



Tânia Margarida Oliveira Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoteranóstica e Medicina Personalizada” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Susana Madureira e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tânia Margarida Oliveira Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoteranóstica e Medicina Personalizada” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Monteiro, Dra. Susana Madureira e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Tânia Margarida Oliveira Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 201214077, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoteranóstica e Medicina Personalizada” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2018



(Tânia Margarida Oliveira Santos)

Our knowledge can only be finite, while our ignorance must necessarily be infinite.

Karl Popper

AGRADECIMENTOS

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”*

Antoine de Saint-Exupéry

Terminado o meu percurso académico, chegou a hora de agradecer a todos que sempre estiveram ao meu lado, ao longo de todos estes anos e que sempre me apoiaram.

Em primeiro lugar, dirijo um agradecimento especial aos meus pais, que estiveram sempre ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida. É a eles que devo a pessoa que sou, toda minha educação e os meus valores.

À minha irmã, Vanessa, que acompanhou todo o meu percurso académico e a quem desejo o melhor do mundo.

Aos meus avós Alice, Fátima e Júlio por todo o amor demonstrado. E ao meu avô José, pelo orgulho que sei que estará a sentir, embora não o possa dizer.

Ao meu namorado pelo seu apoio incondicional, incentivo, amizade, paciência e toda a ajuda demonstrada para superar os obstáculos que ao longo destes anos foram surgindo.

Agradeço às minhas amigas “de Coimbra” Dora, Catarina, Diana e Mariana que desde o início do meu percurso académico estiveram ao meu lado nos momentos de felicidade, mas também nos mais difíceis e a quem posso chamar muito mais do que “colega de curso”!

A todos os meus amigos de infância que apesar da distância que possa existir nunca serão esquecidos.

À Professora Doutora Carla Vitorino, pela sua orientação, por todo o apoio e disponibilidade demonstrada ao longo da elaboração deste trabalho.

Por fim, agradeço também, às entidades que me acolheram durante os Estágios. À equipa de *Marketing Retail* da *Pfizer* e equipa técnica da Farmácia São José por todos os conhecimentos que me transmitiram e por toda a paciência e simpatia demonstrada.

A Coimbra, à Faculdade de Farmácia e aos seus Professores, que contribuem para a formação de excelência dos seus estudantes, um muito obrigado.

A todos dedico este trabalho!

ÍNDICE

PARTE I

Relatório dY Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	9
INTRODUÇÃO.....	10
CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA SÃO JOSÉ.....	10
ANÁLISE SWOT	11
1. (S) TRENIGHTS - PONTOS FORTES.....	11
1.1 Localização e Horário de funcionamento da Farmácia.....	11
1.2 Qualidade da Equipa Técnica.....	12
1.3 Organização e Gestão do espaço da Farmácia.....	12
1.4 Aprovisionamento, Armazenamento e Gestão do stock.....	13
1.5 Organização, Conferência e Faturação do receituário.....	14
1.6 Serviços Farmacêuticos prestados pela Farmácia São José	15
1.7 Preparação de Medicamentos Manipulados.....	18
2. (W) EAKNESSES - PONTOS FRACOS	19
2.1 Homeopatia.....	19
2.2 Serviços Farmacêuticos Diferenciados.....	19
3. (O) PPORTUNITIES - OPORTUNIDADES	20
3.1 Formações.....	20
3.2 Implementação da Filosofia <i>Kaizen</i>	21
3.3 Lista de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia.....	21
3.4 Cartão Saúde.....	22
4. (T) HREATS - AMEAÇAS.....	22
4.1 Concorrência no Setor.....	22
4.2 Contexto Socioeconómico.....	23
4.3 Medicamentos Esgotados.....	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	26
Anexo I- Preparação de um Medicamento Manipulado - Pomada de Enxofre precipitado usada para o tratamento da sarna.	26
Anexo II- Casos práticos de Indicação Farmacêutica.....	28

PARTE II

Relatório dY Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	32
INTRODUÇÃO.....	33
CONTEXTUALIZAÇÃO DA EMPRESA	33
ANÁLISE SWOT	34
1. (S)TRENIGHTS - PONTOS FORTES.....	34
1.1 Passagem por diferentes departamentos.....	34
1.2 Receção e Integração na equipa	40
2. (W)EAKNESSES - PONTOS FRACOS	40
2.1 Acesso demorado às bases de dados e programas utilizados pela empresa.....	40
2.2 Inglês e <i>Microsoft Excel</i>	41
2.3 Curta duração do Estágio	41
3. (O)PPORTUNITIES – OPORTUNIDADES.....	42
3.1 Realizar o Estágio numa Indústria Farmacêutica	42
3.2 Estagiar numa Empresa Multinacional.....	42
3.3 Contacto com profissionais com elevada competência e experiência	43
3.4 Elevado número de Farmacêuticos.....	43
4. (T) HREAT - AMEAÇAS.....	43
4.1 Competitividade do Mercado Farmacêutico	43
CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

PARTE III

Nanoteranóstica e Medicina Personalizada

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	47
RESUMO.....	48
ABSTRACT	49
INTRODUÇÃO.....	50
I. NANOPARTÍCULAS EM MEDICINA PERSONALIZADA	51
I.1. Nanopartículas como transportadores de fármacos e agentes de diagnóstico	51
I.2. Características das nanopartículas.....	52
I.3. Vetorização de nanopartículas	54
I.4. Nanopartículas utilizadas na teranóstica	55
1.4.1. Nanopartículas poliméricas	57
1.4.2. Dendrímeros	57

1.4.3. Lipossomas.....	58
1.4.4. Micelas poliméricas.....	59
1.4.5. Nanopartículas de sílica.....	60
1.4.6. Nanopartículas magnéticas (óxido de ferro).....	60
1.4.7. Nanopartículas de ouro	61
1.4.8. Pontos quânticos.....	62
2. TÉCNICAS DE IMAGEM UTILIZADAS NA TERANÓSTICA.....	62
2.1. Imagem ótica.....	64
2.2. Ultrassonografia.....	65
2.3. Tomografia computadorizada	65
2.4. Imagem radionuclear	66
2.5. Ressonância magnética.....	67
2.6. Nanossistemas e técnicas de imagem	68
3. NANOTERANÓSTICA - ESTRATÉGIA EMERGENTE PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE E TERAPÊUTICA DE TUMORES CEREBRAIS	68
3.1 Barreiras no diagnóstico e tratamento do glioblastoma.....	69
3.2 Estratégias terapêuticas.....	70
3.3. Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro: aplicação no tratamento e diagnóstico do glioblastoma.....	72
3.4. Perspetivas futuras da aplicação da teranóstica no glioblastoma.....	74
CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
REFERÊNCIAS.....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Relatórios dY estágio Curricular

Figura 1. <i>Cj Yfj Jk</i> da análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.....	"..".11
Figura 2. <i>Cj Yfj Jk</i> da análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica.....	"...".34

Monografia

Figura 1. Esquema que ilustra o conceito teranóstica como a combinação de funções terapêuticas e de diagnóstico na nanotecnologia	50
Figura 2. Representação esquemática de uma nanopartícula teranóstica.....	51
Figura 3. Representação estrutural das nanopartículas utilizadas em teranóstica.....	54
Figura 4. Ilustração da vetorização passiva e vetorização ativa	55
Figura 5. Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas.....	57
Figura 6. Representação esquemática da estrutura magnética "core-shell" das MNPs com revestimento superficial multifuncional	72

ÍNDICE DE TABELAS

Monografia

Tabela 1. Resumo das características que as nanopartículas devem reunir para administração sistêmica.....	53
Tabela 2. Vantagens e desvantagens da utilização dos diferentes nanossistemas usados na teranóstica.....	56
Tabela 3. Nanopartículas e as várias modalidades de imagem utilizadas em teranóstica.	63
Tabela 4. Resumo das propriedades, vantagens e desvantagens das várias modalidades de imagem.	64
Tabela 5. Exemplos de IONPs aprovadas ou em fase de avaliação através de ensaios clínicos.....	73

PARTE I

Relatório dY Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia São José



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACSS	Administração Central dos Sistemas de Saúde
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
EEE	Espaço Económico Europeu
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FIFO	<i>First In, First Out</i>
IPO	Instituto Português de Oncologia
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weakness, Opportunities e Threats</i>

INTRODUÇÃO

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), e conforme Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Artº 44, nº 2), é obrigatório realizar o estágio curricular em farmácia comunitária.¹ Este estágio, integrado no contexto real de trabalho, permite aos alunos não só pôr em prática e consolidar os conhecimentos académicos adquiridos, mas também adquirir novas competências, possibilitando a sua integração no contexto da profissão farmacêutica.

A farmácia é o local de primeira escolha do utente para resolver ou tentar resolver os seus problemas de saúde. Em geral, o farmacêutico comunitário é o agente de saúde pública mais próximo da população, o que realça a sua responsabilidade social.

O presente relatório pretende analisar o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária que realizei durante o período de 8 de janeiro a 20 de abril de 2018 na Farmácia São José em Celas, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, sob a forma de análise SWOT, que é o acrónimo de *Strengths*, *Weakness*, *Opportunities* e *Threats*. A análise será feita quer a nível interno, avaliando de forma fundamentada e crítica os pontos fracos e fortes identificados, bem como a nível externo, onde se incluem as oportunidades e as ameaças com que fui confrontada durante o estágio.

CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA SÃO JOSÉ

A Farmácia S. José obteve o seu alvará a 14 de Junho de 1949. Em Janeiro do ano seguinte, foi oficialmente aberta ao público nos Arcos do Jardim em Coimbra, pelo Dr. Viriato Teixeira.

Em 1957, a farmácia foi trespassada à Dra. Maria Prazeres Monteiro, mãe do atual proprietário e diretor técnico, o Dr. Paulo Monteiro.

Em 1984, ano em que o Dr. Paulo Monteiro entrou na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a farmácia S. José instalou-se na avenida Calouste Gulbenkian em Celas, levando consigo alguns clientes que ainda hoje frequentam a farmácia “desde o tempo dos Arcos do Jardim”. Em 1997 o Dr. Paulo Monteiro assumiu a direção técnica da farmácia.

Graças ao seu serviço de excelência, a farmácia foi adquirindo cada vez mais clientes e de forma a acompanhar todo o crescimento, em 2004 houve necessidade de fazer remodelações, procedendo-se ao aumento da área da farmácia e à instalação do *robot* (foi a quarta farmácia a instalar um *robot* em Portugal), mantendo inalteradas essas características, até hoje.

ANÁLISE SWOT

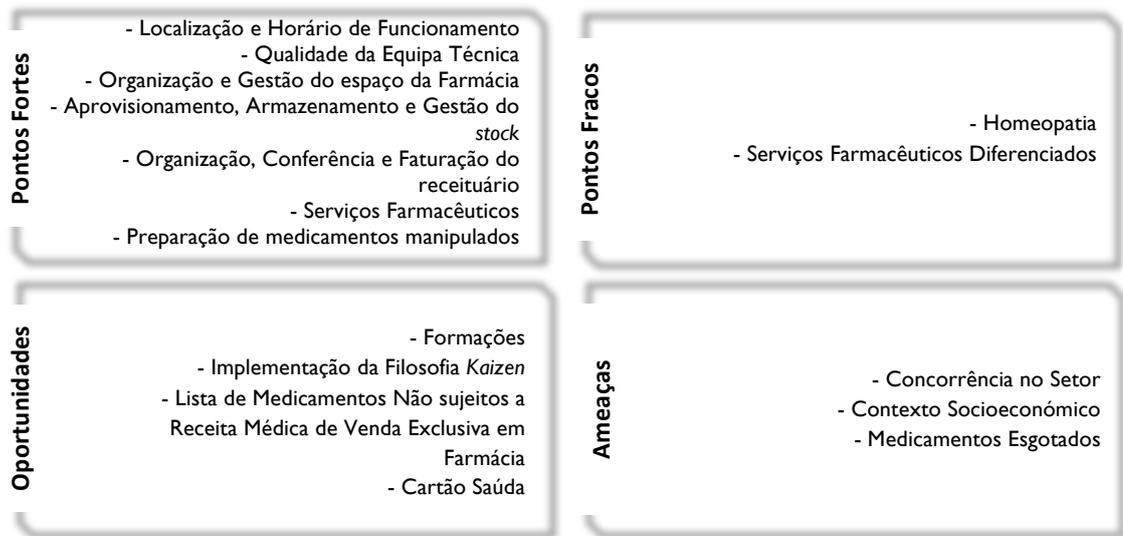


Figura 1. Overview da análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.

1. (S) TRENGHTS - PONTOS FORTES

1.1 Localização e Horário de funcionamento da Farmácia

A Farmácia S. José localiza-se numa zona privilegiada de Coimbra pela sua proximidade ao Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), ao Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra e a outros centros clínicos de diversas especialidades. Além disso, nessa zona existem inúmeras lojas de comércio, bancos, escritórios de advogados...

A sua localização foi de facto um dos motivos que contribuiu para a minha escolha do local de estágio, já que se encontra numa zona com uma elevada abrangência populacional, o que me permitiu contactar com uma população com características muito distintas, com várias faixas etárias e diferentes estratos socioeconómicos. Também tive contacto com pessoas com diferentes personalidades e com patologias muito diversas o que me permitiu desenvolver as minhas capacidades de flexibilidade e adaptação a situações específicas.

A farmácia oferece um horário de funcionamento alargado, o que facilita o seu acesso por parte das pessoas que devido à sua ocupação profissional e/ou pessoal só têm possibilidade de se deslocar à farmácia no fim do dia ou ao Sábado. Também assegura o acesso urgente ao medicamento, estando aberta 24 horas nos dias de serviço permanente.

O horário de funcionamento alargado permitiu-me contactar, consoante a hora do dia, com um determinado público. Além disso, permitiu que existisse maior flexibilidade XY horário XY'fWU\c' durante o meu estágio.

1.2 Qualidade da Equipa Técnica

Os recursos humanos de qualquer farmácia são um elemento fundamental para o seu sucesso e bom funcionamento. A Farmácia S. José possui uma equipa numerosa e multidisciplinar, onde cada um dos funcionários assume um papel fundamental na estrutura e funcionamento da farmácia. Dependendo das suas aptidões, cada elemento da equipa desempenha funções e possui responsabilidades específicas bem definidas.

A direção técnica da farmácia está a cargo do Dr. Paulo Monteiro, um exemplo a seguir por toda a equipa, devido à sua competência e dedicação profissional. A restante equipa é composta, na sua maioria, por farmacêuticos, que se revela uma mais valia na qualidade dos serviços farmacêuticos prestados.

Considero que a capacidade de organização e distribuição de tarefas nesta farmácia é determinante para o seu bom funcionamento.

1.3 Organização e Gestão do espaço da Farmácia

Conforme o estabelecido, na Farmácia S. José, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão fora do alcance físico e visual dos utentes e os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) embora visíveis, encontram-se atrás do balcão, inacessíveis ao público em geral. Por fim, visíveis e acessíveis estão os produtos de venda livre (podologia, ortopedia, dermocosmética, puericultura, perfumaria, produtos veterinários...).

Nesta farmácia a maioria dos produtos expostos encontra-se organizada por patologia (dor de garganta, obstipação, diarreia, azia...), permitindo que, durante o atendimento, a localização das várias opções de tratamento e a escolha do produto mais adequado a cada situação seja facilitada. Na dermocosmética os produtos são dispostos por marcas e linhas específicas.

A disposição dos produtos na farmácia tem em conta os conceitos de *marketing* farmacêutico, colocando as prioridades de venda, os produtos sazonais ou com publicidade apoiada nos *media*, em zonas quentes de visibilidade imediata deixando para as zonas frias as marcas referenciáveis. O estágio permitiu-me perceber que as técnicas de dinamização de vendas melhoram a rotatividade dos produtos, contribuindo para melhorar a rentabilidade da farmácia.

1.4 Aproveitamento, Armazenamento e Gestão do stock

A execução de funções relacionadas com o aprovisionamento de medicamentos e produtos de saúde, embora pareça uma tarefa rotineira, é essencial para garantir e facilitar o seu acesso por parte da população.

A aquisição de produtos é feita por encomendas diárias que são a principal forma de aquisição de produtos; encomendas instantâneas que são realizadas por telefone ou internet, habitualmente a pedido de um utente durante o atendimento, para adquirir produtos que pontualmente se encontram em falta no *stock* da farmácia ou produtos que não constam do seu *stock* habitual; e, encomendas diretas aos laboratórios ou delegados de informação médica, em grandes quantidades e com menor regularidade que as anteriores. No último caso, embora a aquisição de grandes quantidades de produtos leve a um elevado investimento e empenho de capital da farmácia as condições de compra são mais atrativas.

A receção de encomendas, permitiu-me familiarizar com o sistema informático, conhecer os diferentes fornecedores, assumir uma posição crítica em relação aos preços dos produtos e margens de lucro, ter um contacto prévio com todos os produtos existentes na farmácia e associar os princípios ativos aos nomes comerciais dos medicamentos.

Na farmácia S. José, a maioria dos MSRM e outros produtos de saúde encontra-se armazenada no *robot*. Os produtos introduzidos no *robot* são sempre associados ao seu código de barras e prazo de validade. A arrumação é efetuada de acordo com os métodos FEFO (*First Expired, First Out*) e FIFO (*First in, First out*), o que permite um maior controlo dos prazos de validade. Considero que o *robot* é uma ferramenta extremamente útil, na medida em que é possível rentabilizar o espaço da farmácia e controlar eficazmente o *stock* e os prazos de validade. Além disso, simplifica o processo de dispensa de medicamentos, diminui substancialmente a ocorrência de erros, aumenta a rapidez da dispensa e permite que o profissional de saúde tenha mais tempo para o aconselhamento farmacoterapêutico.

A farmácia efetua a otimização do *stock* disponível, tendo em conta as suas necessidades, a fim evitar não só a acumulação de produtos, mas também possíveis ruturas de *stock*, de forma a minimizar os custos e satisfazer os clientes.

Quando não existe um equilíbrio entre a procura e a oferta de medicamentos e produtos de saúde, ou seja, quando os produtos possuem uma baixa rotatividade, poderá haver problemas com os prazos de validade. Um produto fora de validade não pode chegar ao utente e os custos são irrecuperáveis, por essa razão a farmácia efetua mensalmente a verificação dos prazos de validade. O sistema informático emite uma lista com os produtos cuja validade expira nos três meses seguintes e com esta lista recolhem-se os produtos que

posteriormente são devolvidos ao fornecedor de origem; caso estes não sejam aceites vão para quebras de *stock*.

Periodicamente são realizados inventários, de forma a detetar e eliminar erros de *stock*. Também existe uma lista de *stocks* errados, na qual qualquer membro da equipa deve registar todos os erros de *stock* encontrados. Desta forma é possível que o *stock* indicado no sistema seja aquele que realmente existe na farmácia.

1.5 Organização, Conferência e Faturação do receituário

É muito importante na dispensa de medicamentos que o farmacêutico e/ou técnico perante uma receita manual atente a todas as condições que validam a receita: vinheta do médico prescriptor e respetiva assinatura, vinheta do local prescrição, número de beneficiário, entidade responsável pela comparticipação, data de validade da receita, bem como a indicação da exceção legal que se verificou para o médico que recorresse à prescrição manual.

Em cada dispensa, o sistema informático atribui automaticamente à receita, um número de receita e de lote, por organismo de comparticipação, sendo que cada lote é constituído no máximo por trinta receitas, no caso de receitas manuais.

As receitas são recolhidas todos os dias, separadas por organismo e por lote, organizadas por número crescente da receita e sujeitas à uma primeira fase de conferência pelos estagiários, que permite a deteção precoce de eventuais erros ocorridos no processamento da receita.

O principal objetivo da conferência do receituário é garantir que os medicamentos sejam dispensados sem erros e com segurança, que se mostra particularmente importante quando o erro não é apenas burocrático e pode ter consequências para a saúde e segurança do utente, ou seja, importa realmente verificar se os medicamentos dispensados correspondem de facto aos medicamentos prescritos. Além disso, é importante para garantir que a farmácia recebe o reembolso total da comparticipação dos medicamentos dispensados.

Diariamente, enquanto estagiária, conferi cada ponto da receita referido anteriormente, juntamente com a verificação da assinatura do farmacêutico, data da dispensa dos medicamentos e a presença do carimbo da farmácia, no caso das receitas manuais.

A organização e conferência do receituário, permitiu-me ter contacto com diversos tipos de receitas e organismos de comparticipação, incluindo os complementares ao Sistema

Nacional de Saúde (SNS), ganhar prática na validação de receitas e adquirir consciência dos possíveis erros que podem ocorrer durante a dispensa de medicamentos.

Também participei na faturação do receituário, o que me permitiu perceber como se procede na prática ao envio do receituário às entidades responsáveis.

Todos os meses, após a validação da conferência de todas as receitas pela farmacêutica responsável, cada lote é fechado e emitido o respetivo verbete de identificação, composto pelo resumo de todas as receitas referentes a um lote. No final o conjunto de todos os lotes, acompanhados pelos respetivos verbetes de identificação, as correspondentes relações de resumo de lotes e a fatura de cada entidade responsável pela comparticipação são enviados, pelo correio, às respetivas entidades responsáveis.

As receitas são validadas sempre que possível pela farmacêutica responsável e impressos os respetivos verbetes quando um lote já está completo, não levando à acumulação de receitas/lotes.

Os lotes correspondentes a receitas do SNS são enviados até ao dia 5 de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) da Administração Central do Sistemas de Saúde (ACSS), na Maia. As receitas de organismos complementares que não pertencem ao SNS são enviadas até ao dia 10 de cada mês para a Associação Nacional de Farmácias (ANF) que é a mediadora entre a comparticipação do receituário e o subsistema de saúde.

Caso se verifiquem erros nas receitas, estas são devolvidas à farmácia, juntamente com um relatório que contem os erros evidenciados, e não lhes é atribuída a respetiva comparticipação. A farmácia pode corrigir os erros cometidos ou então recorrer desta decisão, remetendo as receitas para o Serviço de Retificação da ANF. Nesta farmácia o número de receitas devolvidas é mínimo, o que demonstra que o processo de conferência de receituário é executado de acordo com o estabelecido na Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho (XV), que regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no dfY, c'XY venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS.²

1.6 Serviços Farmacêuticos prestados pela Farmácia São José

Além da dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde, a farmácia oferece aos utentes diversos serviços farmacêuticos, de acordo com o publicado em Diário da República (Portaria n.º 97/2018), que define os serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar dos utentes que podem ser prestados nas farmácias comunitárias, sendo a farmácia reconhecida pelos utentes como um importante espaço de saúde e bem-estar.³

Monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A Farmácia S. José tem ao dispor dos utentes, a possibilidade de estes realizarem medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente colesterol, triglicéridos, glicémia, pressão arterial, peso e índice de massa corporal. Estas medições são realizadas num gabinete de atendimento personalizado, que oferece um maior conforto e privacidade.

Dada a acessibilidade da farmácia, estes serviços permitem melhorar a qualidade de vida da população. Os utentes podem dirigir-se à farmácia sempre que necessário e realizar a medição destes parâmetros, tendo a mais valia de ter um profissional de saúde que pode interpretar os resultados obtidos na medição.

Durante o estágio, tive a oportunidade de aperfeiçoar as técnicas de medição destes parâmetros, nomeadamente na medição da pressão arterial. Além da medição, de acordo com um correto procedimento, efetuei a interpretação dos resultados obtidos, tenho em conta os valores de referência, procurando sempre saber quais as possíveis causas dos valores apresentados. Atendendo a que, o resultado de uma única medição não tem significado clínico, excecionando situações mais graves em que deve ser aconselhada uma ida imediata ao médico.

Programa de Recolha de Resíduos de Embalagens Vazias e Medicamentos Fora de Uso

As farmácias assumem um papel fundamental no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos do VALORMED contribuindo para o tratamento adequado das embalagens vazias e medicamentos fora de validade, sem uso ou com armazenamento incorreto, protegendo o meio ambiente e consequentemente a saúde pública.

Estes resíduos podem ser depositados em contentores de recolha presentes na farmácia que, depois de cheios, são selados e devidamente identificados para serem enviados aos distribuidores de medicamentos que os transportam para as suas instalações, em conformidade com os procedimentos de segurança estabelecidos. Estes contentores são depois transportados para o centro de triagem onde são separados, classificados e por fim entregues aos gestores de resíduos autorizados que são responsáveis pelo seu tratamento.⁴

As farmácias também participam na divulgação das campanhas de comunicação e informação que regularmente são produzidas pelo VALORMED. A farmácia S. José reforça junto dos utentes o destino que deve ser dado aos resíduos de medicamentos.

Durante o meu período de estágio a farmácia recebeu e distribuiu pelos utentes os novos Ecomed, que servem de ecopontos domésticos para recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou de validade.

Administração de Medicamentos Injetáveis

A administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação e administração de outros medicamentos injetáveis (via subcutânea ou intramuscular), de acordo com a Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro 'XY'&\$\$+, deve ser efetuada dcf farmacêuticos, com formação complementar específica, reconhecida pela OF.⁵

A farmácia S. José possui farmacêuticos responsáveis pela a administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (ex. Influenza, Hepatite A, Pneumococos) e administração de outros medicamentos injetáveis, via subcutânea ou intramuscular (ex. Anti-inflamatórios, Relaxantes musculares) nas devidas condições de segurança.

Considero importante a existência deste serviço farmacêutico já que proporciona uma significativa melhoria da acessibilidade à vacinação ou administração de outros medicamentos injetáveis e permite aumentar a taxa de cobertura de vacinação da população.

Consultas de Nutrição e Podologia

A farmácia S. José oferece aos utentes o acesso periódico a consultas de nutrição, que se realizam semanalmente, destinando-se a pessoas com o um regime alimentar especial e rigoroso (como os diabéticos, hipertensos, celíacos...), mas também a qualquer pessoa que queira adotar uma alimentação saudável e ajustada às suas necessidades. A intervenção de um nutricionista é essencial para que a prática de exercício físico e a alimentação seja adequada às necessidades individuais de cada pessoa.

A farmácia dispõe de uma variedade de suplementos alimentares, que podem ser aconselhados durante a consulta, aumentando a satisfação dos utentes e contribuindo para a sua fidelização.

Conta também, com a presença mensal, de um podologista, especialista ao nível dos pés em alterações dermatológicas, alterações das unhas e dedos, pé diabético, podopediatria e alterações ósseas e estruturais. Entres outras justificações, considero que devido à elevada prevalência de diabéticos este serviço é muito importante já que o tratamento correto e minucioso dos pés é fundamental para a prevenção e tratamento das complicações que podem surgir no pé diabético.

Estes serviços além dos benefícios em saúde, criam uma maior relação de confiança e proximidade dos utentes com a farmácia contribuindo para a sua fidelização.

1.7 Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo as Boas Práticas a observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia comunitária e hospitalar, Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho de 2004, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e responsável de um farmacêutico”.⁶

Apesar de cada vez menos frequente, devido ao desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica, a Farmácia S. José destaca-se pela preparação de um elevado número de medicamentos manipulados, sobretudo para serem utilizados em situações específicas, em que não existe no mercado a substância ativa na forma farmacêutica pretendida ou quando há necessidade de adaptar a dosagem ou forma farmacêutica existente a uma determinada subpopulação, como se verifica na geriatria e pediatria.

A preparação de medicamentos manipulados valoriza o papel farmacêutico na sociedade, relevando-se um profissional de saúde indispensável.

A preparação de manipulados na Farmácia S. José é realizada por farmacêuticos, num laboratório com todas as estruturas e equipamentos necessários para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de qualidade dos medicamentos manipulados, que foi aprovada pela Deliberação nº 1500/2004, de 7 de Dezembro de 2004, assim como toda a documentação de apoio necessária, como Farmacopeias, Formulários e Documentos oficiais.⁷

Após a validação da prescrição do medicamento manipulado, ou seja, se a prescrição contém a(s) substância(s) ativa(s), respetiva(s) dosagem(ns), excipiente(s) e forma farmacêutica procede-se ao preenchimento da ficha de preparação do manipulado recorrendo a um programa informático para facilitar a gestão de toda a informação relativa à preparação do medicamento manipulado, o *Soft Galeno*. Este programa permite registar pela primeira vez um medicamento manipulado ou caso já tenha sido anteriormente preparado aceder a toda a informação que já existe. A ficha de preparação do manipulado é posteriormente arquivada de acordo com o número de lote que lhe é atribuído.

Caso exista alguma dúvida acerca da preparação do medicamento o farmacêutico entra em contacto com o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), pertencente à ANF, ou com o médico, de modo a não colocar em risco a segurança do utente.

Após confirmação de que existem todas as condições necessárias à preparação do medicamento, procede-se à sua preparação, de acordo com o procedimento descrito.

Por fim, os medicamentos manipulados são sujeitos ao respetivo controlo de qualidade, embalagem e rotulagem. O rótulo contém o nome do utente, fórmula do medicamento manipulado, número de lote, prazo de utilização, condições de conservação,

instruções especiais (“agite antes de usar”, “uso externo” ...), via de administração, posologia e identificação da farmácia, do farmacêutico e do diretor técnico.

O preço de venda ao público é calculado com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem, conforme critérios estabelecidos na Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho de 2004.⁸ Com o auxílio do *Soft Galeno*, o cálculo do preço é facilitado.

Na dispensa, o farmacêutico deve garantir que são fornecidas ao utente todas as informações relevantes, nomeadamente no que concerne à posologia, modo de utilização, condições de conservação e prazo de utilização.

Durante o estágio pude assistir e prestar auxílio na preparação de medicamentos manipulados, o que me permitiu aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo da minha formação académica. Em anexo, descrevo o exemplo prático da preparação de um medicamento manipulado na qual participei, Pomada de Enxofre precipitado utilizada no tratamento da sarna.

2. (W) EAKNESSES - PONTOS FRACOS

2.1 Homeopatia

A homeopatia é uma medicina alternativa, iniciada por Samuel Hahnemann que se baseia no princípio da similitude e da infinitesimalidade.

Durante o estágio pude aperceber-me que os produtos homeopáticos são algumas vezes solicitados por parte dos utentes que acreditam na sua eficácia, apesar de não possuírem evidência científica comprovada.

Na farmácia S. José existem alguns produtos homeopáticos, que tive alguma dificuldade em aconselhar visto que a formação ao longo do curso nesta área é quase inexistente.

2.2 Serviços Farmacêuticos Diferenciados

Apesar da farmácia possuir serviços farmacêuticos diferenciados, como o acompanhamento farmacoterapêutico e a revisão da medicação, durante o período de estágio não tive oportunidade de contactar com estes serviços.

A revisão da medicação em doentes polimedicados, com tratamentos complexos e onde existem problemas de adesão ou relacionados com a medicação é de extrema

importância. Permite identificar e corrigir falhas na utilização dos medicamentos, como discrepâncias de doses e potenciais problemas terapêuticos (duplicação terapêutica, medicação desnecessária...), de forma a evitar resultados negativos em saúde.

O acompanhamento farmacoterapêutico realiza-se quando existe um resultado negativo em saúde por inefetividade, insegurança ou um problema de saúde não tratado, com o objetivo de eliminar a sua causa. Primeiro recolhe-se a informação com o utente, seguidamente de forma a facilitar a avaliação de cada medicamento preenche-se uma folha de avaliação e após a avaliação faz-se um plano de intervenções e recomendações ao utente ou ao médico. É muito importante que exista um *follow-up* do utente.

Apesar da importância destes serviços, a baixa adesão por parte da população reflete que as pessoas desconhecem a sua existência ou não estão dispostas a pagar por este serviço. Na minha opinião os serviços farmacêuticos diferenciados deveriam ser mais divulgados e dever-se-ia consciencializar as pessoas para os seus potenciais benefícios em saúde.

3. (O) PPORTUNITIES - OPORTUNIDADES

3.1 Formações

O investimento na formação contínua é essencial para que os profissionais de saúde se mantenham informados sobre a evolução do mercado desde o aparecimento de novas patologias às novas abordagens terapêuticas e tipos de tratamentos, garantindo a prestação de um serviço de elevada qualidade.

A Farmácia S. José aposta na formação da sua equipa técnica participando, sempre que possível, nas formações preparadas pelas marcas associadas à farmácia.

Ao longo dos quatro meses de estágio, tive a oportunidade de frequentar diversas formações, com os mais variados conteúdos, o que me possibilitou relacionar os conhecimentos teóricos obtidos durante a minha formação académica com os produtos existentes no mercado farmacêutico.

Assisti a formações mais longas, onde existe uma abordagem mais aprofundada sobre os diversos produtos, de diferentes marcas (*Isdin*- proteção solar, *Bial*- anti-histamínicos, *Pierre fabre*- higiene oral e bucodentários, *Leo pharma*- psoríase, *Johnson & Johnson*- gestão da diabetes) e a formações realizadas na farmácia por delegados de informação médica com o objetivo de divulgar as novidades da marca ou rever alguns conceitos importantes (*Cosmética Activa*, *Bioderma*, *Uriage*, *Omegapharma*, *Pharma Nord* e *Isdin*).

3.2 Implementação da Filosofia Kaizen

O mercado farmacêutico atual é altamente seletivo tornando-se necessária uma gestão eficiente com o objetivo de maximizar a produtividade e rentabilidade da farmácia e reduzir os gastos sem afetar a qualidade final do serviço.

A farmácia S. José implementou um novo modelo gestão baseado na filosofia *Kaizen* de origem japonesa, *Kai* significada “mudar” e *Zen* significa “melhor”, mudar para melhor de uma forma contínua. Esta filosofia baseia-se na definição de objetivos, planeamento de tarefas e análise dos resultados das ações tomadas para que se possam retirar conclusões.

A implementação desta metodologia concretiza-se na chamada reunião *Kaizen* (rápida, de pé, com toda a equipa), que permite monitorizar os objetivos definidos na reunião anterior e proporciona momentos de partilha de ideias e estratégias a implementar para melhorar ou contornar obstáculos à rentabilidade da farmácia realçando a importância do comprometimento e envolvimento de todos os colaboradores. Nestas reuniões há ainda a divisão de tarefas, bem como a definição de novos objetivos.

Considero que a implementação da filosofia *Kaizen* na farmácia contribui para a sua estratégia competitiva levando ao crescimento das vendas, aumento da rentabilidade e à racionalização de investimentos, a longo prazo.

3.3 Lista de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

A classificação de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) foi instituída em Portugal em 2013, com a publicação do Decreto-Lei nº 128/2013, de 5 de setembro, foi assim criada esta subcategoria de medicamentos que embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada à farmácia com a intervenção de um farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa.⁹ Estes protocolos definem as condições de dispensa destes medicamentos, nomeadamente a indicação terapêutica para a qual o medicamento pode ser dispensado.

A criação desta subcategoria oferece vantagens ao utente, permitindo uma maior acessibilidade e comodidade com a garantia da segurança na utilização dos medicamentos e pelas suas características, requerem um aconselhamento farmacêutico mais detalhado.

Por outro lado, é uma oportunidade para as farmácias já que a venda de MNSRM-EF, é vedada à farmácia, privilegiando o aconselhamento na farmácia em detrimento de outros locais e valorizando a intervenção farmacêutica no aconselhamento e dispensa de medicamentos.

3.4 Cartão Saúde

Com o objetivo de prestar um serviço de proximidade e de promover a poupança entre as famílias as farmácias portuguesas criaram o cartão saúde. Trata-se de um programa de fidelização das farmácias, oferecendo vantagens aos utentes de forma a promover o consumo de produtos de saúde e bem-estar nestes locais.

A Farmácia S. José aderiu a este programa que, através da adesão gratuita ao cartão saúde, oferece aos utentes pontos, por todas as compras que realizarem em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos e serviços farmacêuticos. Estes pontos podem ser diretamente trocados por produtos e serviços constantes no catálogo de pontos ou transformados em vales monetários para descontar na conta da farmácia.

4. (T) HREATS - AMEAÇAS

4.1 Concorrência no Setor

Em Coimbra existe um elevado número de farmácias, que tentam diferenciar-se entre si, pelas características demonstradas durante o atendimento ao público e pelos diferentes serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar que oferecem à população. Tendo como objetivo fidelizar o maior número de clientes de

Devido à situação económica do país o preço é um dos fatores decisivos no ato de compra. Por essa razão, as farmácias são, muitas vezes, alvo de comparação de preços com outras farmácias, mas também com os estabelecimentos de venda de MNSRM (“parafarmácias”). As “parafarmácias” muitas vezes situam-se em grandes superfícies comerciais e conseguem praticar preços mais competitivos que os das farmácias devido ao seu elevado volume de compras.

As farmácias devem demonstrar ao utente as vantagens de optar por fazer as suas compras na farmácia em detrimento de outros locais. Seja pelos serviços farmacêuticos diferenciados que lhe pode oferecer ou pelo atendimento personalizado e de qualidade que é realizado por um profissional de saúde devidamente habilitado e com um elevado nível de conhecimento. É muito importante demonstrar à sociedade as mais-valias de escolher a farmácia em detrimento das grandes superfícies comerciais e isso depende de cada um de nós, farmacêuticos.

4.2 Contexto Socioeconómico

Em Portugal a crise económica afetou particularmente as farmácias, já que o Estado é regulador dos preços dos medicamentos e também *f*o seu pagador, e estes representam Ugrande parte do volume de negócio da farmácia.

O Estado estabeleceu a necessidade de reduzir os gastos com a medicação, consequentemente observou-se uma quebra do volume de vendas da farmácia, a descida generalizada do preço dos medicamentos (não apenas por efeito dos genéricos) e a redução das margens de lucro, relevando-se uma verdadeira ameaça que levou a que as farmácias fossem obrigadas a alterar o seu modelo de negócio. A direção técnica da farmácia S. José assume uma posição empreendedora de forma a ultrapassar a crise provocada pela conjuntura socioeconómica.

A situação económica do país leva a que muitas famílias portuguesas abdicuem de comprar determinados medicamentos, devido ao seu menor poder de compra. Durante o estágio deparei-me com situações em que o utente após saber o preço da medicação optava por não a levar (mesmo que promovesse a adesão à terapêutica) ou pedia para a conta ficar a crédito. É de fato difícil para a farmácia gerir estes problemas uma vez que nem sempre é fácil dar uma resposta negativa ao utente.

4.3 Medicamentos Esgotados

O nosso país encontra-se inserido no espaço económico europeu (EEE) onde existe livre transferência de produtos, entre os quais medicamentos. Potenciada pela situação macroeconómica de cada país e a grande discrepância de preços de medicamentos entre os países do EEE, uma percentagem importante dos medicamentos comercializados em Portugal sofre exportação paralela. Uma vez que, em Portugal os medicamentos têm preços muito inferiores a outros países europeus, nomeadamente os países do Centro e do Norte da Europa, as farmácias no nosso país são constantemente ameaçadas pela falta de medicamentos.

A exportação paralela de medicamentos feita pelos distribuidores é legal, desde que não comprometa o abastecimento do mercado nacional.

De forma a controlar a exportação paralela a indústria farmacêutica controla o fornecimento de determinados medicamentos no mercado português. Esta situação pode complicar ainda mais o acesso a alguns medicamentos pelas farmácias e pelos seus utentes, tornando-se um problema de saúde pública. As consequências apresentam menor gravidade

do que o esperado já que na maioria dos casos existem alternativas terapêuticas, pelo que facilmente o farmacêutico, em articulação com o médico, poderá encontrar uma solução para algumas destas situações.

Na receção de encomendas, pude verificar a constante existência de produtos encomendados que não eram fornecidos por se encontrarem esgotados. Durante o atendimento ao público, também fui confrontada com diversas situações em que não pude dispensar o medicamento solicitado pelo utente, devido ao facto deste se encontrar esgotado, muitas vezes durante um longo período de tempo.

Este é de fato um enorme desafio com o qual as farmácias atualmente se deparam visto que gera desconfiança por parte dos utentes relativamente à farmácia, que muitas vezes não compreendem a razão dos medicamentos se encontrarem esgotados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Terminado o estágio em Farmácia comunitária, é tempo de refletir... Retiro um balanço extremamente positivo deste estágio e considero que foi um início crucial da minha vida profissional. Tive a oportunidade de colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo de toda a minha formação académica, bem como desenvolver novos conhecimentos e competências.

O farmacêutico comunitário além de desempenhar um papel muito importante na promoção da saúde pública, estabelece uma relação de confiança e amizade com as pessoas que faz dele um profissional de saúde indispensável na sociedade.

A farmácia S. José encara o atendimento ao público como a prestação de um serviço de saúde e bem-estar à população, e não só como um ato de dispensa de medicamentos, de forma estabelecer uma relação de confiança com o utente. A qualidade e competência de toda a equipa técnica, também contribuíram para que o meu primeiro contato com a farmácia comunitária fosse muito positivo.

Seja qual for, o lugar onde irei trabalhar no futuro, a minha primeira experiência em farmácia comunitária certamente não será esquecida.

Considero que, de uma maneira geral, a multivalência intrínseca do curso nos confere as ferramentas base para progredir no futuro em variadas áreas, existindo sempre determinadas competências a desenvolver consoante a função que viermos a desempenhar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, Artº 44, nº 2 [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32013L0055>
2. Portaria n.º 223/2015 de 27 de julho de 2015 do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 144 [Acedido: 22 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: https://dre.pt/home/-/dre/69879390/details/maximized?p_auth=e0yaH3wd
3. Portaria n.º 97/2018 de 09 de abril de 2018 do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 69 [Acedido: 22 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/115006162/details/normal?q=Portaria+n.o+97%2F2018>
4. ValorMed - **Processo**, 2017. [Acedido: 24 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
5. Portaria n.º 1429/2007 de 02 de novembro de 2007 do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 211 [Acedido: 26 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/629418/details/normal?q=Portaria+n.o+1429%2F2007>
6. Portaria n.º 594/2004 de 02 de junho de 2004 do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 129 [Acedido: 27 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/261875/details/normal?q=Portaria+n.o+%20594%2F2004>
7. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro de 2004. [Acedido: 02 de março 2018] Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Equipamento+minimo+%28Delib+1500-2004%29.pdf/e69630e6-44fa-4eaf-91ad-d7f25897df4f>
8. Portaria n.º 769/2004 de 01 de julho de 2004 dos Ministérios da Economia e da Saúde. Diário da República: I série, nº 153 [Acedido: 09 de março 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/517633/details/normal?q=Portaria+no+769%2F2004>
9. Decreto de Lei n.º 128/2013 de 05 de setembro de 2013 do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 171 [Acedido: 10 de março 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/499269/details/maximized>
10. Farmácias Portuguesas - **Cartão Saúda**, 2017. [Acedido a 10 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>

ANEXOS

Anexo I- Preparação de um Medicamento Manipulado- Pomada de Enxofre precipitado usada para o tratamento da sarna.

Receita médica (Prescrição) emitida pelo SNS

Utilente: [Redacted] MM

Telefone: 9 [Redacted] *274866311*

Entidade Responsável: SNS

Nº de Beneficiário: [Redacted]

Especialidade: Dermatovenerologia

Telefone: 238400400

R	DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Nº	Extensão	Identificação Ótica
1	Manipulado: enxofre 6 gr + vaselina líquida 50 gr + vaselina pomada 50 gr. FSA e mande em numero de 4 Posologia - aplicar de acordo com o esquema fornecido	2	Duas	
2				
3				
4				

Validade: 30 DIAS
Data: 2018-03-28

(Assinatura do Médico Prescritor)

Fig. A Receita do medicamento manipulado.

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado
Pomada de Enxofre Precipitado (c/Vasel.Liq.)

Cliente: [Redacted]

Forma Farmacéutica: POMADA

Data de Preparação: 29/03/2018

Nº Lote: 18.III.18

Prazo Validade: 25/09/2018

Registo Copiador: 1.569

Condições de Conservação: recipiente bem fechado

Posologia: Qtd. Total Medicamento: 1 X 100,00 g

Director Técnico: Dr. Paulo Monteiro

Operador: Dra. Andreia Madanelo

Médico: [Redacted]

Honorários:	4,98 €	Valor Net:	24,00 €	Valor PVP:	
Factor Multiplicativo:	3,06	Valor IVA:	1,44 €		
		Valor Total:	25,44 €		

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid.	Preço Ad. si IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Enxofre Precipitado		161539-P	Acofarma	6,00 g		0,01 €	2,20	0,13 €
Vaselina Branca		171020-P	Acofarma	50,00 g		0,01 €	1,90	0,95 €
Vaselina Líquida		230816	LabChem	50,00 ml		0,00 €	1,90	0,38 €
							Subtotal	1,46 €

Preparação

Verificar estado de limpeza e conservação do material e laboratório.

Pesar e pulverizar o enxofre precipitado.

Transferir para o recipiente unguator e adicionar a vaselina sólida.

Misturar no unguator até obter uma mistura homogênea.

Fichar e rotular a embalagem.

Limpar e arrumar o material e laboratório.

Aparelhagem

Unguator B

Balança electrónica

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Unguator 100/140	EMBAL		Plural	100/140	1,00	1,46 €	1,20	1,76 €
							Subtot	1,76 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Amarelada	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogêneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	106 g +/- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		

(Data) 29/3/18

(Assinatura) [Redacted]

Fig. B Ficha de preparação do medicamento manipulado.



Fig. C Material necessário à preparação do medicamento manipulado: matérias primas, balança e unguator[®].

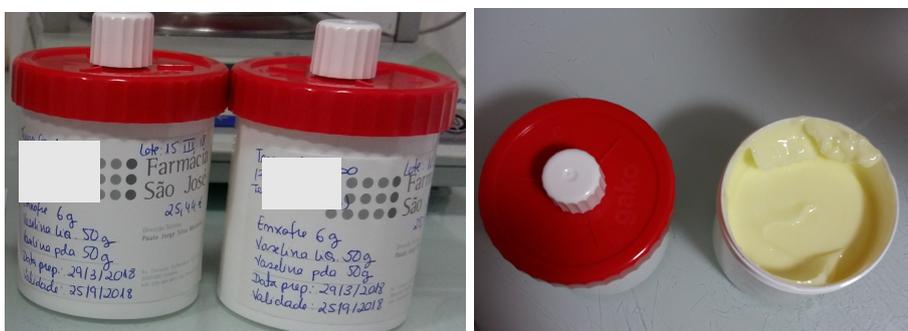


Fig. D Aspetto final do medicamento manipulado.

Anexo II- Casos práticos de Indicação Farmacêutica (IF)

Caso I

Um cliente habitual dirige-se à farmácia S. José e solicita uma “aspirina efervescente” porque tem sentido dores de cabeça. O senhor é hipertenso, costuma ir à farmácia para a sua medicação (Candesartan + Hidroclorotiazida, 32mg + 25mg) e é obrigado a referir que precisa de medir a sua pressão arterial.

(IF) Em geral todos os anti-inflamatórios não esteroides são desaconselhados em doentes hipertensos. Além disso, os comprimidos efervescentes estão contraindicados em hipertensos visto que, contêm elevados teores de sódio que podem levar a um desequilíbrio iónico.¹

Como o senhor só sentia dor de cabeça dispensou-se apenas um analgésico e antipirético, paracetamol 1000mg em comprimidos.²

Após medir a pressão arterial, verificou-se que os valores de PAD e a PAS estavam elevadas, 146 e 94mmHg respetivamente, no entanto é necessário realizar novas medições para retirar qualquer tipo de conclusão.

Reforçou-se junto do utente a importância da adesão à terapêutica. Foi aconselhado a praticar de exercício físico regularmente, ter uma dieta variada (rica em legumes, leguminosas, frutas e pobre em gorduras), a redução de sal na alimentação e o controlo e manutenção do peso (derímetro abdominal/ índice de massa corporal). Além disso, alertou-se o senhor para a importância da restrição do álcool e cessação tabágica.

Caso II

Uma senhora dirige-se à farmácia S. José e solicita Bucagel[®] para o seu filho de 8 meses referindo que, já a alguns dias apresenta alguma irritabilidade, dificuldade em comer e adormecer e que para piorar está com diarreia.

(IF) O Bucagel[®] contém salicilato de colina, está completamente contraindicado em crianças com menos de doze anos.³ Crianças que tomem de salicilatos e que simultaneamente apresentem uma infeção vírica podem desenvolverem o Síndrome de Reye. A criança apresenta diarreia que pode ter origem vírica, o Bucagel[®] está completamente contraindicado nesta situação.

Aconselhou-se um gel de massagem gengival (sem açúcar e sem álcool), o AloBaby[®] e uma dedeira para aliviar os sintomas associados ao rompimento dos primeiros dentes.⁴

Para reidratar e restabelecer a flora intestinal aconselhou-se uma solução oral, Bi-Oral Suero® Frutas.⁵

Além disso, informou-se a mãe que a partir do nascimento do primeiro dente do seu filho deve lavar-lhe os dentes com uma dedeira ou escova macia (com cerdas de silicone) com uma quantidade de pasta de dentes adequada.

Caso III

Uma senhora dirige-se à Farmácia S. José e pede Fosfomicina Monuril 3g, diz que tem infeções urinárias frequentemente e que se resolvem com recurso a esse medicamento. Precisa do medicamento porque naquela manhã sentiu ardor ao urinar.

(IF) Transmitiu-se à senhora que o medicamento solicitado é um antibiótico, que está reservado a situações mais agudas e como tal só poderia ser cedido com indicação médica.⁶

Seguidamente perguntou-se à senhora se além do desconforto na micção apresentava outros sintomas como sangue na urina, à qual a resposta dada foi negativa. Como a infeção estava numa fase inicial e poderia ser resolvida sem recurso a antibióticos, após assegurado que não haveria qualquer risco de alergia ou interação medicamentosa recomendou-se a toma de Spasmurin® que ajuda a prevenir distúrbios urinários recorrentes e promove algum alívio do desconforto provocado pela infeção.⁷

Spasmurin® tem na sua constituição uma grande quantidade de arando vermelho rico em proantocianidinas que impedem a adesão das bactérias às células uroepiteliais e consequentemente a colonização e crescimento bacteriano, levando à expulsão das bactérias através da urina. Além disso, inclui ainda extrato seco de uva ursina, cerejeira e barbas de milho.

Foi aconselhado a utente tomar um comprimido de 12 em 12 horas nos primeiros 5 dias, e depois até terminar fazer apenas um comprimido por dia.

Como medida não farmacológica, recomendou-se a ingestão de água para favorecer a eliminação bacteriana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (consultadas em anexos)

1. Resumo das Características do Medicamento - **Aspirina Microactive**® 500 mg comprimidos revestidos. [Acedido: 19 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55377&tipo_doc=rcm
2. Resumo das Características do Medicamento - **Ben-u-ron**® 1 g comprimidos. [Acedido: 19 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38279&tipo_doc=rcm
3. Folheto Informativo - **BUCAGEL**® 87 mg/g Gel bucal. [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1265&tipo_doc=fi
4. JABA RECORDATI - **AloBaby**®, 2016. [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/dispositivos-medicos/alobaby-primeiros-dentes>
5. Jaba Recordati - **Bi-Oral Suero**® **Frutas**, 2016. [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/probioticos/bi-oral-suero-frutas>
6. Resumo das Características do Medicamento - **Fosfomicina Monuril** 3g granulado para solução oral. [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5725&tipo_doc=rcm
7. Moreno - **Spasmurin**®, 2016. [Acedido: 20 de fevereiro 2018] Disponível na Internet: <https://www.moreno.pt/JSI7/index.php/en/32-products-en/food-supplements/223-spasmurin>

PARTE II

Relatório dY Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

.....Pfizer



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Especial
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GCMA	<i>Global Content Management & Approval System</i>
GDP	Boas Práticas de Distribuição
GMP	Boas Práticas de Produção
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PEH	<i>Pfizer Essential Health</i>
PIH	<i>Pfizer Innovative Health</i>
RAP	Revisão anual de preços
REP	Revisão excepcional de preços
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

INTRODUÇÃO

O estágio curricular é o primeiro contato dos alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) com o mercado de trabalho e permite-lhes obter uma visão geral, prática e consciencializada das diversas áreas que foram abordadas ao longo do curso.

Além do estágio em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece aos seus alunos a possibilidade de realizarem outro estágio numa área complementar da atividade farmacêutica.

No decorrer da minha formação académica, após a frequência de determinadas unidades curriculares, desenvolvi curiosidade e interesse pelas atividades desenvolvidas na indústria farmacêutica. De forma a poder aplicar, num contexto real, todos os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação e perceber se de facto essa é uma área com a qual me poderei identificar aceitei a oportunidade de estagiar na indústria.

O estágio decorreu entre o período de 02 de maio e 31 de julho de 2018 na *Pfizer*, situada no Lagoas Park, em Porto Salvo, no departamento de *marketing* da *Pfizer Essential Health* (PEH), sob orientação da Dra. Susana Madureira, *Retail Customer Marketing Lead*.

O presente relatório visa detalhar as atividades desenvolvidas ao longo do estágio na *Pfizer*, recorrendo para isso à realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que caracteriza os pontos internos (Forças e Fraquezas) e os pontos externos (Oportunidades e Ameaças) do estágio.

CONTEXTUALIZAÇÃO DA EMPRESA

A *Pfizer* é uma empresa farmacêutica que foi fundada em 1849, em Nova Iorque, pelos primos e imigrantes alemães, Charles Pfizer e William Erhardt.¹

Tal como a maioria das empresas farmacêuticas multinacionais, a *Pfizer* esteve desde sempre envolvida numa série de aquisições e fusões. Algumas aquisições a destacar são a da *Warner-Lambert*, em 2000; a da *Pharmacia*, em 2003; a da *Wyeth*, em 2009 e, mais recentemente, em 2015, a da *Hospira*.²

Em Portugal não existe uma unidade de pesquisa, desenvolvimento e/ou produção de produtos farmacêuticos. Atualmente, a nível da Europa, a produção é centralizada, realizando-se apenas em alguns países, como: Reino Unido, Bélgica e Itália. Após a produção, os produtos são enviados para um centro logístico da empresa, localizado na Bélgica e é, a partir deste local, que chegam aos diversos países, uma vez em cada país, os produtos são encaminhados para um operador logístico. Em Portugal, a filial não possui armazém próprio, pelo que os produtos farmacêuticos ficam num armazém contratado, o *IDLogistics*.

A Pfizer encontra-se organizada em *Pfizer Essential Health (PEH)* e *Pfizer Innovative Health (PIH)*. A PEH pertence a um *cluster* composto por diversos países: Portugal, Grécia, Áustria, Irlanda, Polónia, Suíça e Bélgica com uma organização matricial, onde todo o trabalho tem de ser reportado a nível interno e/ou para o *cluster*.

À PEH pertencem os produtos farmacêuticos mais antigos da empresa e à mais tempo no mercado, muitos dos quais já perderam a sua patente, à PIH, subdividida de acordo com áreas terapêuticas (produtos oncológicos, vacinas, inflamação & imunologia, *internal medicine*, doenças raras e *consumer healthcare*), pertencem os produtos mais recentes, muitos deles inovadores e ainda à pouco tempo no mercado.

Transversalmente a estes dois grandes departamentos, existem os chamados de *Enabling functions*, como por exemplo, Assuntos Regulamentares, Informação Médica, Demand & Logística, Qualidade, Farmacovigilância, *Compliance*, entre outros.

ANÁLISE SWOT

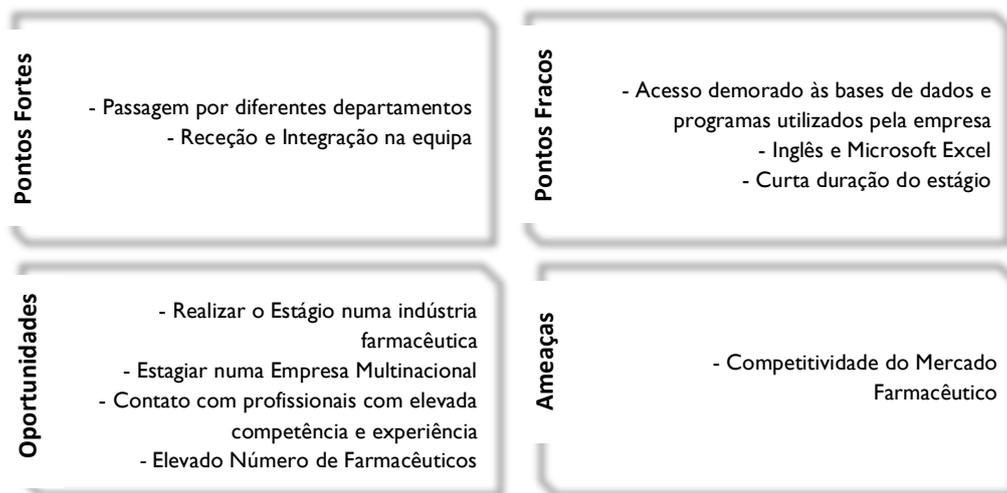


Figura 2. Overview da análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica.

1. (S)TRENGTHS - PONTOS FORTES

1.1 *Passagem por diferentes departamentos*

Sem dúvida, um dos pontos fortes deste estágio foi a oportunidade de contactar com diversos departamentos, onde os respetivos responsáveis me deram a conhecer as principais responsabilidades e o trabalho que é desenvolvido diariamente por cada departamento.

Tal fato, permitiu-me compreender, de uma forma geral, a estrutura e a organização da indústria farmacêutica.

Seguidamente, descrevo cada um dos diferentes departamentos que visitei durante o estágio e de que forma este contato foi importante.

PEH-marketing retail

Foi no departamento de *marketing retail* da PEH que desenvolvi a maior parte do trabalho durante o estágio. O objetivo do trabalho desenvolvido por este departamento relaciona-se com uma contínua promoção e, conseqüente, manutenção no mercado farmacêutico de alguns dos produtos mais antigos da empresa.

Nesta categoria de produtos apenas figuram medicamentos presentes há muito tempo no mercado e na vida dos profissionais de saúde e dos doentes. Com a existência de cada vez mais medicamentos genéricos, estes produtos têm de ser trabalhados exaustivamente de forma a manterem a sua quota no mercado farmacêutico.

A *Pfizer* possui um portal dedicado a profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos e técnicos de farmácia, o “*PfizerFarma+*”. Este portal apresenta um número considerável de conteúdos de formação complementar ao farmacêutico de forma prática (através de *webinars*, vídeos ou outros materiais) bem como dicas e ferramentas para otimizar a gestão da farmácia e para fidelizar os utentes. Uma das principais tarefas que realizei, durante o estágio curricular, foi a revisão e atualização de materiais do portal.

Particpei também no processo de criação, desenvolvimento e aprovação dos materiais promocionais para o portal e para os delegados de informação médica utilizarem, o que me permitiu adquirir novos conhecimentos e competências.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar o desenvolvimento de vários projetos, alguns dos quais pude participar. Destaco, a título de exemplo, o desenvolvimento e preparação de *webinars*, bem como nos processos de edição e aprovação necessários para poderem ser colocados *on demand* no portal; e a preparação do lançamento de um novo portal para médicos. Também pude assistir e participar em *briefings* a agências de criatividade nomeadamente para o desenvolvimento da “*Pfizer Community*” e na reunião de ciclo do departamento PEH que é uma reunião com toda a equipa, *marketing*, vendas e médica.

PEH-hospitalar

Durante o estágio tive também a oportunidade de conhecer o departamento responsável pelo *marketing* e vendas a nível hospitalar. Este departamento efetua a resposta a concursos públicos e está em constante interação com os hospitais e com o Estado.

Permitiu-me adquirir um conhecimento geral acerca da forma como a indústria procede para estabelecer a utilização dos seus medicamentos nos hospitais, mais concretamente pequenas moléculas, biossimilares e anti-infecciosos.

Departamento médico

Este departamento é constituído maioritariamente por médicos que detêm um elevado conhecimento clínico pelo que, todas as questões científicas devem ser colocadas e esclarecidas com este departamento.

O departamento médico desenvolve várias atividades científicas *unbranded* promovendo o contato com profissionais de saúde e associações de doentes.

Além disso, apoia inúmeras iniciativas, como por exemplo, programas educacionais, apoio a publicações de médicos, simpósios, sessões clínicas... Também é o responsável pela formação dos delegados de informação médica e aprovação científica de todos os materiais promocionais da área de *marketing* da empresa.

Demand & Logística

O *demand* preocupa-se essencialmente com a previsão e análise do *forecast* interagindo com outros departamentos e com a análise semanal do inventário através do contacto direto com as fábricas, com o objetivo de fazer abastecimentos suficientes, mas não em excesso, para o mercado.

Este departamento interage constantemente com o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), no que respeita à importação de psicotrópicos e pedidos de AUE (Autorização de Utilização Especial).

A logística tem um papel fundamental na estrutura da empresa em Portugal, uma vez que desempenha funções relacionadas com os produtos farmacêuticos da *Pfizer* desde que chegam ao território nacional até à sua distribuição a armazenistas e a hospitais, bem como a gestão de reclamações e devoluções.

Além disso, executa funções relacionadas com a própria estrutura interna, como o facto de ser responsável pelo aprovisionamento e gestão dos materiais promocionais.

Durante o meu estágio, pude compreender a importância do departamento no cumprimento de um dos objetivos comuns da empresa, a melhoria contínua.

Também me permitiu perceber como as funções do *demand & logística* são importantes para o bom funcionamento de toda a cadeia de abastecimento dos medicamentos, de forma a conseguir que o objetivo final seja cumprido e os produtos cheguem ao utente através de um *network* harmonizado.

Qualidade

Em Portugal não existem fábricas *Pfizer*, apenas uma contratada, a *Farmalabor*. Este departamento efetua essencialmente a análise da qualidade do mercado no nosso país, garantindo assim a qualidade, *compliance* e segurança de todos os produtos *Pfizer*.

Neste departamento assisti na prática aos procedimentos de libertação comercial para venda de um lote, gestão de reclamações e devoluções de produtos *Pfizer*.

Pude compreender quais são os requisitos a que o produto deve obedecer, para que se proceda à sua libertação comercial; quais são os procedimentos necessários a adotar após a receção de uma reclamação recebida seja de farmácias, hospitais, armazéns, utentes ou outros departamentos; e como se procede no caso de pedidos de devolução à *Pfizer*, desde a verificação de que todos requisitos necessários para a devolução à empresa são cumpridos até se poder voltar a incluir o produto no inventário e, conseqüentemente, torná-lo novamente disponível para venda.

Este departamento também se ocupa da supervisão da qualidade do armazenamento, investigações locais (erros de *artworks*, produtos contrafeitos, defeitos, desvios de temperatura no transporte) e supervisão da qualidade no re-embalamento e re-etiquetagem.

Interage, principalmente, com os departamentos de assuntos regulamentares, farmacovigilância e *demand & logística*. Está também em permanente contacto com o INFARMED de forma a existir uma permuta constante de informação acerca de recolhas, problemas de qualidade e segurança, inspeções de GMP (Boas Práticas de Produção) e GDP (Boas Práticas de Distribuição).

Neste departamento trabalham apenas farmacêuticos, parecendo-me uma potencial saída profissional para os recém-formados em farmácia.

Assuntos regulamentares

Este departamento ocupa-se do registo de medicamentos (utilizando um dos vários tipos de procedimentos de registo); de transferências de titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM); de alterações aos termos da AIM; da revogação de AIM; de renovações de AIM; e processos de arbitragem. Mostrando-se fundamental nos processos de desenvolvimento, registo e acesso dos medicamentos ao mercado. Também participa no processo de aprovação de alguns materiais educacionais e informativos dirigidos aos profissionais de saúde.

Interage com a restante organização da *Pfizer*, nomeadamente com o departamento de *demand & logística* e qualidade.

É constituído unicamente por farmacêuticos, sendo também uma potencial saída profissional para os alunos com o MICF.

Foi importante ter tido contato com o trabalho que é desenvolvido na área de assuntos regulamentares pois permitiu-me compreender as principais atividades realizadas pelo departamento, bem como obter uma visão geral das bases de dados utilizadas.

Informação médica

A informação médica, em Portugal, faz parte de um sistema global *Pfizer* constituído por mais de 150 países.

Este departamento opera em *First Line* e *Second Line*, permitindo que respostas às questões colocadas sejam rápidas e rigorosas. Os profissionais que trabalham em *First line* recebem as questões dos profissionais de saúde, doentes ou colegas *Pfizer*, seguidamente analisam o sistema global *Pfizer* e verificam se existe alguma resposta (carta) para aquela questão. Se não existir, a pergunta é encaminhada para os colegas da *Second Line*, que são especialistas numa determinada área terapêutica e em determinados medicamentos.

Este sistema é reativo, ou seja, responde apenas às questões colocadas, sem fins promocionais.³

Após a passagem por este departamento, compreendi qual é o trabalho desenvolvido por estes profissionais, que na maioria são farmacêuticos, e a importância da sua existência pois permite à empresa prestar um serviço diferenciado, acompanhando os seus doentes e os profissionais de saúde.

Market Access & Pricing

O departamento que é responsável pelo acesso ao mercado de novos medicamentos ou quando existe alguma alteração às condições da AIM de medicamentos já comercializados, por exemplo uma nova indicação, é o *market access & pricing*.

Este efetua o pedido de comparticipação e financiamento dos medicamentos ao Estado onde é exigida uma avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica detalhada de forma a garantir racionalidade na comparticipação e aquisição das tecnologias de saúde. Esta decisão baseia-se não só nos critérios de qualidade, segurança e eficácia exigidos a todos os

medicamentos, mas também em critérios de eficiência e efetividade de forma a otimizar a utilização dos recursos disponíveis.

Participa também no processo de regulamentação do preço dos medicamentos, como por exemplo, na definição de preços de medicamentos em mercado ambulatorio e hospitalar, alteração e revogação de preços de medicamentos, revisão anual de preços (RAP) e revisão excepcional de preços (REP).

O contato com este departamento permitiu-me perceber que o acesso ao mercado, o pedido de financiamento e a comparticipação de medicamentos bem como a regulamentação de preços dos medicamentos é um processo muito complexo e moroso.

Esta é uma possível saída profissional do nosso curso, uma vez que neste departamento da *Pfizer* o trabalho é desenvolvido principalmente por farmacêuticos.

Farmacovigilância

Por último, a passagem pelo departamento de farmacovigilância foi importante para perceber a sua organização e a interligação com os restantes departamentos da *Pfizer* Portugal e da *Pfizer* Internacional, bem como conhecer a legislação de farmacovigilância em vigor.

Na *Pfizer* a vigilância e manutenção de dados de segurança para todos os seus produtos é de extrema importância para que os tratamentos sejam cada vez mais efetivos e seguros, melhorando significativamente a qualidade de vida do doente. Esta empresa realça a responsabilidade de todas as pessoas em reportar todos os acontecimentos adversos que tca Ya conhecimento.

Pude observar, na prática, quais são os diferentes tipos de notificações (espontâneas, de revisão de literatura e solicitados) e quais as informações necessárias e importantes na submissão de um acontecimento adverso.

Também tive a oportunidade de conhecer os programas informáticos utilizados pela empresa na submissão de acontecimentos adversos e nas pesquisas bibliográficas necessárias à revisão da literatura médica nacional.

1.2 Receção e Integração na equipa

De facto, um dos pontos fortes mais evidentes destes três meses de aprendizagem, foi a forma como fui recebida e integrada na equipa de *marketing retail* da PEH.

Quando cheguei à *Pfizer*, fui apresentada a todos os colaboradores da equipa que se mostraram disponíveis para me apoiar de forma a facilitar a minha integração na empresa.

Neste departamento, a equipa contextualizou-me com os vários projetos que estavam a decorrer na área do *marketing de retail*, dirigidos aos médicos e/ou farmacêuticos.

Estive também presente em várias reuniões, desde reuniões semanais da equipa na área do *marketing retail* a *briefings* a agências de criatividade para o desenvolvimento de novos projetos.

2. (W)EAKNESSES - PONTOS FRACOS

2.1 Acesso demorado às bases de dados e programas utilizados pela empresa

A *compliance* está sempre presente em todo o trabalho desenvolvido pelos colaboradores da *Pfizer*, que segue padrões exigentes de ética e honestidade.

O programa de *compliance* da *Pfizer* cria uma cultura de responsabilidade para que todos os seus colaboradores se comportem em conformidade com a política da empresa.

Assim, antes de ter acesso às bases de dados e poder desenvolver qualquer tipo de trabalho, realizei vários programas de treino e de *compliance* da empresa.⁴

Para estar envolvida nos trabalhos de criação, desenvolvimento e aprovação dos materiais promocionais, foi necessário realizar formações não só *online*, como presenciais sobre o funcionamento do programa global de gestão e aprovação de conteúdos da *Pfizer*, o Global Content Management & Approval System (GCMA).⁵

Concluindo, para manter os elevados padrões de qualidade da *Pfizer*, existem processos e metodologias bem definidas para cada ação necessária.

Apesar de considerar que é necessário existir uma formação adequada antes do acesso às bases de dados e aos programas utilizados pela empresa, o tempo dispensado na formação torna-se excessivo dada a curta duração do estágio.

2.2 Inglês e Microsoft Excel

A *Pfizer* é uma indústria multinacional presente em muitos países. Existem determinadas tarefas que são realizadas em conjunto com outros países, o que exige um contacto permanente com pessoas de várias nacionalidades.

Antes do início do estágio, já estava consciencializada para a importância do domínio da língua inglesa na indústria farmacêutica, no entanto, apesar do meu domínio do inglês ser razoável e de conseguir compreender todas as informações que me queriam transmitir, apercebi-me da necessidade de falar inglês fluentemente bem como possuir um certificado de competência linguística.

Ao longo do estágio, apercebi-me também que o *Microsoft Excel* é uma ferramenta muito utilizada na realização da maioria das tarefas e em vários departamentos. Também me foi solicitado desenvolver determinados trabalhos utilizando esta ferramenta, o que inicialmente dificultou o meu desempenho, visto que apenas dominava as suas funcionalidades básicas.

Assim, o estágio permitiu-me identificar competências que devo desenvolver e/ou melhorar de forma a tornar-me profissionalmente mais competitiva.

2.3 Curta duração do Estágio

Apesar de não deixar de ser uma oportunidade para os alunos da FFUC realizarem um estágio curricular na indústria farmacêutica, um estágio de apenas três meses acaba por se tornar de certa forma restritivo, na medida em que o tempo disponível para se desenvolverem determinadas competências necessárias ao envolvimento em tarefas mais complexas é limitado. Também não é possível participar em tarefas mais demoradas, que exigem um trabalho contínuo durante um longo período de tempo.

Durante o estágio tentei adquirir o máximo de conhecimentos possíveis sobre as diversas áreas com que contactei. Contudo, considero que a sua curta duração, limita de certa forma, o potencial que o estágio possui para desenvolvermos novos conhecimentos e competências.

3. (O)PPORTUNITIES - OPORTUNIDADES

3.1 Realizar o Estágio numa Indústria Farmacêutica

A FFUC fornece aos seus alunos a possibilidade única de, além do estágio curricular em farmácia comunitária, realizarem um estágio adicional, em outra área relacionada com o medicamento, como na indústria farmacêutica. Este estágio permite que exista um primeiro contato, durante três meses, com outra realidade, mostrando-se um ponto essencial na diferenciação dos alunos desta faculdade e uma mais-valia na sua formação.

Apesar de ter realizado outros estágios durante o meu percurso académico, o estágio na *Pfizer* foi o primeiro em contexto empresarial e numa indústria farmacêutica.

Este estágio permitiu-me perceber a organização e funcionamento geral da indústria farmacêutica, quais os departamentos que existem e as suas principais funções. Além disso compreendi quais são as potenciais saídas profissionais para o farmacêutico neste setor, o que será, sem dúvida, muito importante no momento de ingressar no mercado de trabalho.

3.2 Estagiar numa Empresa Multinacional

A oportunidade de estar numa empresa multinacional, além do maior reconhecimento, permite perceber qual é a organização de uma empresa de grandes dimensões, bem como a sua projeção no mercado.

Uma das principais vantagens de trabalhar numa multinacional é contactar com pessoas de várias culturas e com as mais diversas formações.

Uma empresa multinacional de grandes dimensões como a *Pfizer*, muitas vezes, também possibilita a progressão de carreira dos seus colaboradores, que demonstram possuir qualidade para desempenharem novas funções com mais responsabilidades.

As condições de trabalho oferecidas a todos os colaboradores nesta empresa de grandes dimensões distinguem-se positivamente. A *Pfizer* oferece a todos os funcionários cursos e treinos de modo a promover uma aprendizagem e melhoria contínua, permitindo a atualização dos seus conhecimentos e enriquecimento profissional. Esta empresa também tem em conta, o bem-estar dos seus colaboradores, desenvolvendo programas de saúde, por exemplo, a prática de atividade física de forma a aumentar a qualidade de vida e reduzir o stress da equipa.

3.3 *Contacto com profissionais com elevada competência e experiência*

A equipa da Pfizer destaca-se pela sua elevada competência, sendo constituída por pessoas especializadas e muito experientes.

Além de farmacêuticos, na *Pfizer* trabalham profissionais com uma formação académica muito distinta (*marketing*, economia, gestão, química e bioquímica, entre outras) oferecendo à empresa ideias e perspetivas diferentes que conjugadas contribuem para o seu sucesso.

A possibilidade de estar em contacto com estes profissionais tornou este estágio uma oportunidade única e muito enriquecedora. Estes três meses, além de me terem permitido a aquisição de novos conhecimentos com todos os profissionais com que contactei, foram muito importantes para desenvolver as minhas capacidades de comunicação e interação em equipa.

3.4 *Elevado número de Farmacêuticos*

Na indústria farmacêutica e, em especial, na *Pfizer* trabalha um número considerável de farmacêuticos que se encontram distribuídos por diversos departamentos da empresa, entre os quais, qualidade, assuntos regulamentares, informação médica, farmacovigilância, *market access & pricing*, *compliance* e *marketing*.

O plano de estudos multidisciplinar do MICF, leva a que os seus alunos possam candidatar-se a vagas muito diversas e a desempenhar funções muito diferentes no mercado de trabalho.

Apesar da competitividade que existe na indústria farmacêutica, o elevado número de farmacêuticos presentes neste setor demonstra a qualidade da sua formação académica e a sua competência.

4. (T) *HREATS - AMEAÇAS*

4.1 *Competitividade do Mercado Farmacêutico*

A indústria farmacêutica constitui um mercado em constante evolução, mudança e inovação, conseqüentemente, as empresas necessitam de estar continuamente em melhoria de forma a tornarem-se competitivas. Devido a estas razões, mas também porque as vagas

na indústria são limitadas e a concorrência com outros profissionais é cada vez maior, assiste-se a uma grande competitividade neste mercado de trabalho.

Os profissionais que integram e os que pretendem integrar a indústria farmacêutica, são cada vez mais qualificados, diferenciados, competentes e com capacidade de mudança e superação, de forma a conseguirem acompanhar o ritmo alucinante que lhes é imposto nomeadamente, na adaptação necessária ao aumento constante das exigências neste mercado.

Assim, considero que a FFUC deve continuar a trabalhar e apostar naquele que tem sido o seu caminho, fornecendo aos seus alunos uma formação completa e consistente, direcionada para outras saídas profissionais, além da farmácia comunitária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além de toda a formação que recebemos durante os cinco anos do curso, a realização do estágio curricular onde podemos aplicar na prática os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, é essencial e representa, sem dúvida, uma mais-valia no futuro profissional.

Efetivamente, os três meses de estágio curricular passados na *Pfizer* assumiram uma grande importância que, em muito se deve à minha orientadora, Dra. Susana Madureira e à restante equipa de *marketing retail* da PEH, Dra. Inês Saraiva e Dra. Célia Negrão, com quem partilhei grande parte desta experiência, mas também a todos os outros colaboradores da empresa, a quem devo um agradecimento muito especial.

Este estágio permitiu-me perceber o funcionamento geral da indústria farmacêutica e qual o papel do farmacêutico em diferentes departamentos. Foi igualmente importante para complementar o conhecimento adquirido ao longo do curso e perceber que conhecimentos e competências devo criar e/ou melhorar para que no futuro possa ingressar na indústria farmacêutica.

Julgo que deste estágio, para além dos conhecimentos e competências adquiridas, retirei ainda ferramentas de organização individual e de gestão de trabalho em equipa.

Terminei assim, o meu estágio curricular com a certeza de que, nas suas mais diversas vertentes, a profissão farmacêutica está sempre presente e tem um lugar de destaque no que ao medicamento concerne.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Our Journey | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. [Acedido: 24 de maio 2018] Disponível na Internet: <https://www.pfizer.com/people/history>
2. Company history | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. [Acedido: 30 de maio 2018] Disponível na Internet: <https://www.pfizer.com/about/history/all>
3. Pfizer Medical Information | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. [Acedido: 02 de junho 2018] Disponível na Internet: <https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>
4. Corporate Compliance | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. [Acedido: 14 de julho 2018] Disponível na Internet: <https://www.pfizer.com/purpose/transparency/corporate-compliance>
5. Sales and Marketing Compliance | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. [Acedido: 14 de julho 2018] Disponível na Internet: <https://www.pfizer.com/purpose/transparency/ethical-sales-and-marketing>

PARTE III

Monografía

“Nanoteranóstica e Medicina Personalizada”



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AuNPs	Nanopartículas de Ouro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CMC	Concentração Micelar Crítica
CTAB	Brometo de Cetrimónio
EPR	Permeabilidade e Retenção Aumentadas
GLUT	Transportador da Glucose
IONPs	Nanopartículas de Óxido de Ferro
MDRP	Proteína Associada à Resistência Múltipla de Fármacos
MNPs	Nanopartículas Magnéticas
NIR	Infravermelho Próximo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDT	Terapia Fotodinâmica
PEG	Polietilenoglicol
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PGA	Poli (ácido glicólico)
PLA	Poli (ácido láctico)
PLGA	Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)
QDs	Pontos Quânticos
RM	Ressonância Magnética
SPECT	Tomografia Computorizada de Emissão de Fóton Único
TC	Tomografia Computorizada
TEOS	Ortossilicato de Tetraetilo
TfR	Transportador da Transferrina
TNPs	Nanopartículas Teranósticas
US	Ultrassonografia

RESUMO

“O fármaco certo, para o doente certo, no momento certo e na dose certa”, é um conceito-chave da medicina personalizada.

Devido às limitações das estratégias convencionais de diagnóstico e tratamento surgiu recentemente o termo “medicina personalizada” com o objetivo de otimizar o tratamento, específico para cada doente, considerando a variabilidade interindividual na resposta à terapêutica para atingir a máxima eficácia com um elevado perfil de segurança.

A teranóstica, que combina o diagnóstico e terapêutica num único sistema, pode contribuir significativamente para o desenvolvimento da medicina personalizada.

Um dos possíveis agentes de teranóstico são as nanopartículas que, devido à sua elevada capacidade de carga, podem combinar funções de diagnóstico e terapêutica num único sistema.

Nanopartículas poliméricas, dendrímeros, lipossomas, micelas poliméricas, nanopartículas de sílica, nanopartículas de óxido de ferro, nanopartículas de ouro e pontos quânticos têm sido investigados e são possíveis “nanoplataformas” para o desenvolvimento de nanopartículas teranósticas.

A aplicação da nanoteranóstica na clínica permite a deteção precoce, o tratamento de doenças, bem como a monitorização da resposta ao tratamento, desempenhando assim um papel importante na medicina personalizada.

Nesta monografia serão descritos os avanços recentes na tecnologia de imagem molecular e nanopartículas teranósticas, referindo as vantagens e desvantagens de cada modalidade de imagem, bem como das nanopartículas utilizadas na teranóstica. Por fim, será abordada a aplicação de nanopartículas teranósticas no diagnóstico precoce e terapia do glioblastoma.

Palavras chave: Medicina personalizada, teranóstica, nanotecnologia, glioblastoma, imagem molecular, cancro, nanossistemas para administração de fármacos.

ABSTRACT

“Right drug, right patient, right moment, right space, and right dose” is a key concept of the current personalized medicine.

Due to the limitations of the standard diagnostic and therapeutic strategies, the term “personalized medicine” has recently emerged as a promising way to optimize treatment for each patient, considering the interindividual variability in the therapeutic response to achieve maximal efficacy along with a high safety profile.

Theranostics, the integration of therapeutic and diagnostic capability in a single system, may significantly contribute to the ever-growing field of personalized medicine.

Nanoparticles are one of the possible agents of theranostics that, due to their high loading capacity, are able to combine target therapeutic and diagnostic functions into a single system.

Polymers, dendrimers, liposomes, polymeric micelles, silica nanoparticles, iron oxide nanoparticles, gold nanoparticles and quantum dots, have been previously investigated and are candidate nanoplatforms for building up nanoparticle-based theranostics.

The clinical application of nanotheranostics will enable earlier detection, treatment of diseases and monitoring of therapeutic response, which is expected to play a significant role in the era of personalized medicine.

In this monograph, the recent advances in molecular imaging technologies and theranostic nanoparticles will be described, exhibiting the advantages and drawbacks of each imaging modality and nanoparticles used in theranostics. Finally, the use of theranostic nanomedicines for early diagnosis and therapy of glioblastoma will be addressed.

Keywords: Personalized medicine, theranostics, nanotechnology, glioblastoma, molecular imaging, cancer, nanosystems for drug delivery.

INTRODUÇÃO

O paradigma do tratamento da doença tem sofrido modificações, a medicina tem evoluído de uma abordagem terapêutica única para uma terapêutica personalizada.¹ O conceito de medicina personalizada tem em conta as características individuais de cada doente com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos, ou seja, maximizar a eficácia terapêutica e, simultaneamente, reduzir os efeitos adversos ao tratamento.²

As estratégias de diagnóstico e tratamento de doenças severas como o cancro, doenças neurológicas e cardiovasculares necessitam de ser melhoradas com o objetivo de obter um diagnóstico precoce e um tratamento mais eficaz. A resposta ao tratamento destas doenças é muito heterogénea, mostrando ser apenas eficaz num número limitado de pessoas e em algumas fases de desenvolvimento da doença.^{3,4} Como tentativa de resolução deste problema, surge o termo “teranóstica”. Este termo foi criado para definir o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica mais específica e individualizada e combina a capacidade de diagnóstico e tratamento numa única estrutura.⁵

Existem diferentes agentes de teranóstico baseados em pequenas moléculas, células de mamíferos obtidas por engenharia e nanopartículas.⁶

A nanotecnologia, em particular, pode ser aplicada favoravelmente à teranóstica com a utilização de nanopartículas teranósticas (TNPs), “multifuncionais” (com tamanho compreendido entre 1 e 100 nm) que combinam funções de diagnóstico e terapêutica dirigida na mesma entidade. (Fig.1)

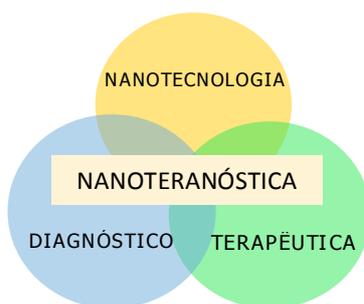


Figura 1. Esquema que ilustra o conceito de teranóstica como a combinação de funções terapêuticas e de diagnóstico na nanotecnologia.

As TNPs são capazes de detetar a presença de determinados biomarcadores e, assim, exercer uma ação terapêutica específica, ou seja, existe um controlo espaçotemporal em que os fármacos só são libertados onde e quando o sistema de teranóstico deteta a presença da doença possibilitando, simultaneamente, a monitorização da eficácia do tratamento.⁷

De forma a alcançar esta multifuncionalidade, as TNPs são constituídas tipicamente por quatro elementos: componentes da nanopartícula, agentes de contraste ou sondas moleculares específicas, ligandos para o alvo terapêutico e o fármaco (Fig.2).

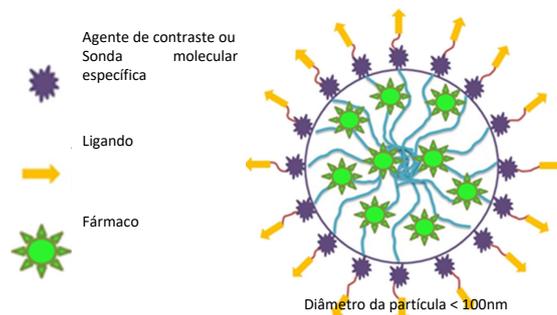


Figura 2. Representação esquemática de uma nanopartícula teranóstica. Contém num único nanossistema um agente de contraste ou sonda molecular específica, ligandos para o alvo terapêutico e o fármaco. (Adaptado de)⁸

I. NANOPARTÍCULAS EM MEDICINA PERSONALIZADA

Ao longo deste capítulo serão apresentadas noções gerais sobre nanopartículas, nomeadamente as características relevantes na sua seleção e que tornam possível a sua aplicação em medicina personalizada, as respetivas vantagens, a composição das diferentes nanopartículas e por fim as estratégias de vetorização utilizadas no seu direcionamento para o local de interesse.

I.1. Nanopartículas como transportadores de fármacos e agentes de diagnóstico

A nanotecnologia tem vindo a desenvolver-se, permitindo ultrapassar algumas das limitações associadas às formas farmacêuticas tradicionais.

Os perfis farmacocinéticos desfavoráveis, devido a uma rápida *clearance*, que consequentemente requerem repetidas administrações em altas doses de fármaco podem levar à falta de eficácia ou toxicidade se o intervalo posológico não for devidamente ajustado. As nanopartículas proporcionam uma libertação controlada de baixas doses de fármaco, permitindo assim um aumento da eficácia terapêutica e diminuição da toxicidade.⁹

O problema do “*burst release*” que ocorre após a administração do medicamento e pode levar a danos nos tecidos envolventes ou a uma rápida degradação *in vivo* do fármaco é também ultrapassado através da modificação da libertação do fármaco (retardada, prolongada ou sequencial).

A baixa solubilidade é uma das principais limitações na administração de fármacos. A utilização de nanopartículas pode proporcionar um ambiente hidrofóbico ou hidrofílico favorável à solubilização do agente terapêutico.¹⁰

Uma outra característica promissora das nanopartículas é a elevada razão entre a área de superfície e o seu volume, que é responsável pela elevada capacidade de carga de agentes de contraste ou sondas moleculares específicas, fármacos e moléculas à sua superfície.¹¹

Além disso, é possível exercer um controlo do local de libertação do fármaco pela modificação da superfície da nanopartícula com ligandos que permitam direcionar o fármaco para o seu local de ação, reduzindo a toxicidade sistémica e levando à distribuição do fármaco principalmente para o local de interesse.¹²

Conclui-se assim que a utilização de nanopartículas como veículos para o transporte de fármacos e agentes de diagnóstico proporciona muitas vantagens mostrando um enorme potencial de aplicação futura na teranóstica.

1.2. Características das nanopartículas

As propriedades físico-químicas das nanopartículas utilizadas na teranóstica são determinantes para o sucesso da terapêutica. Os fatores que determinam o sucesso de um sistema de teranóstico são o tamanho, a forma, a carga, o carácter hidrofóbico/hidrofílico e a química de superfície (Tabela I).^{13,14}

O tamanho e a forma das nanopartículas estão relacionados com a taxa de internalização celular destas, visto que o tamanho é determinante na passagem das diferentes barreiras no organismo e a forma desempenha um papel crítico na interação que ocorre entre as nanopartículas e as células para que posteriormente sejam internalizadas.^{15,16}

A carga de superfície das nanopartículas vai determinar se estas se ligam ou não ao alvo de interesse e/ou estabelecem ligações não-específicas enquanto permanecem em circulação. As nanopartículas catiónicas interagem com proteínas carregadas negativamente e fosfolípidos. Por isso, ligam-se mais facilmente que as nanopartículas aniónicas à membrana celular e são absorvidas. Por sua vez, o aumento da densidade de carga e o seu carácter hidrofóbico também afetam o nível de penetração e a permeabilidade da membrana. Assim, as nanopartículas aniónicas têm demonstrado ter uma melhor absorção em relação às neutras, devido a interações fortes e inespecíficas que estabelecem com a membrana plasmática. No entanto, ainda existe bastante discussão relativamente ao efeito da carga na internalização celular.¹⁷

As nanopartículas hidrofóbicas apresentam tempos de semivida mais curtos do que as hidrofílicas. As primeiras ligam-se facilmente à superfície celular e são internalizadas e, além disso, sofrem frequentemente adsorção de proteínas à sua superfície, contrariamente às nanopartículas hidrofílicas.

As nanopartículas são muitas vezes PEGuiladas, que é o processo de revestimento da superfície das partículas com polietilenoglicol (PEG), que é um polímero altamente hidrofílico, com o intuito de aumentar ao tempo de circulação *in vivo* das nanopartículas e, conseqüentemente, o tempo de semivida.¹⁸

Existem diferentes tipos de nanopartículas que podem ser utilizadas na teranóstica (Fig.3).

Tabela I. Resumo das características que as nanopartículas devem reunir para administração sistémica. (Adaptado de)¹⁹

Caraterísticas	Estratégias	Exemplos
Tamanho de partícula ≤ 100 nm; Reduzido índice de polidispersão (idealmente <0.1)	-Desenvolvimento de nanopartículas homogéneas	
Biodegradáveis/ Biocompatíveis/Não tóxicas	-Escolha de materiais adequados para aplicação parenteral (conhecidos como GRAS)	-Gorduras (ceras, óleos), proteínas, polissacarídeos (gelatina, alginato, quitosano, agarose) e polímeros sintéticos biodegradáveis (PLA, PLGA)
Evitar opsonização pelas proteínas plasmáticas	-Adsorção ou ligação covalente de cadeias de PEG à superfície das nanopartículas torna-as “furtivas” à resposta do SI, evitando a opsonização	
Reduzida clearance pelo RES		-Adição de PEG ou copolímeros em bloco (para aumentar a hidrofília da superfície das nanopartículas)
Elevado tempo de circulação no plasma	-Preparação de nanopartículas de superfície neutra e estericamente estabilizada	-Peguilação ou adição de espécies tioladas ao quitosano (prolonga o tempo de circulação no plasma) -Modulação do tamanho e carga das partículas (geralmente, as partículas maiores são eliminadas mais rapidamente)
Não-imunogénicas		-Revestimento da superfície de nanopartículas com PEG ou outros polímeros hidrofílicos, pode ajudar a evitar o reconhecimento pelo SI -Diferentes propriedades das nanopartículas, como o tamanho, carga e carácter hidrofóbico/hidrofílico, podem influenciar a resposta do SI
Proteger o fármaco da degradação enzimática e química	-Incorporação de compostos terapêuticos sensíveis à temperatura e ao pH no núcleo da nanopartícula, evitando as condições fisiológicas adversas. -Esta estratégia também protege os compostos da degradação enzimática.	
Perfil de libertação controlada	-Modulação da composição de nanopartículas	- Utilização de diferentes lípidos e polímeros, consoante o tipo de nanossistema.

Abreviaturas: **GRAS**- geralmente reconhecido como seguro; **RES**- sistema reticuloendotelial; **PLA**- poli (ácido láctico); **PLGA**- poli (ácido láctico-co-ácido glicólico); **PEG**- polietilenoglicol; **SI**- sistema imunitário

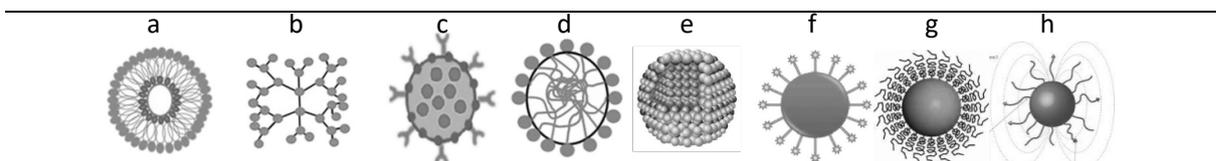


Figura 3. Representação estrutural das nanopartículas utilizadas em teranóstica. a) lipossoma, b) dendrímero, c) nanopartícula polimérica, d) micela, e) ponto quântico, f) nanopartícula de sílica, g) nanopartícula de ouro, h) nanopartícula magnética.

1.3. Vetorização de nanopartículas

As nanopartículas oferecem inúmeras vantagens, sendo assim consideradas sistemas de interesse no desenvolvimento de agentes de teranóstica.

Têm a capacidade de se acumular no local de interesse por vetorização passiva. No caso da existência de tumores, as nanopartículas atravessam facilmente os vasos sanguíneos, atingindo os tecidos alvo devido à vascularização e dilatação irregular no local comparativamente aos vasos sanguíneos de um tecido saudável, o que conduz ao aumento dos poros endoteliais e leva à existência de descontinuidades (“fenestrações”). Além disso, são capazes de se manter nos tecidos alvo devido à drenagem linfática reduzida que tem como consequência a redução da sua *clearance*. Este fenómeno de acumulação seletiva de nanopartículas nos tecidos alvo, como ocorre por exemplo no cancro, é denominado efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (EPR). Este efeito permite assim a aplicação das nanopartículas no diagnóstico e terapêutica direcionada.²⁰

No entanto, a vetorização passiva retira apenas partido das características físico-químicas do vetor (reduzido tamanho) que, em alguns casos, pode não permitir que uma quantidade suficiente de fármaco atinga as células alvo, pois o efeito de EPR está dependente de inúmeras variáveis associadas à patologia. Por esta razão, a vetorização passiva é frequentemente associada à vetorização ativa, através da modificação da superfície do vetor.²¹

A vetorização ativa consiste em colocar à superfície das nanopartículas determinadas moléculas (ligandos) reconhecidas por recetores ou antigénios específicos da membrana das células alvo que são sobreexpressos numa determinada patologia. Os ligandos utilizados na vetorização ativa podem incluir anticorpos, fragmentos peptídicos e oligonucleotídeos, entre outros.²²

A utilização de fragmentos peptídicos possui vantagens em relação à utilização de anticorpos. Os primeiros são mais pequenos e menos imunogénicos, para além de possuírem maior estabilidade e o seu fabrico ser mais simples. No entanto, têm menor afinidade para as células alvo em relação aos anticorpos. Porém, esta questão pode ser

ultrapassada através da utilização de um elevado número de fragmentos peptídicos à superfície das nanopartículas.²³

Assim, com recurso à vetorização de nanopartículas, é possível melhorar a eficácia terapêutica e reduzir a toxicidade e efeitos adversos associados ao tratamento, através de uma abordagem terapêutica mais seletiva (Fig. 4).²⁴

Na área da oncologia, de forma a superar algumas das limitações da quimioterapia convencional, surgem novas estratégias que recorrem à vetorização de nanopartículas. A nanomedicina direcionada permite que exista uma maior seletividade, um diagnóstico precoce e mais preciso, um tratamento individualizado e também ultrapassar o problema da resistência aos medicamentos. Existem nanopartículas desenvolvidas utilizando estratégias de vetorização passiva e ativa para aumentar a internalização de fármacos antitumorais e a sua acumulação intracelular de uma forma seletiva, o que facilita o diagnóstico e permite a personalização do tratamento.²⁵

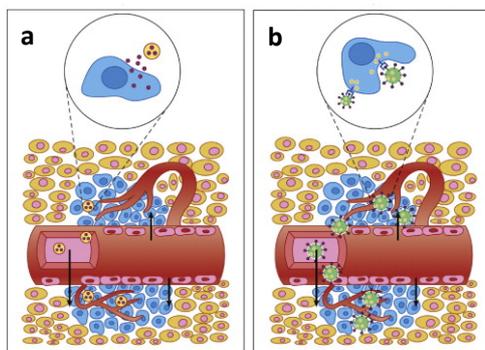


Figura 4. Ilustração da a) vetorização passiva e b) vetorização ativa.²⁶

I.4. Nanopartículas utilizadas na teranóstica

Investigações em nanotecnologia levaram ao desenvolvimento de nanopartículas multifuncionais que permitem o transporte, num único sistema, de agentes de diagnóstico e terapêuticos.

As nanopartículas utilizadas em teranóstica apresentam diversas composições, incluindo nanopartículas orgânicas e inorgânicas. Proteínas, polímeros, lípidos, ouro e óxidos de ferro são materiais comuns utilizados na formulação de nanopartículas.

As nanopartículas teranósticas devem apresentar, de uma forma geral, um tamanho homogêneo inferior a 100 nm e adequada estabilidade *in vivo*. Além disso, devem possuir capacidade de funcionalização com agentes de imagem, terapêuticos e elementos de direcionamento, mantendo as suas propriedades após a adição destes componentes.

Têm sido desenvolvidos diversos nanossistemas na área da teranóstica. Nesta secção serão especificamente abordadas as nanopartículas poliméricas, os dendrímeros, os

lipossomas, as micelas poliméricas, as nanopartículas de sílica, as nanopartículas magnéticas (óxido de ferro), as nanopartículas de ouro e os pontos quânticos, referindo para cada nanossistema as características que possuem, bem como as vantagens e desvantagens da sua aplicação na coadministração de agentes de imagem e fármacos (Tabela 2).

Tabela 2. Vantagens e desvantagens da utilização dos diferentes nanossistemas usados na teranóstica.

Nanossistema	Vantagens	Desvantagens
<i>Nanopartículas poliméricas</i> ^{27,28}	-Versatilidade em termos de composição química -Acumulação eficiente do fármaco no local de ação -Libertação prolongada e sustentada do fármaco(semanas)	
<i>Dendrímeros</i> ²⁹	-Tamanho controlável (2,5-8 nm) -Morfologia controlável (planar a esférica) -Fácil funcionalização	-Toxicidade (devido à carga positiva)
<i>Lipossomas</i> ^{27,28,29}	-Biocompatibilidade -Biodegradabilidade -Proteção dos fármacos e agentes de imagem do ambiente exterior -Capacidade de transportar fármacos e agentes de imagem hidrofílicos e/ou hidrofóbicos devido à sua natureza anfifílica	-Potencial oxidação e consequente indução de toxicidade celular -Rápida <i>clearance</i> dos nanotransportadores pelo MPS <i>in vivo</i> -Pureza dos fosfolípidos variável -Custos elevados de produção -Necessárias modificações da sua superfície para “escaparem” à ação do SI
<i>Micelas poliméricas</i> ²⁹	-Fácil preparação -Tamanho reduzido que permite a vetorização passiva	-Baixa capacidade de carga -Baixa estabilidade <i>in vivo</i>
<i>Nanopartículas de sílica</i>	-Elevada área de superfície -Estabilidade -Biocompatibilidade -Controlo da porosidade -Reatividade de superfície e fácil funcionalização	-Toxicidade <i>in vivo</i>
<i>Nanopartículas magnéticas (óxido de ferro)</i> ^{28,30}	-Elevada área de superfície -Possibilidade de vetorização por aplicação de um campo magnético externo -Propriedades magnéticas intrínsecas	-Toxicidade
<i>Nanopartículas de ouro</i> ^{27,30}	-Capacidade de dispersar e absorver luz com picos de excitação forte no visível e NIR (comprimento de onda depende do tamanho da partícula) -Elevado contraste -Fotodegradação inexistente	-Sinal ótico fraco -Baixa eficácia de vetorização -Toxicidade a longo prazo
<i>Pontos quânticos</i> ^{27,28,30}	-Múltiplos alvos moleculares (simultaneamente) -Elevada eficiência de fluorescência e fotoestabilidade com espectros de emissão na região do visível e NIR (400-2000 nm) -Emissão de comprimento de onda estreito (propriedades de emissão/absorção dependentes do tamanho da NP)	-Toxicidade (especialmente quando o núcleo contém metais pesados)

Abreviaturas: **MPS**- sistema mononuclear fagocitário; **SI**- sistema imunitário; **IONPs**- nanopartículas de óxido de ferro; **NIR**-infravermelho próximo; **NP**- nanopartícula

1.4.1. Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são partículas que apresentam diâmetro inferior a 1 μm , preparadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos.³¹ Incluem as nanocápsulas e as nanoesferas que diferem entre si na composição e organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por uma parede polimérica que rodeia um núcleo oleoso. O fármaco está normalmente dissolvido neste núcleo, mas também pode encontrar-se adsorvido à parede polimérica na superfície da nanocápsula. Por outro lado, as nanoesferas são formadas por uma matriz polimérica e o fármaco pode estar retido ou adsorvido na matriz (Fig. 5).³²

A pureza dos polímeros naturais (proteínas ou polissacarídeos) é variável, uma vez que a sua estrutura não é totalmente conhecida e o seu comportamento é imprevisível, o que pode prejudicar a vetorização de fármacos. Como tal, os polímeros naturais não são os mais utilizados e recorre-se alternativamente aos polímeros sintéticos. Os polímeros mais utilizados são o poli (ácido lático) (PLA), o poli (ácido glicólico) (PGA) e os seus copolímeros, o poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) e o quitosano.^{33,34}

As nanopartículas poliméricas em geral possuem inúmeras vantagens, incluindo a sua biocompatibilidade e a possibilidade de controlar a sua velocidade de degradação e, consequentemente, a velocidade de libertação do fármaco.

A versatilidade da sua estrutura e o potencial de modificação da sua superfície permitem direcionar o agente terapêutico e/ou de diagnóstico para locais específicos, aumentando a sensibilidade e especificidade do diagnóstico e eficácia do tratamento.³⁵

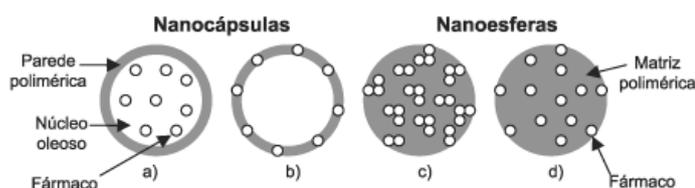


Figura 5. Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido na parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas. (Adaptado de)³⁶

1.4.2. Dendrímeros

Os dendrímeros são nanoestruturas sintéticas hiperramificadas, compostos por uma molécula central que se ramifica com extremidades terminais disponíveis para reações de funcionalização.³⁷

Em termos de tamanho, os dendrímeros são nanopartículas pequenas. O seu tamanho pode ser controlado pelo número de polimerizações, variando entre 2,5 e 8 nm. À

medida que ocorrem as reações de polimerização, uma pequena molécula planar transforma-se numa nanoestrutura esférica.³⁸

Os fármacos podem ser incorporados nos dendrímeros ligando-se às ramificações através dos grupos funcionais, podendo também preencher os espaços vazios entre as ramificações, ou ser encapsulados no núcleo se forem hidrófobos. Compostos com função de vetorizar a nanopartícula e/ou agentes de imagem podem-se ligar às extremidades através dos grupos funcionais. Assim, os dendrímeros apresentam elevada eficiência de encapsulação e capacidade de carga.³⁹

Devido à sua natureza sintética, a polimerização e síntese de dendrímeros pode ser regulada permitindo controlar com precisão a ramificação, peso molecular, carga e funcionalização dos dendrímeros, mostrando-se assim como nanoplataformas ideais.⁴⁰

1.4.3. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas concêntricas com uma ou várias bicamadas lipídicas de fosfolípidos naturais ou sintéticos e colesterol, podendo ainda ser constituídos por outros componentes como glicolípidos e pela esfingosina e seus derivados.

Devido à sua natureza anfifílica, os fosfolípidos em solução aquosa organizam-se de acordo com o rácio entre grupos hidrofóbicos e hidrofílicos em estruturas bilamelares nas quais é aprisionado um volume de água no seu interior no momento em que se formam. Existem vários tipos de lipossomas que diferem no tamanho e no número de bicamadas de fosfolípidos que os constituem.⁴¹

Os lipossomas são utilizados como nanotransportadores de fármacos e agentes de diagnóstico, uma vez que possuem inúmeras vantagens. São adequados para transportar compostos com diferentes características físico-químicas (hidrofílicos, hidrofóbicos e anfifílicos) para o seu local de ação; podem ser vetorizados, ou seja, são facilmente modificados à sua superfície para exercerem uma ação em tecidos/órgãos específicos, reduzindo a toxicidade em células normais e os efeitos adversos; asseguram proteção e permitem uma libertação controlada do fármaco e do agente de diagnóstico no organismo; são considerados adequados para diferentes vias de administração e para uma ampla variedade de condições fisiológicas; o seu tamanho pode ser controlado com precisão e finalmente, devido à sua natureza, os lipossomas são geralmente biocompatíveis.^{42,43}

No entanto, existem desvantagens na utilização de lipossomas, incluindo os seus elevados custos de produção, baixa estabilidade (os fosfolípidos são instáveis e sofrem facilmente hidrólise e oxidação) associada a um reduzido tempo de semivida, baixa eficiência de encapsulação e solubilização.⁴⁴

1.4.4. Micelas poliméricas

As micelas, com um tamanho que varia entre 5 e 100 nm de diâmetro, são dispersões coloidais de substâncias anfífilas, com regiões hidrofílicas e hidrofóbicas, que se auto-organizam em solução aquosa através do estabelecimento de interações hidrofóbicas.⁴⁵

As micelas, mais concretamente as micelas poliméricas, têm sido amplamente estudadas como transportadores de fármacos. Constituem estruturas atrativas para transportar fármacos e agentes de diagnóstico, visto que o seu tamanho é relativamente uniforme, são preparadas a partir de vários materiais anfífilos, permitindo aumentar a solubilidade de moléculas hidrofóbicas e incorporar múltiplas funcionalidades numa única estrutura.⁴⁶

As micelas poliméricas são formadas por polímeros (constituídos por diversos monómeros) em bloco com diferente distribuição: aleatórios ou randomizados, dibloco, tribloco, ramificadas e em estrela.⁴⁷

Normalmente, as micelas são formadas através de um processo de auto-organização dos copolímeros em meio aquoso que ocorre de forma dependente da concentração. A concentração micelar crítica (CMC) é a concentração mínima de copolímero para que se formem micelas. Abaixo da CMC, existem em meio aquoso monómeros individuais; com o aumento da concentração de copolímeros em solução e ao atingir a CMC, os fosfolípidos organizam-se numa monocamada lipídica formando micelas, estruturas do tipo *core-shell*, com um núcleo hidrofóbico (apolar) e uma periferia hidrofílica (polar). O fármaco e o agente de diagnóstico podem estar ligados ao polímero antes da formação da micela ou ficar aprisionados no núcleo hidrofóbico da micela.

Caso as micelas se formem num meio apolar, o que é menos comum, formam-se micelas invertidas, com um núcleo hidrofílico (polar) e uma periferia hidrofóbica (apolar), úteis no transporte de substâncias hidrofílicas.⁴⁸

A estrutura micelar é altamente vantajosa na administração de fármacos, uma vez que o núcleo hidrofóbico permite aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis (hidrofóbicos) e a periferia hidrofílica protege-o. As micelas não são facilmente reconhecidas pelos fagócitos, o que permite que o fármaco permaneça na corrente sanguínea até que atinja o alvo terapêutico. Além disso, podem ser compostas por copolímeros biocompatíveis e biodegradáveis, sendo facilmente eliminados do organismo por excreção renal, o que contribui para a sua baixa imunogenicidade.⁴⁹

1.4.5. Nanopartículas de sílica

As nanopartículas de sílica, utilizadas na teranóstica, são formadas por hidrólise e condensação de ortossilicato de tetraetilo (TEOS). Durante a síntese é possível controlar o tamanho e morfologia das nanopartículas.⁵⁰

As nanopartículas de sílica apresentam inúmeras vantagens: são biocompatíveis e biodegradáveis, degradam-se em ácido silícico (não tóxico *in vivo* e é encontrado naturalmente em muitos tecidos), facilmente excretado do corpo através da urina.⁵¹

Além disso, são facilmente modificáveis quimicamente, o que se torna útil na sua aplicação na teranóstica. Geralmente, as próprias nanopartículas de sílica não possuem características de imagem. Contudo, devido ao facto de poderem ser quimicamente modificáveis, permitem a integração de agentes terapêuticos e de diagnóstico.⁵²

A sua elevada área de superfície fornece vários locais de conjugação ou ligação e a sua porosidade permite manter e proteger a carga.⁵³

Geralmente, as nanopartículas de sílica transportam o fármaco nos seus mesoporos e libertam-no por difusão. Assim, a sua estabilidade é importante para que as nanopartículas circulem e libertem o agente terapêutico no seu local de ação.

Estas nanopartículas são intrinsecamente estáveis. Além disso, é possível controlar a sua velocidade de degradação e tempo de circulação através de modificações superficiais como a PEGuilação.⁵⁴

1.4.6. Nanopartículas magnéticas (óxido de ferro)

As nanopartículas magnéticas (MNPs), especialmente as nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) compostas por magnetite (Fe_3O_4) ou hematite (Fe_2O_3), são utilizadas para diversos fins, como meio de contraste na ressonância magnética, marcação de células, vetorização e entrega de fármacos/genes e na hipertermia.⁵⁵

O controlo das propriedades físicas das IONPs, incluindo o tamanho, a carga de superfície, a estrutura cristalina e as propriedades magnéticas é importante para a sua aplicação na teranóstica.⁵⁶

A utilização destas nanopartículas na teranóstica apresenta inúmeras vantagens: as IONPs são inerentemente paramagnéticas, podendo ser utilizadas como agentes de imagem para diagnosticar e monitorizar pequenas alterações patológicas e permitem a libertação de fármacos *in vivo* de uma forma dirigida mediante a aplicação de um campo magnético externo. Estas podem desempenhar simultaneamente funções terapêuticas e de diagnóstico no tratamento do cancro devido ao seu potencial de hipertermia, após a aplicação alternada de um campo magnético externo.

Os tratamentos com recurso à hipertermia em que os tecidos são expostos a elevadas temperaturas para danificar e matar as células cancerígenas ou para torná-las mais sensíveis aos efeitos da radiação e de certos fármacos antineoplásicos não é inovador. Existem diferentes abordagens com recurso à radiação laser, ionizante e micro-ondas; no entanto, podem provocar efeitos colaterais devido à sua falta de seletividade.

As IONPs direcionadas para os tecidos alvo após a aplicação de um campo magnético externo absorvem a energia magnética que conduz a um aquecimento localizado com consequente morte celular (acima de 42-45 °C). A morte celular ocorre seletivamente (nos tecidos que contêm estas nanopartículas) permitindo reduzir os efeitos colaterais da hipertermia.⁵⁷

Além das vantagens referidas anteriormente, é importante referir que a utilização destas nanopartículas é considerada segura, uma vez que são facilmente degradadas e metabolizadas no *pool* de ferro sérico para formar hemoglobina ou entrar noutros processos metabólicos.⁵⁸

1.4.7. Nanopartículas de ouro

A aplicação na teranóstica de nanopartículas inorgânicas que utilizam ouro (AuNPs) tem sido investigada devido à combinação única das suas propriedades óticas e térmicas intrínsecas.

A morfologia das AuNPs varia desde esferas, cubos, *rods*, *clusters* a fios, sendo necessário um controlo preciso da forma das AuNPs, pois esta influencia as propriedades físicas dos produtos que, por sua vez, afetam a sua utilização na teranóstica.

As AuNPs esféricas (10 nm) apresentam uma absorção característica no UV a 520 nm, e o aumento ou diminuição do tamanho corresponde a desvios para a região do vermelho ou azul, respetivamente. Os nanorods, por exemplo, apresentam uma absorvância máxima no infravermelho próximo (690 nm – 900 nm), podendo ser utilizados como sondas em imagens fotoacústicas ou como mediadores em terapias fototérmicas.⁵⁹

Além disso, as AuNPs apresentam um tamanho, forma e química de superfície ajustáveis. Devido à forte interação entre os grupos tióis e o elemento ouro que constitui estas nanopartículas, a modificação da superfície das AuNPs é predominantemente conduzida pela adição de espécies tioladas. Tipicamente, é utilizado um composto bifuncional, que possui um grupo tiol imobilizado à superfície da partícula, deixando os grupos carboxilo/amina expostos para conjugação com entidades funcionais (4-mercaptófenol, proteínas, fator de necrose tumoral, entre outras).

Muitas vezes também é utilizado o brometo de cetrimónio (CTAB), carregado positivamente, que atribui carga à superfície da partícula e possibilita a inserção de biomoléculas, por exemplo, anticorpos imobilizados na camada externa da superfície da partícula por interação eletrostática.⁶⁰

As propriedades óticas intrínsecas proporcionam a oportunidade para utilizar AuNPs como agentes de diagnóstico úteis, para além de permitirem a administração e vetorização de fármacos/genes.

1.4.8. Pontos quânticos

Os pontos quânticos (QDs, do inglês *quantum dots*) são nanocristais inorgânicos emissores de luz, compostos por elementos semicondutores dos grupos periódicos II – VI ou III – V, com um tamanho inferior ao raio de Bohr.⁶¹ Apresentam uma estrutura do tipo *core-shell* com um diâmetro de 1 a 10 nm. Os materiais do núcleo são geralmente semicondutores inorgânicos, como CdSe, CdTe, CdS, ZnS, ZnSe, PbS e PbSe, InP e InGaP. O revestimento inorgânico com o ZnS e CdS, à superfície da partícula, permite melhorar a eficiência quântica fotoluminescente e proteger o núcleo da oxidação e ambientes biológicos agressivos.⁶²

Os QDs são considerados uma alternativa aos fluoróforos moleculares, pois devido à sua maior fotoestabilidade, têm um tempo de fluorescência de longa duração, ~10-100 ns. Além disso, os QDs apresentam um rendimento quântico elevado, desde a faixa visível até à região do infravermelho próximo (NIR) e um espectro de emissão composto por bandas estreitas e simétricas.⁶³

Por fim, uma característica exclusiva dos QDs diz respeito ao facto de as suas propriedades óticas, incluindo os comprimentos de onda de absorção e emissão, poderem ser determinadas com precisão ajustando tamanho e composição da nanopartícula.⁶⁴

2. TÉCNICAS DE IMAGEM UTILIZADAS NA TERANÓSTICA

Para que efetivamente se utilizem TNPs no diagnóstico de doenças é necessário obter uma imagem molecular para caracterizar os processos biológicos que ocorrem no organismo a nível celular e subcelular. Recorrendo a agentes de contraste ou sondas moleculares específicas é possível detetar e caracterizar a doença, as várias fases ou estádios de progressão, assim como avaliar a eficácia do tratamento.

O sucesso da utilização destas modalidades de imagem requer que exista uma acumulação suficiente dos agentes de contraste ou sondas moleculares no local de interesse,

o que é conseguido com recurso à utilização de nanopartículas que permitem a vetorização do agente de imagem (no interior ou à superfície da nanopartícula) para o local onde existe a lesão e ajustar o tempo de circulação no plasma do agente de imagem com base nas suas propriedades físico-químicas.

Devido à diferente natureza química dos agentes de contraste ou sondas moleculares e sensibilidade intrínseca de cada tecnologia, a concentração no tecido necessária para atingir o sinal varia consideravelmente entre as modalidades de imagem.

Consoante as características de cada nanossistema são utilizadas diferentes modalidades de imagem. (Tabela 3).

Tabela 3. Nanopartículas e as várias modalidades de imagem utilizadas em teranóstica. (Adaptado de)⁶⁵

Nanopartículas	Modalidade de diagnóstico
Nanopartículas magnéticas	RM, OI (NIR)
Nanopartículas de ouro	IO (PLI), TC
Nanopartículas de sílica	IO (NIR, PDI)
Pontos quânticos	IO (NIR)
Nanopartículas poliméricas	RM, PET, IO (NIR, PDI)
Micelas poliméricas	RM, US
Lipossomas	RM
Dendrímeros	RM, TC, IO

Abreviaturas **RM**-Ressonância magnética; **IO**-Imagem ótica; **NIR**-Infravermelho próximo; **PDI**- Imagem fotodinâmica; **PLI**- Imagem de fotoluminescência; **US**- Ultrassonografia, **TC**- Tomografia computadorizada

Várias modalidades não invasivas de imagem molecular podem ser utilizadas no diagnóstico para visualizar determinados alvos moleculares *in vivo*. As modalidades utilizadas atualmente incluem imagem ótica (bioluminescência e fluorescência), ultrassonografia (US), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e imagem radionuclear (tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de positrões (PET)) (Tabela 4). Cada modalidade de imagem será discutida com maior detalhe nas secções subsequentes, bem como o impacto da utilização de nanossistemas na melhoria das técnicas de diagnóstico.

Tabela 4. Resumo das propriedades, vantagens e desvantagens das várias modalidades de imagem. (Adaptado de)⁶⁶

Modalidades de imagem	Sensibilidade	Resolução	Vantagens	Desvantagens
Imagem ótica	Bioluminescência - 10^{-15} a 10^{-17} Fluorescência - 10^{-9} a 10^{-12}	2-5 mm	-Elevada sensibilidade -Fornecer informações funcionais -Não há exposição a radiação	-Baixa resolução -Penetração nos tecidos limitada
Tomografia computadorizada	Não caracterizada	50-200 μm	-Elevada resolução espacial -Capacidade de diferenciar tecidos -Baixa exposição à radiação	-Requer um agente de contraste para melhorar o contraste entre tecidos -Radiação -Sem especificidade de tecidos -Custo
Ressonância magnética	10^{-3} a 10^{-5}	25-100 μm	-Elevada resolução -Nenhuma radiação ionizante -Revela detalhes fisiológicos e anatómicos	-Custo -Não pode ser utilizado em doentes com dispositivos metálicos, por ex. <i>Pacemakers</i>
Imagem radionuclear	PET- 10^{-11} a 10^{-12} SPECT- 10^{-10} a 10^{-11}	1-2 mm	-Capacidade de visualizar processos bioquímicos	-Radiação -Baixa resolução -Custo
Ultrassonografia	Não caracterizada	50-500 μm	-Não invasivo -Procedimento simples -Sem exposição a radiação -Baixo custo	-Baixa resolução

2.1. Imagem ótica

A imagem ótica (IO) é uma das modalidades de imagem mais comuns utilizadas no diagnóstico. Utiliza fótons emitidos a partir de sondas bioluminescentes ou fluorescentes para detetar estados patológicos.⁶⁶

Carateriza-se pela sua elevada sensibilidade, por proporcionar uma boa resolução espacial do espectro do visível ao NIR e imagens em tempo real. Para além disso, mostra-se vantajosa uma vez que, detetar fótons de baixa energia é relativamente barato e não há exposição a radiações ionizantes.⁶⁶

As desvantagens do uso de técnicas de IO, na região do visível (395-600 nm), são a sua limitada penetração nos tecidos (0-2 cm), o facto da imagem fluorescente ser altamente suscetível ao ruído devido à dispersão de fótons, a potencial autofluorescência dos tecidos e absorção de luz por proteínas (257-280 nm), grupos heme (absorvância máxima a 560 nm) e água (acima de 900 nm).

Na região do NIR (690-900 nm) a autofluorescência e dispersão de fótons nos tecidos é reduzida. Para além disso, a profundidade de penetração nos tecidos é superior, o que é mais adequado para imagens *in vivo*.⁶⁷

2.2. Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é uma técnica de imagem que utiliza ondas sonoras de alta frequência (>20 kHz), ou seja, inaudíveis para o ser humano. As ondas sonoras são transmitidas a partir de um transdutor para o corpo e a imagem é produzida com base nas reflexões das ondas de ultrassom enquanto estas atravessam os tecidos em estudo. A amplitude do sinal de som e o tempo que leva para que a onda percorra o corpo fornece a informação necessária para produzir uma imagem.⁶⁸

A US é uma das modalidades de imagem clínica mais comuns devido ao seu baixo custo, ao facto de permitir uma visualização rápida em tempo real, à penetração profunda nos tecidos e à sua simplicidade, sendo uma técnica não invasiva e segura. Baseia-se em radiações não ionizantes, não apresentando, por isso, os mesmos riscos que os raios-X ou outros tipos de sistemas de imagem que usam radiação ionizante.⁶⁹

O potencial clínico dos agentes teranósticos que utilizam a ultrassonografia só é atingido através da combinação de uma concentração de agentes de contraste suficiente, uma elevada eficiência de encapsulação e uma libertação controlada por ultrassonografia na mesma entidade. Ao contrário de outros estímulos, incluindo pH, temperatura e degradação enzimática, a ultrassonografia oferece um controlo espaçotemporal preciso da libertação e do transporte de fármacos para tumores sólidos.⁷⁰

2.3. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é utilizada principalmente para fornecer informações anatómicas. Esta mede a absorção de raios X à medida que eles passam através dos tecidos, sendo esta dependente do número atómico e da densidade eletrónica dos tecidos.⁷¹

Diferenças na absorção de raios X entre o osso, gordura, ar e água produzem diferentes imagens de contraste elevado das estruturas anatómicas, permitindo assim distingui-los. As tomografias computadorizadas fornecem uma boa resolução espacial ao produzir uma imagem tridimensional detalhada da área de interesse, com menor radiação do que outras técnicas.⁷²

Os agentes de contraste de baixo peso molecular utilizados em TC caracterizam-se por uma depuração rápida. No entanto, quando apresentam um maior peso molecular e são incorporados em nanopartículas, a velocidade de depuração é reduzida permitindo que o sistema permaneça na corrente sanguínea por um longo período de tempo, o que torna adequada a utilização destes agentes na TC.⁷³

Foram propostas nanopartículas contendo agentes de contraste de alta densidade eletrónica com elevado número atómico, como o iodo, o bismuto ou o ouro. As AuNPs apresentam uma grande popularidade como TNP utilizadas na TC, embora não sejam ainda claras as implicações do seu uso a nível fisiológico.⁷⁴

2.4. Imagem radionuclear

Para obter imagens moleculares, existem técnicas baseadas em radionuclídeos, como a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de positrões (PET). Em ambas as modalidades, são administrados radionuclídeos.

Na teranóstica, o transporte dos radionuclídeos é feito juntamente com o fármaco por nanopartículas com ligandos que as direcionam para o tecido alvo. Após a acumulação das nanopartículas no tecido alvo, os radionuclídeos emitem radiação gama (γ) captada por detetores gama colocados à volta do corpo, que convertem a radiação num sinal elétrico (voltagem), formando assim uma imagem de acordo com a localização da emissão de raios γ .⁷⁵

SPECT e PET são técnicas quantitativas, o que é uma vantagem em relação a outras modalidades, como a RM e a IO.

A SPECT utiliza uma câmara para detetar a radiação γ que é emitida a partir do tecido de interesse após a administração de radionuclídeos com semivida longa, como o Tc-99m, I-131 e Ga-67.

Trata-se de uma modalidade de imagem vantajosa, visto que permite medições precisas, sofre pouca interferência de fundo, não requer amplificação de sinal, é menos dispendiosa do que a PET, vários radionuclídeos podem ser detetados ao mesmo tempo, e tem elevada sensibilidade. No entanto, apresenta uma baixa resolução espacial em comparação com outras técnicas, elevados custos e utiliza radiação ionizante.⁷⁶ A PET é a nova modalidade de imagem utilizada em medicina nuclear. Os radionuclídeos utilizados na PET incluem In-111, Cu-64 e F-18, que são mais caros de produzir e têm um tempo de semivida mais curto. Em contraste com a SPECT, o radionuclídeo emite um positrão que percorre uma curta distância para interagir com um eletrão antes de produzir dois raios γ que são então detetados por duas câmaras em direções opostas definidas em intervalos de tempo específicos.

Uma vantagem de usar a PET em alternativa à SPECT é que esta permite a obtenção direta de uma imagem tridimensional, possui uma maior sensibilidade (aproximadamente dez vezes mais sensível) e requer uma baixa concentração de radionuclídeos para produzir a

imagem. As limitações da PET são a sua baixa resolução espacial, o custo do equipamento, o facto de apenas poder ser detetado um radionuclídeo de cada vez, e as preocupações decorrentes da utilização de radiação.⁷⁷

2.5. Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é uma propriedade física apresentada por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas rádio em determinada frequência (Frequência de *Larmor*), sofrem um processo de relaxamento através do qual os núcleos retornam ao estado de energia original emitindo um sinal, o qual pode ser detetado e transformado em imagem.

Os átomos de hidrogénio que existem naturalmente no nosso organismo (particularmente na água e gordura), quando submetidos a um campo magnético externo absorvem e emitem energia gerando um sinal de radiofrequência.⁷⁸

No entanto, para aumentar a diferenciação entre os tecidos podem ser utilizados agentes de contraste, baseados em lantanídeos e incorporados em nanopartículas, como o gadolínio (Gd) e manganês (Mn). Existem nanopartículas, como as IONPs, que são inerentemente paramagnéticas.

Em relação a outras técnicas de imagem, como a TC, esta técnica de diagnóstico apresenta vantagens incluindo o facto de não ser invasiva e usar radiações não ionizantes para adquirir imagens.

As imagens produzidas são tridimensionais e adquiridas através de diferentes tempos de relaxamento entre os tecidos fisiológicos. As diferenças nos tempos de relaxamento podem ser longitudinais (T1) ou transversais (T2) e são utilizadas principalmente para obter um elevado contraste de imagem.

A RM é uma técnica de diagnóstico comum, que proporciona um elevado contraste e resolução. No entanto, apresenta uma baixa sensibilidade e, por isso, são necessárias concentrações relativamente altas de agentes de contraste para que o sinal seja detetável. A administração de doses elevadas destes agentes de contraste leva a preocupações relativamente à sua acumulação e toxicidade, que se tornaram um problema significativo para os complexos de Gd (III).⁷⁹

Além da necessidade de utilizar agentes de contraste, a utilização da RM requer um elevado investimento financeiro na aquisição dos equipamentos e na respetiva manutenção. Os doentes com dispositivos médicos implantados (por exemplo, *pacemakers*) não podem ser submetidos a esta técnica de diagnóstico.⁸⁰

2.6. Nanossistemas e técnicas de imagem

As nanopartículas podem desempenhar um papel muito importante no diagnóstico. A aplicação biomédica de diversos nanossistemas, particularmente, na área de imagem molecular tem vindo a ser investigada.

As características das nanopartículas como o seu diâmetro (1 - 100 nm) comparável às unidades funcionais biológicas, diferentes químicas de superfície, propriedades magnéticas únicas e propriedades de absorção e emissão ajustáveis, juntamente com os avanços recentes na síntese e “engenharia” comprovam o seu potencial para utilização no diagnóstico precoce de doenças como o cancro.⁸¹

A possibilidade de funcionalização da sua superfície com recurso a vários ligandos permite aumentar a seletividade e reduzir a captação inespecífica de forma a obterem-se imagens moleculares com elevada resolução.⁸²

Apesar da investigação de nanossistemas para aplicação clínica no diagnóstico ter demonstrado a possibilidade de controlar o tamanho e as características de superfície durante a sua síntese com o objetivo de otimizar parâmetros farmacocinéticos de distribuição, tempo de semivida e de eliminação, desafios como a estabilidade durante o armazenamento e toxicidade a longo prazo devem continuar a ser investigados para cada nanopartícula.⁸³

3. NANOTERANÓSTICA - ESTRATÉGIA EMERGENTE PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE E TERAPÊUTICA DE TUMORES CEREBRAIS

A deteção precoce e o tratamento eficaz do cancro são a chave para reduzir a mortalidade associada a esta doença.

O tratamento do cancro cerebral demonstra-se relativamente ineficaz, como consequência das propriedades de transporte restritivas da maioria dos fármacos, devido à dificuldade que existe em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e à ação inespecífica dos medicamentos, mostrando-se potencialmente tóxicos.

As TNPs são consideradas potenciais transportadores de fármacos, no tratamento do cancro cerebral, capazes de superar os problemas das estratégias atuais. Permitem melhorar o transporte dos fármacos através da BHE e vetorizam os fármacos para o local de ação específico, minimizando a toxicidade sistémica. Além disso, a multifuncionalidade desses nanotransportadores permite detetar e tratar a doença, bem como monitorizar a resposta ao tratamento de forma a prever a resposta terapêutica.

De seguida, serão apresentadas algumas aplicações terapêuticas das nanopartículas no tratamento oncológico. Como esta é uma área muito abrangente, apenas serão abordadas as aplicações no cancro cerebral, mais concretamente no glioblastoma.

Os glioblastomas são tumores neuroepiteliais de grau IV, causados predominantemente pela diferenciação dos astrócitos que apresentam um núcleo atípico, pleomorfismo celular, padrão de crescimento difuso, atividade mitótica, proliferação microvascular, com ou sem necrose, que se difundem por todo o cérebro a partir da massa original do tumor.^{84,85} É o tipo mais comum e agressivo dos tumores do sistema nervoso central, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Cerca de 50% de todos os tumores cerebrais malignos primários são diagnosticados como glioblastoma, afetando 3 a 4 pessoas por 100.000 europeus, norte-americanos e australianos.⁸⁵ A incidência do tumor é superior nos indivíduos caucasianos, especialmente aqueles que vivem em zonas industrializadas.⁸⁶

O glioblastoma afeta principalmente adultos, com ampla faixa etária (principalmente com idade superior a 65 anos) sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino, com uma razão homem-mulher de 1,26:1. Estes tumores são raros em crianças, afetando 1 a 4 em cada 100.000 crianças e não costumam apresentar diferenças morfológicas significativas entre grupos de doentes mais jovens ou adultos, embora a proliferação de tumores em crianças e adolescentes ocorra mais rapidamente.⁸⁷ O glioblastoma primário, que se caracteriza por uma evolução rápida, é o mais prevalente (95%), enquanto que os glioblastomas secundários, que progridem a partir de gliomas de baixo grau ou anaplásicos são raros (5%).⁸⁸

3.1 Barreiras no diagnóstico e tratamento do glioblastoma

Relativamente ao diagnóstico do glioblastoma, uma biópsia (método invasivo) é atualmente o método preferido para confirmar a existência deste tipo de cancro, porque permite obter informações sobre o tipo histológico, classificação, grau, agressividade e outras informações que ajudem a determinar o melhor tratamento. Técnicas modernas de imagem, como TC, US e RM têm sido consideradas como essenciais na deteção; no entanto, não permitem quantificar o volume real da massa de células cancerígenas, uma vez que uma grande quantidade de água extracelular (edema) se acumula em redor das células cancerígenas tornando difícil discriminar a localização exata do tumor. Além disso, a administração de agentes de contraste é ineficiente devido a diversos mecanismos de resistência como acontece com os fármacos utilizados na quimioterapia. Portanto, a imagem

é tipicamente utilizada para localizar e estudar a neoplasia e visualizar a massa cancerígena antes da biópsia ou no momento da cirurgia.⁸⁹

Após o diagnóstico, a remoção cirúrgica das células cancerígenas releva-se quase sempre necessária, devido à deteção tardia deste tipo de cancro. A remoção cirúrgica depende do tipo de glioblastoma e da sua localização. Um dos maiores desafios na cirurgia do cancro cerebral é conseguir uma ressecção completa sem danificar estruturas cruciais (por exemplo, estruturas anatómicas críticas para funções básicas motoras, cognitivas, reflexivas, entre outras) que possam existir perto da massa tumoral, sendo raramente capaz de erradicar todas as células cancerígenas.

Assim, a radioterapia e a quimioterapia adicionais revelam-se necessárias e permitem prolongar com sucesso a sobrevivência média do doente até mais de um ano. No entanto, os tratamentos atuais de quimioterapia têm-se mostrado relativamente ineficazes devido à existência de barreira fisiológicas, principalmente à BHE e à barreira tumoral (detalhes serão discutidos na secção 3.2), vias de sinalização celular desreguladas, mecanismos de reparação de DNA, a persistência de subpopulações de células estaminais de glioma e mecanismos de autofagia.⁹⁰

3.2 Estratégias terapêuticas

A BHE é um sistema de células endoteliais altamente especializado que separa o sangue das células cerebrais subjacentes, proporcionando proteção às células cerebrais e preservando a homeostase cerebral.

É altamente permeável à água, dióxido de carbono, oxigénio e substâncias lipossolúveis como o álcool; ligeiramente permeável aos eletrólitos; mas praticamente impermeável às proteínas plasmáticas e a muitas moléculas orgânicas, grandes e insolúveis em lípidos. Esta permeabilidade seletiva da BHE é devida às junções apertadas que formam o endotélio capilar do cérebro, que restringem a passagem através da BHE a pequenas moléculas lipossolúveis com uma massa molecular de 400-600 Da.

Além da permeabilidade seletiva, esta barreira protege o SNC da passagem de substâncias estranhas e nocivas da corrente sanguínea, como fármacos, através de bombas de efluxo e enzimas que degradam os agentes terapêuticos e que limitam a sua biodisponibilidade. Estes mecanismos de defesa são, em parte, responsáveis pela ineficácia da quimioterapia nos tumores cerebrais.¹⁹

A barreira tumoral, que existe entre os tecidos tumorais cerebrais e os vasos capilares, resulta de alterações patológicas da BHE causadas pelo tumor, como a angiogénese

umentada que existe nessa região de forma a permitir a entrega de oxigénio e nutrientes às células tumorais. Apesar do desenvolvimento anormal de vasos sanguíneos levar a um aumento da permeabilidade (não-homogéneo), os fármacos não atravessam facilmente esta barreira devido à presença de outros mecanismos de defesa, como as bombas de efluxo e a alteração da dinâmica do fluxo de fluido cerebral.⁹¹

As nanopartículas permitem ultrapassar o problema da passagem através da BHE e barreira tumoral recorrendo a abordagens invasivas, farmacológicas e fisiológicas para aumentar a biodisponibilidade dos fármacos usados no tratamento do glioblastoma.⁹²

As abordagens invasivas dependem da administração direta de fármacos no cérebro por infusão através de um cateter ou implantação de fármacos integrados numa matriz polimérica no cérebro. Além de ser um método extremamente invasivo, requer a realização de uma operação de neurocirurgia, sendo um procedimento muito dispendioso.

Relativamente à abordagem farmacológica, esta recorre à modificação de fármacos de forma a permitir a sua passagem através das barreiras fisiológicas (por exemplo, a redução do número relativo de grupos polares no composto de interesse). No entanto, a modificação de fármacos pode levar a uma perda de atividade terapêutica, como o sucedido com o aumento da lipofilicidade de uma molécula, o que pode melhorar a penetração através da BHE, mas também torná-la suscetível à ação de bombas de efluxo.

Por fim, a abordagem fisiológica é a mais vantajosa, pois recorre aos recetores de internalização que existem naturalmente na BHE, para que o cérebro possa receber metabolitos polares essenciais, como glicose, aminoácidos e lipoproteínas, como meio para que os fármacos a possam atravessar. Para que as moléculas se liguem aos recetores recorre-se à introdução de ligandos específicos, como por exemplo, para o transportador da transferrina (TfR) e transportador da glicose (GLUT). Estes podem ser ligados diretamente ao fármaco de interesse ou ao sistema de administração de fármaco, como as nanopartículas. É importante que o fármaco permaneça ativo durante o processo de transporte e que, após a sua passagem através da membrana, não permaneça ligado ao transportador e possa atingir o alvo terapêutico. Este transporte depende da cinética dos transportadores.⁹³

As células cancerígenas desenvolvem muitas vezes resistência contra uma grande variedade de fármacos, devido ao aumento da expressão de bombas de efluxo, como a glicoproteína P ou proteína associada à resistência múltipla de fármacos (MDRP), conduzindo a uma diminuição da concentração intracelular dos fármacos. A glicoproteína P é um transportador dependente de ATP, responsável pelo efluxo celular de muitos fármacos. É expressa em muitos tecidos, incluindo a membrana luminal do endotélio cerebral. Na

tentativa de ultrapassar este problema muitas vezes é administrado um substrato da glicoproteína P, como por exemplo, a doxorubicina.

A nanotecnologia permite aumentar os níveis intracelulares de fármacos no local de ação encapsulando-os em diferentes nanotransportadores permitindo ultrapassar o problema da transposição da BHE e do efluxo dos fármacos e aumentar a sua concentração intracelular.⁹⁴

3.3. Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro: aplicação no tratamento e diagnóstico do glioblastoma

As IONPs, administradas por via intravenosa, podem atingir as células tumorais de diversas formas. O seu tamanho permite-lhes atingir o local de ação passivamente, devido ao efeito EPR no local do glioblastoma, ou por vetorização ativa, podem ser direcionadas por aplicação de um campo magnético externo.⁹⁵

As IONPs são potenciais nanotransportadores de agentes terapêuticos no glioblastoma, com a vantagem adicional de permitir localizar e diagnosticar lesões cancerígenas por RM, devido às suas propriedades físicas únicas que lhes conferem uma função de imagem (Fig.6). Além disso, as IONPs promovem um efeito adicional de hipertermia.⁹⁶

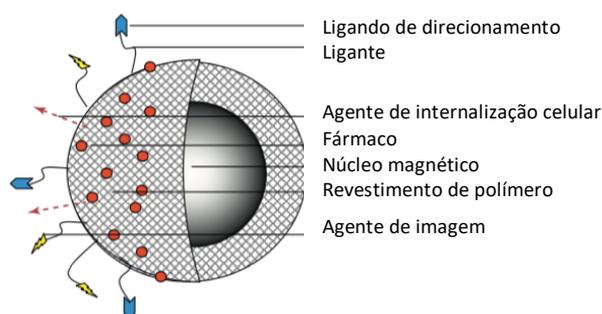


Figura 6. Representação esquemática da estrutura magnética "core-shell" das MNPs com revestimento superficial multifuncional. A superfície é revestida com polímeros biocompatíveis, apresenta ligandos de direcionamento, agentes de internalização celular e agentes de imagem. O fármaco pode ser adsorvido ao revestimento de polímero. (Adaptado de)¹⁰⁰

Como consequência, várias formulações de IONPs encontram-se em fase de ensaios clínicos ou receberam aprovação para o tratamento e diagnóstico do cancro (Tabela 5).⁹⁷

Em 2010, foram aprovadas na União Europeia IONPs superparamagnéticas (Nanotherm[®]) para o diagnóstico e tratamento do glioblastoma baseadas na hipertermia tecidual local. As nanopartículas são injetadas diretamente no tumor e após a aplicação de um campo magnético, ocorre um aquecimento no local do tumor (a temperaturas de 40 a

45° C), levando à morte das células tumorais. O tratamento do glioblastoma com estas nanopartículas está associado a um aumento da sobrevida global até 12 meses.⁹⁸

O Nanotherm[®] encontra-se ainda em fase final de ensaios clínicos nos EUA e a aguardar a aprovação por parte da FDA, sendo a única formulação de IONPs utilizada no tratamento do glioblastoma.

Vários estudos têm sido realizados recorrendo a este tipo de nanotransportadores. A título de exemplo, foi encapsulada protoporfirina em IONPs para terapia fotodinâmica (PDT) do glioblastoma e adicionado um ligando da vasculatura tumoral (especificamente para o peptídeo F3), para vetorizar a nanopartícula para o local de ação. Após administração intravenosa num modelo de glioma de rato, verificou-se, através de RM, a acumulação das nanopartículas no tumor intracraniano e o aumento da taxa de sobrevivência dos roedores.⁹⁵

Além disso, devido ao seu potencial de hipertermia, após a injeção direta intratumoral das nanopartículas num tumor cerebral humano implantado em camundongos, seguida da aplicação de um campo magnético externo, demonstrou-se uma destruição promissora e específica das células tumorais.⁹⁹

Tabela 5. Exemplos de IONPs aprovadas ou em fase de avaliação através de ensaios clínicos. Adaptado de¹⁰¹

Nome comercial	Formulação	Aplicação	Estado
Feridex [®]	Óxido de ferro revestido com dextrano	RM	Aprovado pelo FDA, (descontinuada em 2008)
Combidex [®]	Óxido de ferro revestido com dextrano de baixo peso molecular	RM	Aprovado na Europa (retirada em 2007)
Resovist [®]	Óxido de ferro revestido com carboxidextrano	RM	Aprovado na Europa (produção abandonada em 2009)
Gastromark [®]	Óxido de ferro revestido de silicone	RM	Aprovado pelo FDA (descontinuada em 2012)
Feraheme [®]	Óxido de ferro revestido com poliglicose sorbitol-carboximetileter	RM	Aprovada pelo FDA
Nanotherm [®]	Óxido de ferro superparamagnético revestido com aminossilano	Hipertermia em tumores sólidos	Ensaio clínicos nos EUA; A aguardar aprovação pelo FDA

3.4. Perspetivas futuras da aplicação da teranóstica no glioblastoma

Desde o desenvolvimento das primeiras nanoplataformas, vários sistemas novos surgiram com características distintas.

A estrutura multifuncional das TNP demonstra benefícios na aplicação ao glioblastoma. A utilização de agentes de vetorização é importante para que haja a acumulação do agente terapêutico no local onde se encontra o glioblastoma em detrimento de outros locais, melhorando a sua eficácia terapêutica e diminuindo a toxicidade sistémica. Além disso, a utilização de agentes de imagem permite que haja um diagnóstico precoce e assim uma maior probabilidade de tratamento e de sobrevivência dos doentes, bem como monitorizar a evolução do glioblastoma ao longo do tratamento.

No entanto, existem ainda alguns obstáculos à introdução da teranóstica no diagnóstico e terapêutica do glioblastoma. Embora sejam utilizados preferencialmente materiais biodegradáveis, são necessários estudos de toxicidade a longo prazo. Outro obstáculo a ultrapassar são as bombas de efluxo de fármacos, que levam à diminuição da eficácia terapêutica.¹⁰² Até ao momento, a maioria dos estudos envolvendo TNP para o tratamento do cancro tem-se concentrado principalmente no desenvolvimento de nanoestruturas multifuncionais e as suas aplicações clínicas ainda não foram suficientemente consideradas.¹⁰³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito tradicional de separar diagnóstico e tratamento, com o desenvolvimento da nanotecnologia, tem vindo a sofrer alterações.

Devido às vantagens potenciais que as TNPs oferecem, estas representam uma excelente oportunidade para melhorar o diagnóstico e o tratamento de doenças. Com o recurso a estratégias de diagnóstico cada vez mais eficazes é possível atuar preventivamente, evitando o aparecimento e/ou evolução da doença para estadios mais avançados.

As TNPs, além do diagnóstico precoce, permitem personalizar o tratamento tendo em conta as características fenotípicas e genotípicas de cada indivíduo, aumentando a eficácia e diminuindo a toxicidade da terapêutica.

Para obter TNPs e aplicá-las na clínica deve-se obedecer a vários requisitos. Em primeiro lugar, deve-se selecionar um agente terapêutico eficaz que idealmente possua elevada especificidade, reduzindo os possíveis efeitos adversos. Seguidamente, é necessário selecionar o vetor; nesta fase, a nanotecnologia, assume especial importância. As nanopartículas oferecem muitas vantagens, incluindo propriedades de superfície, formas e tamanhos modificáveis, capacidade de administrar vários tipos de fármacos e permitem transportar agentes de imagem (agentes de contraste ou sondas moleculares), importantes no diagnóstico bem como na monitorização da resposta ao tratamento.

Igualmente importante é selecionar as moléculas corretas para a vectorização, escolher os ligandos que direcionem a nanopartícula para o local de ação e colocá-los na configuração ideal à superfície do vetor. Por fim, é necessário preparar as nanopartículas para teranóstica de acordo com as características físicas e o seu comportamento químico pretendido.¹⁰⁴

É plausível que, nos próximos anos, se assista à translação das TNPs do laboratório para o mercado farmacêutico. No entanto, há ainda muito trabalho para realizar, aspetos inerentes à segurança e complexidade dos agentes de teranóstica devem ser exaustivamente investigados para que as TNPs sejam introduzidas na clínica.

Questões como o perfil de segurança das TNPs (toxicidade e acumulação), farmacocinética e biodistribuição (*clearance*, tempos de semivida), vectorização (especificidade e sensibilidade) e biocompatibilidade (resposta imunológica e velocidade de eliminação), necessitam de mais estudos.

Após superadas estas barreiras, a introdução das TNPs na clínica tornar-se-á uma realidade próxima, com todas as vantagens que poderá trazer relativamente ao diagnóstico e tratamentos de doenças graves, como o cancro.¹⁰⁵

REFERÊNCIAS

1. LA THANGUE, N. B. e KERR, D. J. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, (2011) 587–596.
2. DIAMANDIS, M., WHITE, N. M. A. e YOUSEF, G. M. Personalized medicine: marking a new epoch in cancer patient management. *Mol. Cancer Res.* **8**, (2010) 1175–87.
3. CALDORERA-MOORE, M. E., LIECHTY, W. B. e PEPPAS, N. A. Responsive Theranostic Systems: Integration of Diagnostic Imaging Agents and Responsive Controlled Release Drug Delivery Carriers. *Acc. Chem. Res.* **44**, (2011) 1061–1070.
4. KOO, H., HUH, M. S., SUN, I.-C., YUK, S. H., CHOI, K., KIM, K. e KWON, I. C. In Vivo Targeted Delivery of Nanoparticles for Theranosis. *Acc. Chem. Res.* **44**, (2011) 1018–1028.
5. JEELANI, S., JAGAT REDDY, R., MAHESWARAN, T., ASOKAN, G., DANY, A. e ANAND, B. Theranostics: A treasured tailor for tomorrow. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **6**, (2014) 6.
6. CRAWLEY, N., THOMPSON, M. e ROMASCHIN, A. Theranostics in the Growing Field of Personalized Medicine: An Analytical Chemistry Perspective. *Anal. Chem.* **86**, (2014) 130–160.
7. LEE, D.-E., KOO, H., SUN, I.-C., RYU, J. H., KIM, K. e KWON, I. C. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. *Chem. Soc. Rev.* **41**, (2012) 2656–72.
8. COLE, J. T. e HOLLAND, N. B. Multifunctional nanoparticles for use in theranostic applications. *Drug Deliv. Transl. Res.* **5**, (2015) 295–309.
9. DAVIS, M. E., CHEN, Z. e SHIN, D. M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **7**, (2008) 771–782.
10. RYU, J. H., LEE, S., SON, S., KIM, S. H., LEARY, J. F., CHOI, K. e KWON, I. C. Theranostic nanoparticles for future personalized medicine. *J. Control. Release* **190**, (2014) 477–484.
11. MELANCON, M. P., STAFFORD, R. J. e LI, C. Challenges to effective cancer nanotheranostics. *J. Control. Release* **164**, (2012) 177–182.
12. LAMMERS, T., AIME, S., HENNINK, W. E., STORM, G. e KIESSLING, F. Theranostic Nanomedicine. *Acc. Chem. Res.* **44**, (2011) 1029–1038.
13. TOY, R., BAUER, L., HOIMES, C., GHAGHADA, K. B. e KARATHANASIS, E. Targeted nanotechnology for cancer imaging. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **76**, (2014) 79–97.
14. RAGELLE, H., DANHIER, F., PRÉAT, V., LANGER, R. e ANDERSON, D. G. Nanoparticle-based drug delivery systems: a commercial and regulatory outlook as the field matures. *Expert Opin. Drug Deliv.* **14**, (2017) 851–864.
15. HUANG, X., TENG, X., CHEN, D., TANG, F. e HE, J. The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function. *Biomaterials* **31**, (2010) 438–448.
16. INAM, M., JONES, J. R., PÉREZ-MADRIGAL, M. M., ARNO, M. C., DOVE, A. P. e O'REILLY, R. K.

Controlling the Size of Two-Dimensional Polymer Platelets for Water-in-Water Emulsifiers. *ACS Cent. Sci.* **4**, (2018) 63–70.

17. FRÖHLICH, E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine* **7**, (2012) 5577–5591.

18. BAILON, P. e WON, C.-Y. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**, (2009) 1–16.

19. MIRANDA, A., BLANCO-PRIETO, M., SOUSA, J., PAIS, A. e VITORINO, C. Breaching barriers in glioblastoma. Part I: Molecular pathways and novel treatment approaches. *Int. J. Pharm.* **531**, (2017) 372–388.

20. DREHER, M. R., LIU, W., MICHELICH, C. R., DEWHIRST, M. W., YUAN, F. e CHILKOTI, A. Tumor Vascular Permeability, Accumulation, and Penetration of Macromolecular Drug Carriers. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **98**, (2006) 335–344.

21. MAEDA, H. Tumor-Selective Delivery of Macromolecular Drugs via the EPR Effect: Background and Future Prospects. *Bioconjug. Chem.* **21**, (2010) 797–802.

22. Toporkiewicz, M., Meissner, J., Matuszewicz, L., Czogalla, A. e Sikorski, A. F. Toward a magic or imaginary bullet? Ligands for drug targeting to cancer cells: principles, hopes, and challenges. *Int. J. Nanomedicine Dovepress* **10**, (2015) 1399–1414.

23. ZHANG, X.-X., EDEN, H. S. e CHEN, X. Peptides in cancer nanomedicine: Drug carriers, targeting ligands and protease substrates. *J. Control. Release* **159**, (2012) 2–13.

24. OPOKU-DAMOAH, Y., WANG, R., ZHOU, J. e DING, Y. Versatile Nanosystem-Based Cancer Theranostics: Design Inspiration and Predetermined Routing. *Theranostics* **6**, (2016) 986–1003.

25. BAR-ZEEV, M., LIVNEY, Y. D. e ASSARAF, Y. G. Targeted nanomedicine for cancer therapeutics: Towards precision medicine overcoming drug resistance. *Drug Resist. Updat.* **31**, (2017) 15–30.

26. XU, X., HO, W., ZHANG, X., BERTRAND, N. e FAROKHZAD, O. Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy. *Trends Mol. Med.* **21**, (2015) 223–232.

27. ALOK, A., KISHORE, M., PANAT, S., UPADHYAY, N., AGARWAL, N. e AGGARWAL, A. Nanotechnology: A boon in oral cancer diagnosis and therapeutics. *SRM J. Res. Dent. Sci.* **4**, (2013) 154.

28. LEE, J. J., SAIFUL YAZAN, L. e CHE ABDULLAH, C. A. A review on current nanomaterials and their drug conjugate for targeted breast cancer treatment. *Int. J. Nanomedicine* **Volume 12**, (2017) 2373–2384.

29. SALIM, M., MINAMIKAWA, H., SUGIMURA, A. e HASHIM, R. Amphiphilic designer nano-carriers for controlled release: from drug delivery to diagnostics. *Med. Chem. Commun.* **5**,

- (2014) 1602–1618.
30. HOWELL, M., WANG, C., MAHMOUD, A., HELLERMANN, G., MOHAPATRA, S. S. e MOHAPATRA, S. Dual-function theranostic nanoparticles for drug delivery and medical imaging contrast: perspectives and challenges for use in lung diseases. *Drug Deliv. Transl. Res.* **3**, (2013) 352–363.
31. SOPPIMATH, K. S., AMINABHAVI, T. M., KULKARNI, A. R. e RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Control. Release* **70**, (2001) 1–20.
32. CHAN, J. M., VALENCIA, P. M., ZHANG, L., LANGER, R. e FAROKHZAD, O. C. Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. em *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* **624**, (2010). 163–175.
33. BALA, I., HARIHARAN, S. e KUMAR, M. N. V. R. PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **21**, (2004) 387–422.
34. PAÑOS, I., ACOSTA, N. e HERAS, A. New drug delivery systems based on chitosan. *Curr. Drug Discov. Technol.* **5**, (2008) 333–41.
35. EL-SAY, K. M. e EL-SAWY, H. S. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. *Int. J. Pharm.* **528**, (2017) 675–691.
36. SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S. S., FREITAS, L. DE L. e POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quim. Nova* **26**, (2003) 726–737.
37. ABBASI, E., AVAL, S. F., AKBARZADEH, A., MILANI, M., NASRABADI, H. T., JOO, S. W., HANIFEHPOUR, Y., NEJATI-KOSHKI, K. e PASHAEI-ASL, R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res. Lett.* **9**, (2014) 247.
38. KALHAPURE, R. S., KATHIRAVAN, M. K., AKAMANCHI, K. G. e GOVENDER, T. Dendrimers – from organic synthesis to pharmaceutical applications: an update. *Pharm. Dev. Technol.* **20**, (2015) 22–40.
39. ASTRUC, D., BOISSELIER, E. e ORNELAS, C. Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, Photonics, and Nanomedicine. *Chem. Rev.* **110**, (2010) 1857–1959.
40. GAMAGE, N. H., JING, L., WORSHAM, M. J. e ALI, M. M. Targeted Theranostic Approach for Glioma Using Dendrimer-Based Curcumin Nanoparticle. *J. Nanomed. Nanotechnol.* **7**, (2016).
41. AL-JAMAL, W. T. e KOSTARELOS, K. Liposomes: From a Clinically Established Drug Delivery System to a Nanoparticle Platform for Theranostic Nanomedicine. *Acc. Chem. Res.* **44**, (2011) 1094–1104.
42. LAMICHHANE, N., UDAYAKUMAR, T., D'SOUZA, W., SIMONE II, C., RAGHAVAN, S., POLF, J. e MAHMOOD, J. Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug

Delivery. *Molecules* **23**, (2018) 288.

43. NOBLE, G. T., STEFANICK, J. F., ASHLEY, J. D., KIZILTEPE, T. e BILGICER, B. Ligand-targeted liposome design: challenges and fundamental considerations. *Trends Biotechnol.* **32**, (2014) 32–45.

44. ALLEN, T. M. e CULLIS, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **65**, (2013) 36–48.

45. CAGEL, M., TESAN, F. C., BERNABEU, E., SALGUEIRO, M. J., ZUBILLAGA, M. B., MORETTON, M. A. e CHIAPPETTA, D. A. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **113**, (2017) 211–228.

46. TORCHILIN, V. P. Micellar Nanocarriers: Pharmaceutical Perspectives. *Pharm. Res.* **24**, (2006) 1–16.

47. DAI, Z., TU, Y. e ZHU, L. Multifunctional Micellar Nanocarriers for Tumor-Targeted Delivery of Hydrophobic Drugs. *J. Biomed. Nanotechnol.* **12**, (2016) 1199–210.

48. TIAN, Y., SHI, C., SUN, Y., ZHU, C., SUN, C. C. e MAO, S. Designing Micellar Nanocarriers with Improved Drug Loading and Stability Based on Solubility Parameter. *Mol. Pharm.* **12**, (2015) 816–825.

49. SABRA, S., ABDELMONEEM, M., ABDELWAKIL, M., MABROUK, M. T., ANWAR, D., MOHAMED, R., KHATTAB, S., BEKHIT, A., ELKHODAIRY, K., FREAG, M. e ELZOGHBY, A. Self-Assembled Nanocarriers Based on Amphiphilic Natural Polymers for Anti- Cancer Drug Delivery Applications. *Curr. Pharm. Des.* **23**, (2018) 5213–5229.

50. TAPEC, R., ZHAO, X. J. e TAN, W. Development of organic dye-doped silica nanoparticles for bioanalysis and biosensors. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2**, 405–9.

51. PARK, J.-H., GU, L., VON MALTZAHN, G., RUOSLAHTI, E., BHATIA, S. N. e SAILOR, M. J. Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications. *Nat. Mater.* **8**, (2009) 331–336.

52. BAGWE, R. P., HILLIARD, L. R. e TAN, W. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding. *Langmuir* **22**, (2006) 4357–62.

53. GIRET, S., WONG CHI MAN, M. e CARCEL, C. Mesoporous-Silica-Functionalized Nanoparticles for Drug Delivery. *Chem. - A Eur. J.* **21**, (2015) 13850–13865.

54. ZHAO, Y., VIVERO-ESCOTO, J. L., SLOWING, I. I., TREWYN, B. G. e LIN, V. S.-Y. Capped mesoporous silica nanoparticles as stimuli-responsive controlled release systems for intracellular drug/gene delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* **7**, (2010) 1013–1029.

55. XIE, J., HUANG, J., LI, X., SUN, S. e CHEN, X. Iron oxide nanoparticle platform for biomedical applications. *Curr. Med. Chem.* **16**, (2009) 1278–94.

56. CHEN, B., WU, W. e WANG, X. Magnetic iron oxide nanoparticles for tumor-targeted

- therapy. *Curr. Cancer Drug Targets* **11**, (2011) 184–9.
57. BAÑOBRE-LÓPEZ, M., TEIJEIRO, A. e RIVAS, J. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. *Reports Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Pozn. Polish Soc. Radiat. Oncol.* **18**, (2013) 397–400.
58. GAUTIER, J., ALLARD-VANNIER, E., MUNNIER, E., SOUCÉ, M. e CHOURPA, I. Recent advances in theranostic nanocarriers of doxorubicin based on iron oxide and gold nanoparticles. *J. Control. Release* **169**, (2013) 48–61.
59. KUMAR, A., MA, H., ZHANG, X., HUANG, K., JIN, S., LIU, J., WEI, T., CAO, W., ZOU, G. e LIANG, X.-J. Gold nanoparticles functionalized with therapeutic and targeted peptides for cancer treatment. *Biomaterials* **33**, (2012) 1180–1189.
60. KUMAR, A., MAZINDER BORUAH, B. e LIANG, X.-J. Gold Nanoparticles: Promising Nanomaterials for the Diagnosis of Cancer and HIV/AIDS. *J. Nanomater.* **2011**, (2011) 1–17.
61. CHAN, W. C. W., MAXWELL, D. J., GAO, X., BAILEY, R. E., HAN, M. e NIE, S. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr. Opin. Biotechnol.* **13**, (2002) 40–6.
62. SHIRASAKI, Y., SUPRAN, G. J., BAWENDI, M. G. e BULOVIĆ, V. Emergence of colloidal quantum-dot light-emitting technologies. *Nat. Photonics* **7**, (2013) 13–23.
63. RESCH-GENGER, U., GRABOLLE, M., CAVALIERE-JARICOT, S., NITSCHKE, R. e NANN, T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat. Methods* **5**, (2008) 763–775.
64. MICHALET, X., PINAUD, F. F., BENTOLILA, L. A., TSAY, J. M., DOOSE, S., LI, J. J., SUNDARESAN, G., WU, A. M., GAMBHIR, S. S. e WEISS, S. Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics. *Science (80-.)*. **307**, (2005) 538–544.
65. CHOI, K. Y., LIU, G., LEE, S. e CHEN, X. Theranostic nanoplatfoms for simultaneous cancer imaging and therapy: current approaches and future perspectives. *Nanoscale* **4**, (2012) 330–342.
66. JANIB, S. M., MOSES, A. S. e MACKAY, J. A. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **62**, (2010) 1052–1063.
67. PARK, K., LEE, S., KANG, E., KIM, K., CHOI, K. e KWON, I. C. New Generation of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Imaging and Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **19**, (2009) 1553–1566.
68. HEALTH, C. FOR D. AND R. Medical Imaging - Ultrasound Imaging.
69. *Theranostics and Image Guided Drug Delivery*. (Royal Society of Chemistry, 2018). doi:10.1039/9781788010597.
70. CHEN, J., RATNAYAKA, S., ALFORD, A., KOZLOVSKAYA, V., LIU, F., XUE, B., HOYT, K. e KHARLAMPIEVA, E. Theranostic Multilayer Capsules for Ultrasound Imaging and Guided Drug

- Delivery. *ACS Nano* **11**, (2017) 3135–3146.
71. SHILO, M., REUVENI, T., MOTIEI, M. e POPOVTZER, R. Nanoparticles as computed tomography contrast agents: current status and future perspectives. *Nanomedicine* **7**, (2012) 257–269.
72. LIU, Y., AI, K. e LU, L. Nanoparticulate X-ray Computed Tomography Contrast Agents: From Design Validation to in Vivo Applications. *Acc. Chem. Res.* **45**, (2012) 1817–1827.
73. RABIN, O., MANUEL PEREZ, J., GRIMM, J., WOJTKIEWICZ, G. e WEISSLEDER, R. An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles. *Nat. Mater.* **5**, (2006) 118–122.
74. KIM, D., PARK, S., LEE, J. H., JEONG, Y. Y. e JON, S. Antibiofouling Polymer-Coated Gold Nanoparticles as a Contrast Agent for in Vivo X-ray Computed Tomography Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, (2007) 7661–7665.
75. ZANZONICO, P. Principles of nuclear medicine imaging: planar, SPECT, PET, multimodality, and autoradiography systems. *Radiat. Res.* **177**, (2012) 349–64.
76. PYSZ, M. A., GAMBHIR, S. S. e WILLMANN, J. K. Molecular imaging: current status and emerging strategies. *Clin. Radiol.* **65**, (2010) 500–516.
77. LIU, Y. e WELCH, M. J. Nanoparticles Labeled with Positron Emitting Nuclides: Advantages, Methods, and Applications. *Bioconjug. Chem.* **23**, (2012) 671–682.
78. Magnetic Resonance Imaging (MRI) | National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Disponível em: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri>. (Acedido: 11.ª Março 2018).
79. WANG, C., RAVI, S., GARAPATI, U. S., DAS, M., HOWELL, M., MALLELAMALLELA, J., ALWARAPAN, S., MOHAPATRA, S. S. e MOHAPATRA, S. Multifunctional Chitosan Magnetic-Graphene (CMG) Nanoparticles: a Theranostic Platform for Tumor-targeted Co-delivery of Drugs, Genes and MRI Contrast Agents. *J. Mater. Chem. B* **1**, (2013) 4396–4405.
80. TAN, M. e WU, A. *Nanomaterials for Tumor Targeting Theranostics*. (Co-published with HEP, 2016). doi:10.1142/9396.
81. DAVIS, M. E., CHEN, Z. e SHIN, D. M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **7**, (2008) 771–782.
82. SMITH, A., DUAN, H., MOHS, A. e NIE, S. Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular and cellular imaging☆. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **60**, (2008) 1226–1240.
83. LANONE, S. e BOCZKOWSKI, J. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. *Curr. Mol. Med.* **6**, (2006) 651–63.
84. MEYERS, J. D., DOANE, T., BURDA, C. e BASILION, J. P. Nanoparticles for imaging and treating brain cancer. *Nanomedicine* **8**, (2013) 123–143.

85. BASSO, J., MIRANDA, A., SOUSA, J., PAIS, A. e VITORINO, C. Repurposing drugs for glioblastoma: From bench to bedside. *Cancer Lett.* **428**, (2018) 173–183.
86. OHGAKI, H. e KLEIHUES, P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* **109**, (2005) 93–108.
87. OHGAKI, H. e KLEIHUES, P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* **109**, (2005) 93–108.
88. OHGAKI, H. e KLEIHUES, P. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **64**, (2005) 479–489.
89. FAN, Z., YU, H. e RAY, P. C. Theranostic nanomedicine for cancer detection and treatment. *J. Food Drug Anal.* **22**, (2014) 3–17.
90. SAENZ DEL BURGO, L., HERNÁNDEZ, R. M., ORIVE, G. e PEDRAZ, J. L. Nanotherapeutic approaches for brain cancer management. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **10**, (2014) e905–e919.
91. HENDRICKS, B. K., COHEN-GADOL, A. A. e MILLER, J. C. Novel delivery methods bypassing the blood-brain and blood-tumor barriers. *Neurosurg. Focus* **38**, (2015) E10.
92. KOO, Y., REDDY, G., BHOJANI, M., SCHNEIDER, R., PHILBERT, M., REHEMTULLA, A., ROSS, B. e KOPELMAN, R. Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplatfoms☆. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **58**, (2006) 1556–1577.
93. MEYERS, J. D., DOANE, T., BURDA, C. e BASILION, J. P. Nanoparticles for imaging and treating brain cancer. *Nanomedicine* **8**, (2013) 123–143.
94. BHOJANI, M. S., VAN DORT, M., REHEMTULLA, A. e ROSS, B. D. Targeted Imaging and Therapy of Brain Cancer Using Theranostic Nanoparticles. *Mol. Pharm.* **7**, (2010) 1921–1929.
95. REDDY, G. R., BHOJANI, M. S., MCCONVILLE, P., MOODY, J., MOFFAT, B. A., HALL, D. E., KIM, G., KOO, Y.-E. L., WOOLLISCROFT, M. J., SUGAI, J. V., JOHNSON, T. D., PHILBERT, M. A., KOPELMAN, R., REHEMTULLA, A. e ROSS, B. D. Vascular Targeted Nanoparticles for Imaging and Treatment of Brain Tumors. *Clin. Cancer Res.* **12**, (2006) 6677–6686.
96. SUN, C., LEE, J. e ZHANG, M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery☆. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **60**, (2008) 1252–1265.
97. CARDOSO, V. F., FRANCESKO, A., RIBEIRO, C., BAÑOBRE-LÓPEZ, M., MARTINS, P. e LANCEROS-MENDEZ, S. Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv. Healthc. Mater.* **7**, (2018) 1700845.
98. BOBO, D., ROBINSON, K. J., ISLAM, J., THURECHT, K. J. e CORRIE, S. R. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm. Res.* **33**,

(2016) 2373–2387.

99. PURUSHOTHAM, S. e RAMANUJAN, R. V. Thermoresponsive magnetic composite nanomaterials for multimodal cancer therapy. *Acta Biomater.* **6**, (2010) 502–510.

100. SINGH, A. e SAHOO, S. K. Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics. *Drug Discov. Today* **19**, (2014) 474–481.

101. CARDOSO, V. F., FRANCESKO, A., RIBEIRO, C., BAÑOBRE-LÓPEZ, M., MARTINS, P. e LANCEROS-MENDEZ, S. Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv. Healthc. Mater.* **7**, (2018) 1700845.

102. ORRINGER, D. A., KOO, Y. E., CHEN, T., KOPELMAN, R., SAGHER, O. e PHILBERT, M. A. Small solutions for big problems: the application of nanoparticles to brain tumor diagnosis and therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* **85**, (2009) 531–4.

103. GABATHULER, R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiol. Dis.* **37**, (2010) 48–57.

104. ZHANG, L., GU, F., CHAN, J., WANG, A., LANGER, R. e FAROKHZAD, O. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *Clin. Pharmacol. Ther.* **83**, (2008) 761–769.

105. MCCARTHY, J. R. The future of theranostic nanoagents. *Nanomedicine* **4**, (2009) 693–695.