o placebo. Especificamente, o estudo “*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study*”¹²⁹

demonstrou que 61% dos pacientes tratados com PDT mantiveram uma perda de menos de 15 letras na acuidade visual aos 12 meses, em comparação com 46% no grupo placebo; aos 24 meses, esses valores passaram para 53% e 38%, respectivamente.

6.1.2. Bevacizumab (2005)

Como muitos outros fármacos anti-VEGF, o bevacizumab foi inicialmente desenvolvido tendo como alvo diversas formas de cancro. Desde a sua aprovação, tem sido usado como tratamento off-label pelos oftalmologistas, quando as outras alternativas não apresentam respostas positivas no paciente.¹³⁰

Este fármaco, de forma semelhante aos outros anti-VEGF, liga-se ao fator VEGF-A, inibindo sua ligação aos recetores nas células endoteliais presentes na mácula, tal como é esquematizado na fig. G. Ao neutralizar a atividade biológica do VEGF, há também uma regressão na vascularização anormal presente no olho, e é inibida a neovascularização.

Só em 2024 é que a EMA autorizou o ONS-5010, uma formulação de bevacizumab intravítreo, capaz de ultrapassar problemas anteriormente presentes, tais como a falta de esterilidade da preparação, bem como a presença de partículas, endotoxinas e variações na concentração do fármaco na preparação, problemas estes que não eram obstáculo para o propósito inicial deste fármaco. Para além disto, uma dose de bevacizumab é no mínimo vinte vezes mais barata (50-100\$) do que uma dose de ranimizumab ou de aflibercept (1800-2000\$).¹³¹

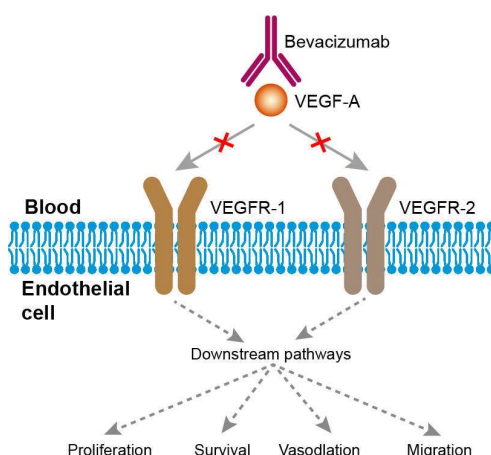


Figura 8: mecanismo de ação do bevacizumab¹³²

6.1.3. Ranibizumab (2007)

Trata-se de um fragmento de anticorpo monoclonal, de imunoglobulina G1 humanizada e amadurecido por afinidade, desenvolvido a partir do bevacizumab, uma vez que se pensava que este não penetraria a retina de forma eficaz. Este fármaco atua ligando-se às formas ativas de VEGF-A, incluindo a forma clivada da mesma (VEGF110).

O fator VEGF-A é essencial na angiogénese característica na DMRI húmida, responsável por causar neovascularização e derrame. A ligação do ranibizumab ao VEGF-A impede a ligação do mesmo aos recetores endoteliais VEGFR1 e VEGFR2, como representado na figura B, levando a uma redução da proliferação do tecido vascular.¹³³

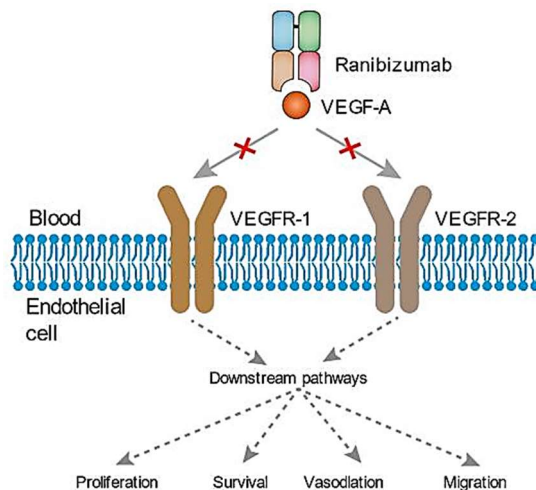


Figura 9: mecanismo de ação do ranibizumab¹³⁴

6.1.4. Aflibercept (2012)

O aflibercept é uma proteína de fusão recombinante humanizada que funciona como um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), prevenindo assim a neovascularização coroidal que ocorre na DMRI.^{135,136} Trata-se de um “decoy receptor”, e como vantagens face aos anticorpos monoclonais mais utilizados: apresenta uma afinidade ao VEGF cerca de 100 vezes superior do que o ranibizumab¹³⁷; bloqueia todos os ligandos VEGFR-1, incluindo VEGF e PlGF; a sua atividade anti-VEGF dura cerca de duas vezes mais do que a do ranibizumab.^{138,139,140}

Através da inibição da ligação do fator ao recetor, o aflibercept previne a dimerização induzida por ligantes dos recetores de VEGF, em particular os VEGFR-1 e VEGFR-2, bloqueando a ativação a jusante dos domínios intracelulares da tirosina quinase, inibindo a angiogénese patológica, como esquematizado na Figura 10. A afinidade do aflibercept ao VEGF e ao fator de crescimento placentário (PlGF) é muito superior do que a ligação destes fatores aos recetores angiogénicos previamente mencionados. O aflibercept exerce o seu efeito inibitório sobre os recetores do VEGF, prevenindo a proliferação endotelial, a permeabilidade vascular e a neovascularização. A administração deste fármaco tem como objetivo impossibilitar a sinalização do VEGF, associada à neovascularização presente na DMRI húmida.¹⁴¹ Relativamente a outros inibidores do VEGF, considera-se que o aflibercept é dos que apresenta maior afinidade para VEGF, o que explica os resultados terapêuticos ideais dos pacientes que recebem terapia intravítrea

com aflibercept. O facto de ser uma molécula relativamente pequena, faz com que tenha uma melhor difusão na retina e no coroide.¹⁴²

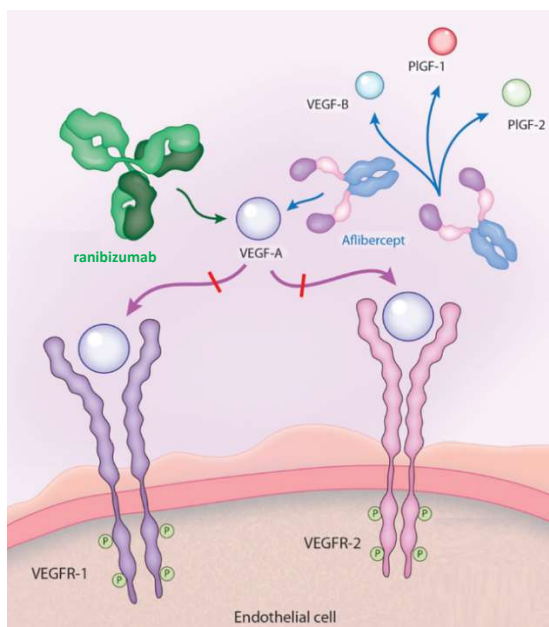


Figura 10: Mecanismo de ação do aflibercept vs ranibizumab numa célula endotelial que expressa recetores VEGFR1 e VEGFR2. Adaptado.¹⁴³

6.1.5. Brolucizumab (2020)

De forma semelhante aos previamente mencionados, este fármaco, que consiste num fragmento de anticorpo monoclonal humanizado, atua ligando-se às três isoformas mais abundantes de VEGF-A – VEGF110, VEGF121 e VEGF165 – de modo a impedir a sua ligação aos recetores VEGFR-1 e VEGFR-2 presentes nas células das neovascularizações, reduzindo assim a proliferação celular e a permeabilidade dos vasos.¹⁴⁴ Este fármaco tem várias vantagens comparativamente aos seus antecessores, nomeadamente: maior afinidade para as isoformas de VEGF-A, quando comparado com bevacizumab¹⁴⁵, aflibercept e ranibizumab¹⁴⁶, no mesmo ensaio e sob condições idênticas; o menor peso molecular (26 kDa)¹⁴⁶ entre todos os anti-VEGF's disponíveis para tratamento, o que permite uma penetração mais eficaz na retina e no coroide¹⁴⁷ bem como uma concentração molar superior aos outros agentes usados para a DMRI húmida; um maior intervalo entre administração da injeção intravítrea quando comparado com outros agentes terapêuticos da classe, demonstrado num estudo de fases I e II com ranibizumab¹⁴⁷ e num outro estudo de fase II em que foi avaliado comparativamente com aflibercept¹⁴⁸.

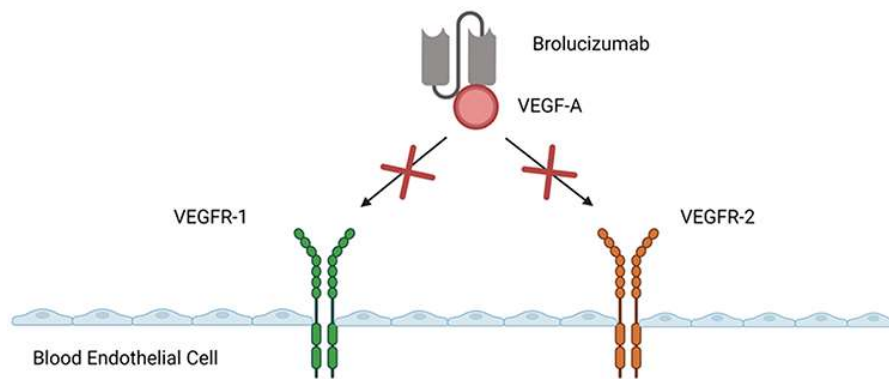


Figura 11: Mecanismo de ação do brolucizumab¹⁴⁴

7. Evidência: eficácia da terapêutica atual

Diversos estudos foram realizados para avaliar a eficácia dos tratamentos com ranibizumab, bevacizumab, aflibercept e brolucizumab.¹⁴⁹

O estudo **CATT**¹⁵⁰ (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials) avaliou a eficácia e a segurança de dois medicamentos, ranibizumab e bevacizumab, no tratamento da DMRI húmida, durante dois anos. Relativamente à melhoria na acuidade visual, após dois anos: Ranibizumab (Mensal): aumento médio de 8.8 letras após dois anos; Bevacizumab (Mensal): aumento médio de 7.8 letras; Ranibizumab (quando necessário): aumento médio de 6.7 letras; Bevacizumab (quando necessário): Aumento médio de 5.0 letras. A diferença na melhoria média dos doentes tratados com bevacizumab relativamente aos tratados com ranibizumab foi de -1,4 letras, não sendo estatisticamente significativa (IC 95%). Já a diferença entre os regimes mensais e sob demanda foi de -2.4 letras, sendo estatisticamente significativa (IC 95%, -4.8 a -0.1).

A percentagem de pacientes com perda de visão ≤ 15 letras variou, de 88.4% no grupo bevacizumab (quando necessário) e 93.3% no grupo ranibizumab (mensal).

Relativamente aos fármacos brolucizumab e aflibercept, os estudos **HAWK** (NCT02307682) e **HARRIER** (NCT02434328)¹⁵¹, ensaios de fase 3 que compararam os dois fármacos para o tratamento de DMRI exsudativa, foram extremamente importantes para avaliar e comparar a eficácia dos dois fármacos. Relativamente à correção da acuidade visual:

HAWK: Brolucizumab (6mg): +6,6 letras; Brolucizumab (3mg): +6,1 letras; Aflibercept (2mg): +6,8 letras.

HARRIER: Brolucizumab (6mg): +6,9 letras; Aflibercept (2mg): +7,6 letras.

Em ambos os ensaios, o brolucizumab não demonstrou inferioridade ao aflibercept relativamente à melhoria da acuidade visual, desde o início do estudo até à Semana 48.

Quanto aos intervalos posológicos e progressão da atividade da doença, mais de 50% dos olhos tratados com brolucizumab (6mg) mantiveram um intervalo posológico de 12 semanas até à semana 48. Comparativamente, no ensaio HAWK 56% dos olhos foram tratados com brolucizumab (6mg) VS 51% no ensaio HARRIER. Na Semana 16, após uma exposição idêntica ao tratamento:

- ➔ 24,0% dos olhos tratados com brolucizumab (6mg) apresentaram doença ativa VS 34,5% dos olhos tratados com aflibercept ($P = 0,001$) (**HAWK**)
- ➔ 22,7% dos olhos tratados com brolucizumab (6mg) apresentaram doença ativa VS 32,2% dos olhos tratados com aflibercept ($P < 0,001$) (**HARRIER**).

Estes resultados permitiram concluir que o brolucizumab é eficaz na manutenção da acuidade visual e possibilita um maior intervalo entre injeções relativamente ao aflibercept. O uso de brolucizumab evidenciou um atraso/bloqueio da progressão da doença numa fase mais inicial do tratamento do que com o uso de aflibercept.¹⁵¹

8. Abordagens recentes e perspectivas futuras

Em 2021 a FDA aprovou o primeiro fármaco para o tratamento da atrofia geográfica, o pegcetacoplan. Trata-se de um inibidor do sistema complemento (ver Figura 12), que se liga ao componente C3 e ao seu fragmento ativado C3b, tendo elevada afinidade para ambos. Em doentes com atrofia geográfica, a via complemento é ativada de forma constitutiva e exacerbada, levando a processos inflamatórios e morte celular.^{152,153}

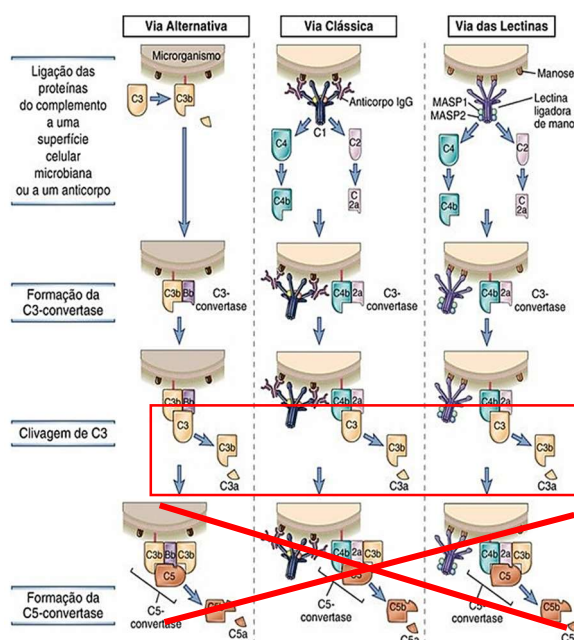


Figura 12: Interrupção da cascata da via complemento. Adaptado.¹⁵⁴

A clivagem deste componente impede a cascata da via complemento que está implicada na fisiopatologia da DMRI, diminuindo assim a inflamação anormal e,

consequentemente, o ritmo de expansão das lesões na atrofia geográfica. A EMA rejeitou o pedido de aprovação a 27 de junho de 2024, podendo o mesmo ser solicitado novamente pela empresa que o desenvolveu. A rejeição teve como base não terem sido observados benefícios clinicamente relevantes nos doentes tratados com o novo fármaco, e o possível desenvolvimento de outras formas de DMRI e aumento da inflamação local, não tendo sido atingido, segundo a Agência, um equilíbrio risco/benefício suficiente para a aprovação.¹⁵⁵

As abordagens futuras que têm apresentado resultados promissores em modelos animais e ensaios clínicos iniciais são a terapia genética e a celular, sendo que o alvo principal continua a ser o fator VEGF. A primeira tem como base a administração de um gene funcional de modo a aumentar a sua expressão celular. Já a terapia celular consiste no transplante de células saudáveis, nomeadamente células estaminais, de modo a substituir as células danificadas presentes no tecido.¹⁵²

Para as terapias genéticas futuras, um dos focos é aperfeiçoar a biodisponibilidade dos fármacos usando, por exemplo, nanopartículas, produtos de libertação prolongada e facilitadores de introdução.^{156,157,158} Estes novos auxiliares de administração têm tido resultados positivos sendo que a eficácia dos fármacos por estas vias, em particular com o uso de microsféricas de poli(D, L-lactido-co-glicolide)/poli(ciclohexano-1,4-diil acetona dimetileno cetona) (PLGA/PCADK), se manteve equivalente à atual via de administração, com efeitos adversos reduzidos por ser administrada num menor número de vezes.¹⁵⁹

Como exemplo de desenvolvimento na terapia genética, temos o ADVIM-022, desenvolvido para o tratamento de DMRI exsudativa. Consiste numa cápside viral AAV.7m8 que transporta uma “expression cassette” – fragmento de DNA linear que, para além dos genes, inclui alelos promotor e um terminador na sua sequência – de aflibercept. As células que incorporam este vírus passam a produzir aflibercept, em princípio de forma indefinida, eliminando a necessidade de injeções intravítreas contínuas.¹⁶⁰ Desde maio de 2023, o ADVIM-022 passa por um ensaio clínico de fase 1 aberto, multicêntrico e com intervalo de dose – o ensaio OPTIC (NCT03748784). Ensaios prévios em primatas não humanos revelaram que a síntese constitutiva de aflibercept era atingível com apenas uma injeção intravítrea de ADVIM-022, sendo eficiente na inibição da neovascularização coroideia.^{161,162} mais recente ensaio clínico aberto de fase 1, em humanos, incluiu 30 participantes, todos com historial prévio de DMRI exsudativa e com histórico de tratamento prolongado com anti-VEGF's. Os resultados preliminares revelaram uma redução de 96% e 85% na frequência média anual de injeções anti-VEGF nas coortes de alta dose (6×10^{11} genomas virais (vg)/olho) e baixa dose (2×10^{11} vg/olho), respetivamente, sendo altamente promissores para este tratamento.¹⁶³

O RGX-314, um vetor viral AAV8 fornecido anti-VEGF Fab transgene, está no presente momento a recrutar voluntários para os ensaios clínicos de fase 2 para DMRI

neovascular.¹⁶⁴ Os resultados do estudo AAVIATE®, de 6 meses, demonstraram os seguintes resultados: a 6 de novembro de 2023 registava-se que a administração supracoroidal, com microagulhas, de ABBV-RGX-314 tinha sido bem tolerado em 106 pacientes, que receberam o tratamento em três concentrações diferentes ao longo do estudo. Passados 6 meses do tratamento, os pacientes apresentam a acuidade visual corrigida e a espessura central da retina com valores estáveis. Para além disto, há uma redução significativa do número de injeções necessárias para o tratamento, sendo que a maior redução foi observada no nível de dose 3, em que se reduziu em 80% o número de injeções e 50% dos doentes não necessitaram de mais tratamento com anti-VEGF's.¹⁶⁵

Para o tratamento por terapia celular temos o caso do OpRegen, em que foram administradas pela via supracoroidal-sub-retiniana células EPR alogénicas transplantadas em doentes com DMRI seca avançada. Os resultados de um ensaio de fase I/IIa revelaram-se promissores, uma vez que demonstraram uma regeneração na estrutura da retina em doentes com atrofia geográfica.^{166,167}

9. Conclusão

A degenerescência macular da idade apresenta um desafio significativo e cada vez maior, uma vez que a sua prevalência aumenta com o aumento da esperança média de vida. Apesar de ainda não existir um tratamento seguro e autorizado para a forma atrófica da patologia, os avanços em terapias para a forma exsudativa, incluindo novos e melhorados agentes anti-VEGF, têm proporcionado uma perda de visão muito inferior àquela que até há poucos anos seria uma quase certa sentença de cegueira parcial, aumentando a esperança e a qualidade de vida dos pacientes

O contínuo investimento na investigação de novas alternativas, como as terapias genéticas e celulares indicam um futuro promissor, uma vez que são o caminho para reduzir efeitos secundários da terapia nos tratamentos de longa duração, reduzindo a necessidade de injeções tão frequentes.

A perspetiva de utilização de nanotecnologia para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos e a aplicação de terapias celulares para regeneração da retina também destacam o potencial futuro das abordagens de tratamento da DMRI. Embora estejamos ainda longe de uma eventual cura, surgem todos os dias novas oportunidades para gerir e possivelmente curar esta patologia debilitante, oferecendo um futuro mais claro para milhões de pessoas afetadas pela DMRI.

Conclusão global

Os seis meses de estágio curricular são o culminar do ciclo de aprendizagem que é o MICF. É quando nos deparamos com o mundo fora da faculdade que conseguimos aplicar o que aprendemos ao longo do curso, usando o nosso conhecimento para prestar um serviço de qualidade aos utentes da farmácia, de forma idónea e responsável.

Da experiência que tive em farmácia comunitária, posso afirmar que o papel do farmacêutico comunitário como profissional de saúde é extremamente relevante para a população, nomeadamente no acompanhamento da terapêutica dos utentes bem como no esclarecimento das dúvidas que os mesmos apresentem. Tal só me foi possível por ter adquirido ao longo do curso os conhecimentos para o efeito.

O estágio permitiu-me também a comunicar com clareza no atendimento ao público, de forma empática e eficaz, e ao mesmo tempo desenvolver relações de confiança e respeito com os utentes.

A participação ativa na gestão de stocks, logística, organização e controlo dos medicamentos foi também essencial para perceber toda a gestão necessária para o bom funcionamento da farmácia.

A colaboração dentro da equipa da farmácia é fundamental para o bom funcionamento do estabelecimento, garantindo o bem-estar dos colaboradores e dos utentes.

O estágio teve um papel chave na minha visão da profissão de farmacêutico comunitário, cuja função vai muito além da simples dispensa de medicamentos. É um cargo que tem a responsabilidade de educar a comunidade, bem como promover a saúde pública e ser um ponto de referência para as dúvidas dos utentes na área da saúde.

Com o fim desta última etapa do ciclo de estudos, sinto-me preparado para entrar no mundo do trabalho, de forma a poder contribuir positivamente para a saúde da comunidade e dos utentes.

Bibliografia

1. Miotla P, Romanek-Piva K, Bogusiewicz M, et al. Antimicrobial Resistance Patterns in Women with Positive Urine Culture: Does Menopausal Status Make a Significant Difference?. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4192908. doi:10.1155/2017/4192908
2. Cotellesse R, Ledda A, Belcaro G, et al. Anthocran® Phytosome®: Prevention of Recurring Urinary Infections and Symptoms after Catheterization. *J Diet Suppl*. 2023;20(1):55-67. doi:10.1080/19390211.2021.1972074
3. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):821-828. doi : 10.1007/s00404-019-05256-z
4. NHS inform. Urinary tract infection (UTI) symptoms and treatments. www.nhsinform.scot. Published 2023. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/kidneys-bladder-and-prostate/urinary-tract-infection-uti/>
5. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a Combination of Cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *European Urology*. 2016;70(6):912-915. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.042
6. Rauf A, Imran M, Abu-Izneid T, et al. Proanthocyanidins: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2019; 116:108999. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108999
7. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*. 2000;63(9):1225-1228. doi:10.1021/np000128u
8. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(12):750-776. doi: 10.1038/s41585-018-0106-x
9. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838. doi:10.1007/s40257-018-0383-4
10. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(4):681-687.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028
11. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. PubMed. Published August 8, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448071/>

12. National Eczema Association. What is atopic dermatitis and how can I tell if I have it? National Eczema Association. Published 2013. <https://nationaleczema.org/eczema/types-of-eczema/atopic-dermatitis/>
13. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*. 2018;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
14. Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, Darst M, Travers JB, Donald Y.M. Leung. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(6):1195-1202. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.049
15. Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, Hoffstad O, Margolis DJ. Increased Risk of Cutaneous and Systemic Infections in Atopic Dermatitis-A Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1375-1377. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.030
16. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_3
17. Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1091-1102.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.013
18. Chng CC. The roles of ceramides and multivesicular emulsion (MVE) technology in atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Malaysia*. 2024;79(1):85-94.
19. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10-22. e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039
20. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487-497. doi: 10.1056/nejmra050100
22. Sabaté E. *Evidence for Action World Health Organization 2003*.; 2003.
23. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ*. 1978;1(1):18-21. doi:10.1016/s0738-3991(78)80033-0
24. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-209. doi: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9

25. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. Ordem dos Farmacêuticos;
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/detalhes.php?id=388>
26. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32008-2
27. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(6). doi: 10.1161/circheartfailure.115.003116
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8
29. Casula M, Colpani O, Xie S, Catapano AL, Baragetti A. HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role. *Cells*. 2021;10(8):1869. doi: 10.3390/cells10081869
30. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17018-9
31. Stamler J. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311. doi: 10.1001/jama.284.3.311
32. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S376-S381. doi: 10.1194/jlr.R800087-JLR200
33. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837
34. Gaita L, Timar B, Timar R, Fras Z, Gaita D, Banach M. Lipid Disorders Management Strategies (2024) in Prediabetic and Diabetic Patients. *Pharmaceuticals*. 2024;17(2):219-219. doi: 10.3390/ph17020219
35. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. Published 2017 Jun 17. doi: 10.1186/s12872-017-0591-5

36. Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, et al. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina*. 2022;58(2):299. doi: 10.3390/medicina58020299
37. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, Fasting Blood Glucose concentration, and Risk of Vascular disease: a Collaborative meta-analysis of 102 Prospective Studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60484-9
38. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *The Lancet*. 2020;396(10267):2019-2082. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6
39. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10). doi: 10.1161/cir.0000000000000485
40. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
41. World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization. Published March 1, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
42. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-3072. doi: 10.1161/circulationaha.105.539528
43. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):385-390. doi: 10.2337/diacare.28.2.385
44. Shihab HM, Meoni LA, Chu AY, et al. Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension Over the Life Course. *Circulation*. 2012;126(25):2983-2989. doi: 10.1161/circulationaha.112.117333
45. Hossain FB, Adhikary G, Chowdhury AB, Shawon MSR. Association between body mass index (BMI) and hypertension in south Asian population: evidence from nationally-representative surveys. *Clin Hypertens*. 2019; 25: 28. Published 2019 Dec 15. doi:10.1186/s40885-019-0134-8

46. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;15(1):14-33. doi: 10.1111/jch.12049
47. Scolaro KL, Lloyd KB, Helms KL. Devices for home evaluation of women's health concerns. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(4):299-314. doi: 10.2146/ajhp060565
48. Johnson SR, Miro F, Barrett S, Ellis JE. Levels of urinary human chorionic gonadotrophin (hCG) following conception and variability of menstrual cycle length in a cohort of women attempting to conceive. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(3):741-748. doi: 10.1185/03007990902743935
49. Johnson SR, Godbert S, Perry P, et al. Accuracy of a home-based device for giving an early estimate of pregnancy duration compared with reference methods. *Fertility and Sterility*. 2013;100(6):1635-1641.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.031
50. Franken W, van Rheenen-Flach L, Buijs MM. Zwangerschapstesten: urinetest versus bepaling in bloed [Pregnancy tests: urine versus blood pregnancy tests]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;157: A6336.
51. Legoupil C, Enderle I, Le Baccon FA, et al. Performance of a quick pregnancy test on whole blood in early pregnancy units: a prospective cohort study. *European Journal of Emergency Medicine*. 2019;26(2):105-111. doi: 10.1097/mej.0000000000000501
52. NG Biotech. PROFESSIONAL TESTS. NG Biotech. Published 2023. Accessed July 22, 2024. <https://www.ngbiotech.com/professional-tests/>
53. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. National Library of Medicine. Published February 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
54. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9532. Published 2020 Dec 15. doi: 10.3390/ijms21249532
55. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des*. 2009;15(22):2550-2559. doi: 10.2174/138161209788957528
56. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biological Psychiatry*. 2001;50(11):873-883. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01251-3
57. Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(212):87-124. doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_4

58. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, et al. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a GTPγS binding study. *European Journal of Pharmacology*. 1998;355(2-3):245-256. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00483-x
59. Grant S, Fitton A. Risperidone. *Drugs*. 1994;48(2):253-273. doi: 10.2165/00003495-199448020-00009
60. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-356. doi: 10.1002/wps.20567
61. Wubeshet YS, Mohammed OS, Desse TA. Prevalence and management practice of first-generation antipsychotics induced side effects among schizophrenic patients at Amanuel Mental Specialized Hospital, central Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1). doi: 10.1186/s12888-018-1999-x
62. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):225-235. doi: 10.1056/nejmoa0806994
63. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *American Family Physician*. 2010;81(5):617-622. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0301/p617.html>
64. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1997;171(6):502-508. doi: 10.1192/bjp.171.6.502
65. Vieweg WVR, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK. Proarrhythmic Risk with Antipsychotic and Antidepressant Drugs. *Drugs & Aging*. 2009;26(12):997-1012. doi: 10.2165/11318880-000000000-00000
66. Du W, Ge MW, Hu FH, et al. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2023;37(10):971-981. doi:10.1177/02698811231190864
67. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*. 2014;5(4):444. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444
68. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9(2):2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002
69. Liu X, Wu Z, Lian J, Hu CH, Huang XF, Deng C. Time-dependent changes and potential mechanisms of glucose-lipid metabolic disorders associated with chronic clozapine or olanzapine treatment in rats. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-02884-w

70. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019;8(11):1336. doi: 10.3390/cells8111336
71. Boyda HN, Ramos-Miguel A, Procyshyn RM, et al. Routine exercise ameliorates the metabolic side-effects of treatment with the atypical antipsychotic drug olanzapine in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(1):77-90. doi: 10.1017/S1461145713000795
72. Smith GC, Chaussade C, Vickers M, Jensen J, Shepherd PR. Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat. *Diabetologia*. 2008;51(12):2309-2317. doi: 10.1007/s00125-008-1152-3
73. Edinoff AN, Ellis ED, Nussdorf LM, et al. Antipsychotic Polypharmacy-Related Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Comprehensive Review. *Neurology International*. 2022;14(1):294-309. doi: 10.3390/neurolint14010024
74. Tandon R. Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(suppl 1). doi: 10.4088/jcp.10075su1.01
75. Ruiz Diaz JC, Frenkel D, Aronow WS. The relationship between atypical antipsychotics drugs, QT interval prolongation, and torsades de pointes: implications for clinical use. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(5):559-564. doi: 10.1080/14740338.2020.1745184
76. Hendrick V, Barkopoulos P. QT Intervals in Psychiatric Practice | CARLAT PUBLISHING. www.thecarlatreport.com. Published October 1, 2022. <https://www.thecarlatreport.com/articles/4168-qt-intervals-in-psychiatric-practice>
77. A. Algra, J. G. P. Tijssen, J. R. T. C. Roelandt, Pool J, Jacobus Lubsen. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991;83(6):1888-1894. doi: 10.1161/01.cir.83.6.1888
78. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(9):934-947. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.001
79. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A Randomized Evaluation of the Effects of Six Antipsychotic Agents on QTc, In the Absence and Presence of Metabolic Inhibition. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;24(1):62-69. doi: 10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62
80. Önen Ö, Kutlu A, Erkan HÖ. Treating an Adolescent with Long QT Syndrome for Bipolar Disorder: A Case Presentation. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(1):33-39.

81. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):199-209. doi:10.15420/aer.2018.29.2
82. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of drug induced QT interval prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):44-53. doi: 10.2174/157488610789869247
83. Gugger JJ. Antipsychotic Pharmacotherapy and Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs*. 2011;25(8):659-671. doi: 10.2165/11591710-000000000-00000
84. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia Research*. 2009;107(1):1-12. doi: 10.1016/j.schres.2008.10.011
85. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-Related Falls in the Elderly. *Drugs & Aging*. 2012;29(5):359-376. doi: 10.2165/11599460-000000000-00000
86. Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin₂, muscarinic, histamine H1 and α 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophrenia Research*. 1999;37(1):107-122. doi: 10.1016/S0920-9964(98)00146-7
87. Leung JYT, Pang CCY, Procyshyn RM, Barr AM. Cardiovascular effects of acute treatment with the antipsychotic drug olanzapine in rats. *Vascular Pharmacology*. 2014;62(3):143-149. doi: 10.1016/j.vph.2014.06.003
88. TeBay C, Vandenberg JL. The real-world incidence of severe QT prolongation in patients taking antipsychotic drugs. *Heart rhythm*. 2024;21(3):329-330. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.11.012
89. Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, Graff C, Nielsen J. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(5):679-688. doi: 10.1517/14740338.2016.1161021
90. Firth J, Stubbs B, Sarris J, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2017;47(9):1515-1527. doi: 10.1017/s0033291717000022
91. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1056-1065. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90255-5
92. Ayoub T, Patel N. Age-related macular degeneration. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2009;102(2):56-61. doi: 10.1258/jrsm.2009.080298
93. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-

- analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e116. doi: 10.1016/s2214-109x(13)70145-1
94. Vyahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2022;14(9). doi: 10.7759/cureus.29583
 95. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422
 96. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol*. 1999;44 Suppl 1:S10-S32. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00086-7
 97. Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022;27(16):5089. doi: 10.3390/molecules27165089
 98. Lacour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-Related Macular Degeneration. *Drugs & Aging*. 2002;19(2):101-133. doi: 10.2165/00002512-200219020-00003
 99. Little K, H. Jacey, Yang N, Chen M, Xu H. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration - the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine*. 2018; 38: 283-291. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.029
 100. Christen WG. Dietary ω -3 Fatty Acid and Fish Intake and Incident Age-Related Macular Degeneration in Women. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(7):921. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.34
 101. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1). doi: 10.1038/s41572-021-00265-2
 102. Pons M, Marin-Castaño ME. Cigarette Smoke-Related Hydroquinone Dysregulates MCP-1, VEGF and PEDF Expression in Retinal Pigment Epithelium in Vitro and in Vivo. *PLOS ONE*. 2011;6(2): e16722-e16722. doi: 10.1371/journal.pone.0016722
 103. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(7):2328-2333. doi: 10.1073/pnas.0408835103

104. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis revisited. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(2):95-112. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003
105. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage–induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nature Medicine*. 2008;14(2):194-198. doi: 10.1038/nm1709
106. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787-795. doi: 10.1038/nature05292
107. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:32. Published 1999 Nov 3.
108. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HPN, Holz FG. Fundus Autofluorescence and Progression of Age-related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(1):96-117. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.004
109. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. doi: 10.1016/j.opthta.2012.10.036
110. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 [published correction appears in Arch Ophthalmol. 2008 Sep;126(9):1251]. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/archopht.119.10.1417
111. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1419-1431. doi: 10.1056/NEJMoa054481
112. Zampros I, Praidou A, Brazitikos P, Ekonomidis P, Androudi S. Antivascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012:1-12. doi: 10.1155/2012/319728
113. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1432-1444. doi: 10.1056/nejmoa062655
114. Dandan Linghu, Cheng Y, Zhu X, et al. Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Agents With Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity of 1,627 Eyes in China. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. doi: 10.3389/fmed.2022.911095

115. Wang SD. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*. 2020;13(5):806-815. doi: 10.18240/ijo.2020.05.17
116. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs & Aging*. 2000;16(2):139-146. doi: 10.2165/00002512-200016020-00005
117. Editor CK Senior. Macular Degeneration: Is Laser Still Relevant? www.reviewofophthalmology.com. Published August 13, 2009. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/macular-degeneration-is-laser-still-relevant>
118. Visudyne 15 Mg, Pó Para Solução Para Perfusão. Infarmed; 2000. Accessed July 22, 2024.
119. Garweg JG, Blum C, René-Pierre Copt, et al. Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: Ophthalmology and Diabetology Treatment Aspects. *Ophthalmology and therapy*. 2023;12(2):639-655. doi: 10.1007/s40123-023-00647-7
120. Moutray T, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(5):325-331. doi:10.1177/2040622311415895
121. Lucentis, 10 mg/ml solução injetável. Infarmed; 2007. Accessed July 22, 2024.
122. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e5. doi: 10.1016/j.opthta.2008.10.018
123. FDA. VISUDYNE® (verteporfin for injection); 2000.
124. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker KT, Flotte TJ, Birngruber R. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1995;17(2):178-188. doi: 10.1002/lsm.1900170207
125. Fogelman AM, Berliner JA, Lenten V, M Navab, Territo M. Lipoprotein Receptors and Endothelial Cells. *Semin Thromb Hemost*. 1988;14(02):206-209. doi: 10.1055/s-2007-1002778
126. Gaffney J, West D, Arnold F, Sattar A, Kumar S. Differences in the uptake of modified low-density lipoproteins by tissue cultured endothelial cells. *Journal of Cell Science*. 1985;79(1):317-325. doi: 10.1242/jcs.79.1.317

127. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas ES, et al. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Melanoma Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Ophthalmology*. 1994;101(1):89-99. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31242-1
128. Cruess AF, Zlateva G, Pleil AM, Wirostko B. Photodynamic therapy with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(2):118-132. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01218.x
129. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with Verteporfin. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(10):1329. doi: 10.1001/archopht.117.10.1329
130. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(6):417-420. doi:10.4103/0301-4738.36474
131. Truong D. Intravitreal Bevacizumab Receives EU Approval for Wet AMD Treatment. PIE. Published May 29, 2024. Accessed July 22, 2024. <https://piemagazine.org/intravitreal-bevacizumab-receives-eu-approval-for-wet-amd-treatment/>
132. Bevacizumab Overview - Creative Biolabs. www.creativebiolabs.net. <https://www.creativebiolabs.net/bevacizumab-overview.htm>
133. Vaidyanathan U, Moshirfar M. Ranibizumab. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544362/>
134. Ranibizumab Overview - Creative Biolabs. www.creativebiolabs.net. <https://www.creativebiolabs.net/ranibizumab-overview.htm>
135. Eylea 40 mg/ml, solução injetável em seringa pré-cheia. Infarmed; 2012. Accessed July 22, 2024.
136. FDA EYLEA™ (aflibercept) Injection For Intravitreal Injection Initial U.S.; 2011.
137. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-185. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6
138. Muether PS, Hermann MM, Dröge K, Kirchhof B, Fauser S. Long-term Stability of Vascular Endothelial Growth Factor Suppression Time Under Ranibizumab Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;156(5):989-993.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.020

139. Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(11):1494-1498. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264
140. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(3):532-536. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.025
141. Formica ML, Awde Alfonso HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021;9(2). doi: 10.1002/prp2.723
142. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995;1(10):1024-1028. doi: 10.1038/nm1095-1024
143. Tang PA, Moore MJ. Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: latest findings and int EPRretations. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2013;6(6):459-473. doi: 10.1177/1756283x13502637
144. Evdokia-Maria Karasavvidou, Tranos P, Panos GD. Brolucizumab for the Treatment of Degenerative Macular Conditions: A Review of Clinical Studies. *Dove Medical Press*. 2022; Volume 16:2659-2680. doi: 10.2147/dddt.s378450
145. Szabó E, Phillips DJ, Droste M, et al. Antitumor Activity of DLX1008, an Anti-VEGFA Antibody Fragment with Low Picomolar Affinity, in Human Glioma Models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(2):422-429. doi: 10.1124/jpet.117.246249
146. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101. doi: 10.1159/000513048
147. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-1089. doi: 10.1016/j.opthta.2015.12.030
148. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-1304. doi: 10.1016/j.opthta.2017.03.057
149. Luu KT, Seal J, Green M, Winskill C, Attar M. Effect of Anti-VEGF Therapy on the Disease Progression of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A

- Systematic Review and Model-Based Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;62(5):594-608. doi: 10.1002/jcph.2002
150. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. doi: 10.1016/j.opthta.2012.03.053
 151. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84. doi: 10.1016/j.opthta.2019.04.017
 152. Trincão-Marques J, Ayton LN, Hickey DG, et al. Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Surv Ophthalmol*. Published online May 11, 2024. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.05.002
 153. FDA Approves SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness | Apellis Pharmaceuticals, Inc.. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Published 2023. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-syfovretm-pegcetacoplan-injection-first-and-only>
 154. Widya. Vias De Ativação Do Sistema Complemento. PEBEDUCA. Published 2023. Accessed July 22, 2024. <https://preview.pbjmanagement.co.uk/dr/vias-de-ativacao-do-sistema-complemento.html>
 155. Syfovre | European Medicines Agency. www.ema.europa.eu. Published June 28, 2024. Accessed July 22, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/syfovre?lctg=27404449>
 156. Yang B, Li G, Liu J, et al. Nanotechnology for Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2035. doi: 10.3390/pharmaceutics13122035
 157. Li H, Zhu X, Wang M, Zhao D, Li H, Yan J. Drug sustained release from degradable drug-loaded in-situ hydrogels in the posterior eye: A mechanistic model and analytical method. *Journal of Biomechanics*. 2022; 136: 111052-111052. doi: 10.1016/j.jbiomech.2022.111052
 158. Thareja A, Hughes H, Alvarez-Lorenzo C, Hakkarainen JJ, Ahmed Z. Penetration Enhancers for Topical Drug Delivery to the Ocular Posterior Segment—A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):276. doi: 10.3390/pharmaceutics13020276
 159. Liu J, Li S, Li G, et al. Highly bioactive, bevacizumab-loaded, sustained-release PLGA/PCADK microspheres for intravitreal therapy in ocular diseases. *Int J Pharm*. 2019; 563: 228-236. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.012

160. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye*. 2022;36(2):303-311. doi: 10.1038/s41433-021-01842-1
161. Gelfman CM, Grishanin R, Bender KO, et al. Comprehensive Preclinical Assessment of ADVIM-022, an Intravitreal Anti-VEGF Gene Therapy for the Treatment of Neovascular AMD and Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2021;37(3):181-190. doi: 10.1089/jop.2021.0001
162. Kiss S, Oresic Bender K, Grishanin RN, et al. Long-Term Safety Evaluation of Continuous Intraocular Delivery of Aflibercept by the Intravitreal Gene Therapy Candidate ADVIM-022 in Nonhuman Primates. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(1):34. Published 2021 Jan 29. doi: 10.1167/tvst.10.1.34
163. Adverum Biotechnologies releases positive preliminary efficacy, safety data from LUNA Phase 2 trial of Ixo-vec in patients with wet AMD. Ophthalmology Times. Published February 8, 2024. Accessed July 22, 2024. <https://www.opthalmologytimes.com/view/adverum-biotechnologies-releases-positive-preliminary-efficacy-safety-data-from-luna-phase-2-trial-of-ixo-vec-in-patients-with-wet-amd>
164. ABBV-RGX-314. www.regenxbio.com. Published 2023. <https://www.regenxbio.com/therapeutic-programs/rqx-314/>
165. REGENXBIO Announces Positive Interim Data from Phase II AAVIATE® Trial of ABBV-RGX-314 for the Treatment of Wet AMD Using Suprachoroidal Delivery. <https://ir.regenxbio.com/>. Published January 16, 2024. <https://ir.regenxbio.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-positive-interim-data-phase-ii-aaviater/>
166. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. Published November 7, 2014. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02286089>
167. Lineage Cell Therapeutics. OpRegen®. Lineage Cell Therapeutics. Published October 2023. Accessed July 22, 2024. <https://lineagecell.com/products-pipeline/opregen/>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt