

Francisca Patrícia Gonçalves Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa *versus* quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Patrícia David, da Dra. Cláudia Furtado e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras 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

Capa

Imagem de “The Scientist Magazine©” 2014, créditos de ©Laguna Design/Science Photo
Library – “Medical Nanoparticles”.

Francisca Patrícia Gonçalves Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa *versus* quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Ana Patrícia David, da Doutora Cláudia Furtado e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras 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, Francisca Patrícia Gonçalves Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013172238, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa versus quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas” 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, 03 de setembro de 2018.

Francisca Patrícia Gonçalves Santos

(Francisca Patrícia Gonçalves Santos)

Agradecimentos

É com a maior alegria que expresso os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus pais, por todo o esforço despendido de forma a que eu pudesse concretizar o desejo de estudar no Ensino Superior na cidade de Coimbra e por todo o carinho e paciência.

Aos meus irmãos, por todos os momentos partilhados e por todo o carinho, apoio e confiança.

Aos amigos de sempre e aos amigos que Coimbra me deu, pelo companheirismo, força, motivação e por todos os momentos inesquecíveis partilhados.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, pela disponibilidade constante de apoio, por todos os conselhos e sugestões de melhoria prestados e por toda a orientação concedida na realização da minha monografia.

À Dr.^a Ana Patrícia David e a toda a equipa da Farmácia Nazareth, pela amizade, hospitalidade, dedicação, profissionalismo e orientação ao longo do meu estágio em Farmácia Comunitária.

À Dr.^a Cláudia Furtado e a toda a equipa da Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde do INFARMED, I. P, que por toda a partilha de conhecimentos, sabedoria e apoio me proporcionaram uma experiência de estágio bastante enriquecedora.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes, por toda a partilha e transmissão de conhecimentos e valores.

A Coimbra.

Resumo

No âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento apresenta, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), o relatório de estágio em Farmácia Comunitária, relativo ao estágio realizado na Farmácia Nazareth, em Coimbra, e o relatório de estágio na Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P, relativo ao estágio realizado no Infarmed, em Lisboa. Este documento inclui ainda a monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa *versus* quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas”.

Durante as últimas décadas, as micelas poliméricas têm recebido grande atenção, como novos nanosistemas de entrega de fármacos, para otimizar o tratamento de inúmeras doenças, nomeadamente do cancro. Estes nanotransportadores exibem várias vantagens *in vitro* e *in vivo*, assim como uma maior estabilidade e solubilidade para fármacos hidrofóbicos. Uma abordagem para otimizar estas propriedades consiste na combinação de vários polímeros para a preparação de micelas poliméricas, aumentando assim a eficácia da entrega direcionada do fármaco ao tumor.

Esta monografia fornece uma visão geral sobre várias das formulações baseadas em micelas poliméricas que apresentam aplicação na quimioterapia oral, destacando-se os poloxameros, PEG-PLA, PEG-PCL e PEG-PLGA como os copolímeros utilizados na preparação destas formulações micelares. Além disso, o presente documento também apresenta resultados de estudos sobre a aplicação terapêutica de micelas poliméricas na quimioterapia oral.

Palavras-chave: quimioterapia oral, nanotransportadores, copolímeros, micelas poliméricas, terapia oncológica.

Abstract

Within the scope of the unit of Curricular Internship of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, this document presents, in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats), the internship report in Community Pharmacy, performed at Farmácia Nazareth, in Coimbra, and the internship report at the Health Technology Assessment Directorate of INFARMED - National Authority of Medicines and Health Products, I.P, performed at Infarmed, in Lisbon. This document also includes the monography entitled "Intravenous chemotherapy versus oral chemotherapy: A new challenge for polymeric micelles".

During the last decades, polymeric micelles have received great attention as new drug delivery nanosystems, optimizing the treatment of numerous diseases, namely cancer. These nanocarriers exhibit various advantages *in vitro* and *in vivo*, as well as increased stability and solubility of hydrophobic drugs. An approach to optimize these properties is the combination of various polymers for the preparation of polymeric micelles, thereby increasing the efficacy of targeted delivery of the drug to the tumor.

This monography provides an overview of several formulations based on polymeric micelles that have application in oral chemotherapy, highlighting poloxamers, PEG-PLA, PEG-PCL and PEG-PLGA as copolymers used in the preparation of these micellar formulations. In addition, the present document also presents studies conducted on the therapeutic application of polymeric micelles in oral chemotherapy.

Keywords: oral chemotherapy, nanocarriers, copolymers, polymeric micelles, cancer therapy.

Índice

Agradecimentos _____	i
Resumo _____	ii
Abstract _____	iii
Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária _____	1
Lista de Abreviaturas _____	2
1. Introdução _____	3
2. Análise SWOT _____	4
2.1. PONTOS FORTES _____	4
2.1.1. Aplicação e integração da aprendizagem teórica do MICF _____	4
2.1.2. A equipa da Farmácia _____	4
2.1.3. Localização e população-alvo da Farmácia _____	5
2.1.4. Comunicação de Informação da Farmácia _____	5
2.1.5. Sifarma 2000® _____	5
2.1.6. Dermocosmética _____	6
2.1.7. Manual de Gestão da Qualidade da Farmácia, Procedimentos e Boas Práticas em Farmácia _____	6
2.2. PONTOS FRACOS _____	7
2.2.1. Nomes comerciais _____	7
2.2.2. Insegurança nas áreas da Dermofarmácia e Cosmética e Suplementos Alimentares _____	7
2.2.3. Não preparação de medicamentos manipulados _____	7
2.3. OPORTUNIDADES _____	8
2.3.1. Novo Sistema de Atendimento Sifarma _____	8
2.3.2. Formações _____	8
2.4. AMEAÇAS _____	9
2.4.1. Constante alteração e atualização de preços _____	9
2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fora das farmácias _____	10
3. Caso Clínico _____	12
4. Conclusão _____	13
5. Referências Bibliográficas _____	14

Parte II - Relatório de Estágio na Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED, I.P.	15
Lista de Abreviaturas	16
1. Introdução	17
2. Análise SWOT	18
2.1. PONTOS FORTES	18
2.1.1. Plano de Integração	18
2.1.2. Equipa da DATS	18
2.1.3. Atividades Desenvolvidas	18
2.1.4. Reuniões Farmacêuticas	19
2.2. PONTOS FRACOS	20
2.2.1. Duração do estágio	20
2.2.2. Desequilíbrio na distribuição temporal de tarefas a realizar	20
2.3. OPORTUNIDADES	21
2.3.1. Visita ao laboratório	21
2.3.2. Conhecimento prático de Saídas Profissionais	21
2.4. AMEAÇAS	22
2.4.1 Pressão e influência externa	22
3. Conclusão	23
4. Referências Bibliográficas	24
5. Anexos	25
5.1. Anexo I - Plano de Integração	25
Parte III - Monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa versus quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas”	27
Lista de Abreviaturas	28
1. Introdução	29
2. Quimioterapia intravenosa versus quimioterapia oral: vantagens e desvantagens	30
3. Micelas poliméricas	31
3.1. Definição	31
3.2. Estrutura	32
3.3. Métodos de preparação	35
4. Aplicação das micelas poliméricas na quimioterapia oral	40
4.1. Poloxameros	40
4.2. PEG-PLA	41
4.3. PEG-PCL	42

4.4. PEG-PLGA _____	43
4.5. Micelas polianiónicas mucoadesivas _____	44
4.6. Algumas aplicações terapêuticas _____	45
5. Conclusão _____	51
6. Perspetivas Futuras _____	51
7. Referências Bibliográficas _____	53

Parte I
Relatório de Estágio em Farmácia
Comunitária

Lista de Abreviaturas

FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
PVP	Preço de Venda ao Público
SPR	Sistema de Preços de Referência
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública, tem como principal responsabilidade privilegiar a saúde e o bem-estar do doente em particular e do cidadão em geral. Desta forma, é o profissional de saúde responsável por exaltar a importância do uso racional do medicamento, e pela aposta na adesão à terapêutica, contribuindo assim para um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.¹

No exercício da sua profissão em Farmácia Comunitária, o farmacêutico deve manter sempre atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar constantemente a sua atividade, de forma a enfrentar os desafios emergentes da sociedade e para que seja prestado continuamente um serviço de qualidade aos utentes.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), proporciona aos estudantes a oportunidade de consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica em contexto de prática profissional.

Por forma a concluir o meu percurso académico, escolhi a Farmácia Nazareth, em Coimbra, para realizar o meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, sob a orientação da Dr.^a Ana Patrícia David e colaboração de toda a sua equipa técnica.

O presente relatório do meu estágio curricular, elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), visa avaliar os pontos fortes e fracos do meu estágio, bem como as oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa.

2. Análise SWOT

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Aplicação e integração da aprendizagem teórica do MICF

O plano de estudos multidisciplinar do MICF permitiu-me adquirir uma panóplia de conhecimentos e uma visão alargada da atividade farmacêutica. Particularmente, e no que diz respeito a este estágio, foi fundamental a forte componente teórica apresentada pelo MICF, nomeadamente em Farmacologia e em Tecnologia Farmacêutica. O conhecimento em Farmacologia foi essencial para compreender uma receita médica e o estado fisiopatológico do utente, pois permitiu-me identificar a doença e partilhar conhecimento em relação à substância ativa, nomeadamente, sobre a ação do medicamento e sobre os possíveis efeitos indesejáveis que pode ter no utente. Por outro lado, a Tecnologia Farmacêutica permitiu-me conhecer os aspetos técnicos do medicamento, prever a sua estabilidade e alertar para o seu uso com segurança.

Desta forma, o MICF foi uma ferramenta fundamental na transmissão de conhecimentos sobre o medicamento, auxiliando-me na compreensão e na resposta das situações que me foram surgindo ao longo do estágio.

2.1.2. A equipa da Farmácia

Durante o meu estágio, toda a equipa da Farmácia Nazareth demonstrou sempre disponibilidade de ajuda e apoio, e desde que iniciei o estágio que me foi dada liberdade para procurar auxílio, de forma consciente, sempre que necessário. Ao longo do estágio, foram-me indicadas novas funções e dada cada vez mais autonomia nas já existentes, o que permitiu o desenvolvimento e também o melhoramento das minhas capacidades individuais e de resolução de problemas.

A atividade de dispensa de medicamentos e o contacto de forma mais próxima com os utentes é um momento de certa ansiedade e insegurança, pelo que ter uma equipa de profissionais dispostos a intervir sempre que necessitei foi fundamental para ganhar mais confiança durante todo o período de atendimento ao balcão. Acredito e defendo que uma farmácia é feita sobretudo pela competência, profissionalismo e simpatia das pessoas que nela trabalham e não tanto pelos medicamentos e produtos que apresenta para venda.

2.1.3. Localização e população-alvo da Farmácia

A Farmácia Nazareth tem a vantagem de estar inserida numa zona estratégica da cidade de Coimbra, localizando-se perto de um centro de saúde, de escolas e também de áreas residenciais. A heterogeneidade de utentes que visitam a farmácia, pelas diferentes faixas etárias e estratos socioeconómicos, assumiu-se como um dos pontos fortes deste estágio uma vez que me possibilitou o contacto com situações bastante distintas, e desta forma, facultando-me competências enquanto futura profissional de saúde.

2.1.4. Comunicação de Informação da Farmácia

Ao longo do meu estágio houve sempre um grande incentivo para a partilha de informação entre todos os colaboradores da equipa, dando assim lugar à partilha de ideias e sugestões de melhoria, que permitissem detetar falhas e solucionar problemas. Alguns dos exemplos de sugestões de melhoria apresentadas por mim e pela minha colega, também estagiária, e que foram aceites por parte da equipa, destacam-se de seguida:

- A criação de um expositor com produtos mencionados no catálogo de Pontos Saúde, de forma a incentivar o rebate de pontos do Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas por produtos;
- A alteração na organização de montras e lineares, de forma a criar maior visibilidade e impacto.

2.1.5. Sifarma 2000®

O Sifarma 2000®, desenvolvido pela Glintt, é a ferramenta de gestão e atendimento farmacêutico mais prevalente em Portugal, sendo utilizado por 90% das Farmácias Comunitárias.²

O *software* permite gerir e controlar *stocks* mínimos e máximos, prazos de validade, vendas médias, gerar encomendas instantâneas e diárias diretamente aos armazenistas de forma rápida e em tempo útil. Além de auxiliar nestes processos de gestão, o Sifarma 2000® auxilia também no atendimento, onde os atalhos e o suporte científico, extremamente pertinente e de qualidade, garantem que o foco é o bom aconselhamento do utente.²

Assim o Sifarma 2000[®] demonstrou-se uma grande ferramenta de ensino e de suporte, oferecendo-me uma maior segurança no atendimento e no cuidado prestado na dispensa dos medicamentos.

2.1.6. Dermocosmética

A Farmácia Nazareth apresenta uma ampla gama de dermocosmética, por forma a responder às necessidades dos utentes. A formação académica não consegue, naturalmente, transmitir aos alunos conhecimentos específicos sobre as diversas marcas e produtos cosméticos, mais comuns em farmácia comunitária. Por ser uma área de destaque, e ter uma oferta variada, fui confrontada com a necessidade de aprender cada vez mais. Desta forma, a equipa da Farmácia Nazareth mostrou-se disponível, ao longo de todo o estágio, para me transmitir conhecimentos nesta área, quer através de esclarecimentos em frente aos lineares de produtos cosméticos de diferentes marcas, quer pela disponibilização de documentos informativos sobre diversas marcas de dermocosmética.

2.1.7. Manual de Gestão da Qualidade da Farmácia, Procedimentos e Boas Práticas em Farmácia

Uma das atividades que pude realizar ao longo do estágio foi colaborar na realização de uma nova edição do Manual de Gestão da Qualidade da Farmácia e de novas revisões de procedimentos, nomeadamente de verificação de prazos de validade; monitorização de condições de preparação e conservação de medicamentos e produtos; devolução de medicamentos/produtos a fornecedores; gestão de quebras; gestão de reclamações a fornecedores; farmacovigilância. A execução desta atividade, permitiu-me não só ter uma noção mais aprofundada da parte organizacional que está inerente à Farmácia Comunitária, como também desenvolver e melhorar a minha capacidade de integração em projetos de equipa e as minhas capacidades de responsabilidade, empenho, precisão e organização.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Nomes comerciais

Uma das dificuldades sentidas quando iniciei o atendimento ao balcão foi na capacidade de associar nomes comerciais a substâncias ativas e vice-versa. Na grande maioria das vezes, os utentes mencionavam os nomes comerciais ou então pediam o genérico de um dado nome comercial. Nestas situações tive de recorrer ao sistema informático para aceder à informação, ou pedir ajuda e perguntar a um elemento da equipa farmacêutica. No final do estágio, devido à experiência que fui adquirindo, concluí que fui capaz de ir superando esta dificuldade.

2.2.2. Insegurança nas áreas da Dermofarmácia e Cosmética e Suplementos Alimentares

Um dos pontos fracos que destaco do meu estágio é o pouco conhecimento adquirido pela formação académica, nas áreas da Dermofarmácia e Cosmética e Suplementos Alimentares, sendo duas áreas muito presentes e solicitadas pela população em geral.

De fato, senti que esta falta de uma formação mais vasta e aprofundada nestas áreas, comprometeu a qualidade e a eficácia dos meus atendimentos, na medida em que demonstrei alguma insegurança nos atendimentos em que a minha principal função era o aconselhamento ao utente. Por isso, penso que é importante melhorar e aprofundar a formação académica nestas duas áreas, ao longo do MICF, uma vez que se encontram em crescimento no mercado da Farmácia Comunitária.

2.2.3. Não preparação de medicamentos manipulados

Outro dos outros pontos fracos do meu estágio foi o fato de não ter tido oportunidade de preparar medicamentos manipulados. De acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.³ O meu contacto com o laboratório da farmácia foi, assim, reduzido e dedicado exclusivamente à reconstituição de medicamentos extemporâneos durante o atendimento.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Novo Sistema de Atendimento Sifarma

Em relação às oportunidades deste estágio, a primeira que destaco foi o fato de puder trabalhar com o novo Sistema de Atendimento Sifarma. Tive a oportunidade de realizar uma formação sobre o Módulo de Atendimento do Sifarma, através do portal de aprendizagem on-line da Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão, bem como, pô-la em prática, através da realização do atendimento ao público por este novo sistema de atendimento. Tal oportunidade só me foi possível, uma vez que a farmácia onde estagiei estava inserida como farmácia piloto deste novo Sistema de atendimento Sifarma.

Este novo Sistema de Atendimento Sifarma é, na minha opinião, visualmente mais apelativo e intuitivo que o Sifarma 2000[®] e apresenta inúmeras vantagens face ao Sifarma anterior, das quais saliento: o sistema guardar o histórico da terapêutica de um utente com ficha de cliente, mencionando se se trata de uma terapêutica que está a ser utilizada pela primeira vez, ou que está ativa ou descontinuada – tal possibilita um acompanhamento mais personalizado e facilita o atendimento; maior simplicidade na emissão da documentação contabilística, nomeadamente na separação de faturas por nome de utente, produtos ou IVA; possibilidade de desistir do atendimento em qualquer altura deste processo – tal não se verifica no Sifarma 2000[®].

2.3.2. Formações

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a diversas apresentações promovidas por delegados de informação médica de diferentes laboratórios, onde foram apresentados e avaliados produtos já existentes ou prontos a serem lançados no mercado. Estas sessões permitiram-me identificar as situações específicas para as quais certos produtos estão indicados e esclarecer dúvidas relacionadas com os produtos apresentados, contribuindo assim para dinamizar a venda e o aconselhamento farmacêutico de tais produtos. De entre as formações que assisti, expostas por delegados de informação médica, destacam-se as dos seguintes laboratórios: Krka[®], Basi laboratórios[®], Gibiter Easyhaler[®], Barral[®], URGO[®], BioActivo[®], Lierac[®], Phyto[®], Caudalie[®], Bioderma[®], Valdispert[®], Excilor[®], ROTER Cystiberry[®], Oenobiol[®], Scholl[®], NUTRICIA[®], Chicco[®].

Participei também em algumas formações externas, em conjunto com outros colaboradores de outras farmácias, que contribuíram igualmente para enriquecer o meu conhecimento e desempenho no atendimento. Das formações externas, às quais assisti durante o período de estágio, destaco as seguintes:

- 1) Ação de formação subordinada ao tema: Deficiência de Selénio em Portugal, realizada pela Pharma Nord (Duração: 4 horas);
- 2) Ações de formação sobre as diferentes gamas e respetivos produtos das marcas: Uriage (Duração: 4 horas) e ISDIN (Duas formações, cada uma delas com duração de 2 horas);
- 3) Ação de formação subordinada ao tema: Desafios na utilização de anti-histamínicos (Duração: 1,5 horas);
- 4) Ação de formação sobre os suplementos alimentares – Gama BioActivo, realizada pela Pharma Nord (Duração: 5 horas);
- 5) Ação de formação sobre a Contraceção e a Pele, realizada pela Gedeon Richter (Duração: 1,5 horas);
- 6) Ação de formação sobre a Psoríase, Aconselhamento e Intervenção Farmacêutica, realizada no âmbito da Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão (Duração: 1,5 horas).

A participação frequente em diversas formações é, na minha opinião, uma excelente forma de aprendizagem, pelo que tentei sempre agarrar e aproveitar esta oportunidade.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Constante alteração e atualização de preços

Em Portugal, os preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, são regulados pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., obedecendo ao regime de preços máximos, que são os Preços de Venda ao Público (PVP).⁴

De acordo com o estabelecido na alínea a) do n.º 1 do artigo 4.º da Portaria n.º 195-B/2015, de 30 de junho, o Conselho Diretivo do INFARMED, I. P., de acordo com o disposto no artigo 19.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, aprova e publica até ao 20.º dia do último mês de cada trimestre civil, os preços de referência para cada um dos grupos homogêneos de medicamentos, para produzir efeitos no 1.º dia do trimestre civil a

que respeitam. O preço de referência para cada grupo homogêneo corresponde à média dos cinco PVP mais baixos praticados no mercado, tendo em consideração os medicamentos que integram aquele grupo.⁵

Em determinadas situações, as sucessivas alterações de preços dos medicamentos e as atualizações trimestrais do Sistema de Preços de Referência (SPR) podem constituir uma ameaça para a relação entre os profissionais de farmácia e os utentes. As constantes alterações de preços podem ser interpretadas como decorrentes da política de uma farmácia, o que pode gerar uma certa desconfiança por parte dos utentes que desconhecem o processo de regulamentação de preços dos medicamentos.

Para além disso, a introdução da Nova Receita Eletrónica veio disponibilizar uma informação adicional ao utente relativa ao custo máximo da medicação prescrita, se este não optar por um medicamento mais caro. Uma vez que este valor é atualizado trimestralmente no âmbito do SPR, na eventualidade do utente apresentar uma receita médica com uma validade que compreenda os meses destas atualizações, há a possibilidade de que o valor máximo descrito na receita esteja desatualizado. Perante esta situação, no decorrer do estágio, tive a necessidade de esclarecer alguns utentes sobre esta questão, na medida em que muitos deles questionavam o porquê dos preços estarem mais caros.

Por tudo isto, destaco esta como uma ameaça externa à farmácia que considero poder ser ultrapassada através da educação do utente sobre esta temática.

2.4.2. Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fora das farmácias

De acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, os MNSRM para uso humano passaram a poder ser vendidos ao público fora das farmácias em locais sujeitos ao registo prévio no INFARMED I. P. e ao cumprimento dos requisitos legais e regulamentares.⁶

Esta medida permitiu um maior acesso aos MNSRM pela população em geral, e ao mesmo tempo contribuiu para uma redução dos preços destes medicamentos, uma vez que se tratam de produtos com um regime de preço livre, existindo apenas uma margem de comercialização máxima para cada categoria.

Sabendo que estes medicamentos não necessitam de uma prescrição médica, há uma maior facilidade no seu acesso e na sua possível utilização inadequada e irracional. Assim, realço que é fundamental a existência de um aconselhamento por parte de um profissional

especializado, que informe o utente não só dos benefícios que o medicamento apresenta, mas também dos riscos da sua utilização.

Eu considero esta medida como uma ameaça à nossa prática farmacêutica, pois continua a haver um aumento exponencial da venda de MNSRM fora das farmácias, contribuindo assim para um maior risco de reações adversas e efeitos indesejados.

É nesta situação que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde qualificado, se deve destacar, promovendo um aconselhamento adequado na utilização de MNSRM, de forma a colmatar o uso irracional do medicamento, que acarreta riscos para a saúde pública.

3. Caso Clínico

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 35 anos, dirigiu-se à Farmácia Nazareth, apresentando uma receita eletrónica, com a seguinte prescrição: Dexametasona 0,4 mg/g + Clotrimazol 10 mg/g (Baycuten®), em que a posologia indicada era: aplicar de manhã e à noite durante 7 dias. Perante tal prescrição, alertei a doente que na medicação prescrita, estava presente um corticoide tópico de potência moderada, pelo que deveria ser feito o desmame do mesmo, realizando uma redução do corticoide antes da sua suspensão, de forma assim a evitar o reaparecimento dos sintomas (efeito *rebound*). Os corticoides tópicos são utilizados no combate dos sinais e sintomas das situações inflamatórias da pele. No entanto, a sua utilização deve reservar-se às situações em que outras medidas, com menor risco associado, se tenham revelado ineficazes. Pelo fato da atividade dos corticoides tópicos não ser dirigida à etiologia do processo inflamatório, restringindo-se apenas ao alívio dos seus sinais e sintomas, pode ocorrer efeito *rebound* quando descontinuados.⁷ Deste modo, aconselhei a utente a fazer a seguinte posologia:

- Na primeira semana: Aplicar de manhã e à noite;
- Na segunda semana: Aplicar só à noite;
- Na terceira semana: Aplicar à noite, em dias alternados.

Para complementar o aconselhamento terapêutico, recomendei que o creme deveria ser aplicado em camada fina sobre as zonas cutâneas afetadas e que a aplicação deveria efetuar-se após lavagem da zona afetada. Expliquei ainda que deveria evitar coçar-se; evitar banhos muito quentes e que deveria secar bem a pele após o banho.⁸

4. Conclusão

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária representou uma etapa bastante enriquecedora do meu percurso acadêmico pela oportunidade de aplicação e consolidação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do MICF em contexto real de prática profissional e pela aquisição de competências essenciais ao desempenho da atividade farmacêutica.

O estágio na Farmácia Nazareth constituiu uma experiência única de desenvolvimento profissional. O atendimento ao público, bem como as diversas atividades realizadas em *backoffice*, proporcionaram-me uma visão global da dinâmica de funcionamento de uma farmácia comunitária e uma excelente percepção da importância que o farmacêutico tem na promoção da saúde e bem-estar da sociedade.

Após a finalização deste estágio, pude concluir que adquiri mais autonomia, responsabilidade, segurança e confiança nas atividades desempenhadas e nos aconselhamentos prestados, que melhorei as minhas capacidades de comunicação e de trabalho em equipa, e que por tudo isto cresci enquanto ser humano e futura profissional de saúde.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 22 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
2. GLINTT – **SIFARMA – Desenvolvido por e para Farmacêuticos. 90% das Farmácias em Portugal usam o SIFARMA**. [Acedido a 14 de abril de 2018]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º594/2004**. Diário da República, 1ª Série-B, N.º 129 de 2 de junho de 2004. [Acedido a 16 de abril de 2018]. Disponível em: https://dre.pt/pesquisa/-/search/261875/details/maximized?print_preview=print-preview
4. INFARMED, I.P. – **Regulamentação de preços**. [Acedido a 22 de abril de 2018] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-de-tecnologias-de-saude/regulamentacao-preco>
5. INFARMED, I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso - **Portaria n.º 195-B/2015, de 30 de junho** [Acedido a 22 de abril de 2018] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/104-A2_Port_195-B_2015_VF.pdf
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 134/2005**. Diário da República, 1ª Série-A, N.º156 de 16 de agosto de 2005. [Acedido a 22 de abril de 2018]. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/243616>
7. PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO *ONLINE* - **13. Medicamentos usados em afeções cutâneas / 13.5. Corticosteroides de aplicação tópica**. [Acedido a 09 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=baycuten&x=0&y=0&rb1=0>
8. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento Baycuten® 0.4 mg/g + 10 mg/g, Creme**. [Acedido a 09 de agosto de 2018] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=814&tipo_doc=rcm

Parte II

Relatório de Estágio na Direção de
Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS)
do INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas

APH	Avaliação Prévia Hospitalar
ATS	Avaliação de Tecnologias de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
CE-CATS	Comissão Executiva - Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
DATS	Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde
DCQ	Direção de Comprovação da Qualidade
DM	Dispositivos Médicos
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GAE	Grupo de Avaliação de Evidência
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PAP	Programa de Acesso Precoce
PICO	População, Intervenção, Comparadores, <i>Outcomes</i>
RAFT	Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

O Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), criado pelo Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, surge com o objetivo de maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos e de contribuir para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) no que respeita à utilização das tecnologias de saúde.¹

A avaliação de tecnologias de saúde (ATS) tem como principal objetivo suportar a decisão de utilização e financiamento das tecnologias de saúde, nomeadamente os medicamentos e dispositivos médicos, no SNS. Esta decisão é baseada nos critérios de qualidade, eficácia e segurança exigidos a todos os medicamentos, como também em critérios de eficiência e efetividade, de forma a otimizar a utilização dos recursos disponíveis. Em Portugal, esta avaliação é efetuada por peritos de diferentes áreas, particularmente por farmacêuticos, clínicos e economistas da DATS e da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.²

A oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos estudantes finalistas de realizar um estágio curricular no INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, nomeadamente na DATS, promove o contacto com uma nova área de atuação farmacêutica, assim como a aquisição de diferenciadas competências, essenciais para o exercício da atividade farmacêutica.

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado no INFARMED, I.P., sob a orientação da Dr.^a Cláudia Furtado e colaboração de toda a equipa da DATS. Este relatório foi elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), descrevendo uma abordagem dos pontos fortes e fracos do meu estágio na DATS, e das oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa.

2. Análise SWOT

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Plano de Integração

No decorrer do estágio tive a oportunidade de usufruir de um plano de integração na DATS (Anexo I), através do qual pude assistir a diversas sessões de formação sobre diversos temas, tais como: a avaliação farmacoterapêutica e económica de medicamentos genéricos e não genéricos (ambulatórios e hospitalares); a formação de preços de medicamentos; a revisão anual de preços; a revisão excecional de preços; a elaboração e monitorização de contratos; a avaliação de Dispositivos médicos (DM). Estas formações, lecionadas por vários profissionais de diferentes áreas da DATS, não só permitiram promover um enquadramento base sobre as diversas atividades que são desenvolvidas na DATS, como também contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos e competências.

2.1.2. Equipa da DATS

A equipa dinâmica e multidisciplinar da DATS, que é constituída principalmente por farmacêuticos, economistas e gestores, proporcionou-me um acompanhamento contínuo ao longo de todo o meu percurso no INFARMED, I.P.

A disponibilidade de ajuda e apoio demonstrada pelos colaboradores da equipa, no esclarecimento de dúvidas que me foram surgindo no decorrer das diversas atividades que desenvolvi, bem como a partilha de conhecimentos, teve um forte contributo para a minha aprendizagem ao longo de todo o estágio.

2.1.3. Atividades Desenvolvidas

Ao longo do meu estágio na DATS colaborei em diversas atividades farmacêuticas, sob a supervisão dos colaboradores deste departamento. De entre as várias tarefas desenvolvidas, saliento as seguintes:

- O preenchimento de *checklists* referentes à Avaliação Farmacêutica – Participação de genéricos e não genéricos; à Avaliação Prévia Hospitalar (APH) de genéricos e não genéricos hospitalares (aplicável também a medicamentos biológicos

similares) e ainda à Avaliação de Comparticipação de DM. O preenchimento destas *checklists* era feita por forma a proceder à validação farmacêutica de pedidos de comparticipação de medicamentos para uso humano e de DM e de pedidos de avaliação prévia de medicamentos para uso humano;

- A realização de uma Proposta inicial de avaliação, focada sobre o PICO (População, Intervenção, Comparadores, *Outcomes*), bem como de um Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica (RAFT) referentes a um pedido de APH de um medicamento utilizado no tratamento de cancro do ovário. Esta proposta e relatório são realizados por um Grupo de Avaliação de Evidência (GAE) e enviados à Comissão Executiva – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CE-CATS).³

Tive a oportunidade de integrar num “GAE” sombra, dado que não poderia fazer parte integrante do verdadeiro GAE, podendo assistir a reuniões da CE-CATS onde foi analisado e discutido o parecer da CE-CATS, relativamente ao pedido de avaliação do valor terapêutico do medicamento na indicação terapêutica em causa. Desta forma pude ir sempre acompanhando a evolução do processo, bem como esclarecer algumas dúvidas que me iam surgindo;

- O acompanhamento de alguns processos de Programa de Acesso Precoce (PAP) e de Autorização de Utilização Excecional (AUE) de medicamentos;

- A realização de um Relatório de Avaliação Prévia de um medicamento para uso humano em meio hospitalar;

- A análise do dimensionamento de embalagens de medicamentos.

A oportunidade que tive em desempenhar esta variedade de funções na DATS constituiu um dos pontos fortes do meu estágio, na medida em que me permitiu desenvolver competências, assim como tornar-me progressivamente mais autónoma na realização das mesmas.

2.1.4. Reuniões Farmacêuticas

Outro dos pontos fortes que destaco do meu estágio foi a possibilidade que tive de assistir, semanalmente, a reuniões promovidas pela equipa de farmacêuticos da DATS.

Nestas reuniões eram abordadas temáticas relacionadas com a atividade farmacêutica da DATS e discutidos diversos processos, atribuídos a diferentes farmacêuticos. Estas reuniões promoviam o espírito de equipa, possibilitavam a solicitação de opiniões e o esclarecimento de dúvidas referentes aos diversos processos, assim como permitiam a

discussão de propostas de melhoria de procedimentos e instruções de trabalho das distintas atividades desenvolvidas na DATS.

Na minha opinião, estas reuniões representaram uma excelente oportunidade de aprendizagem ao longo da minha experiência neste estágio, devido à natureza e relevância dos assuntos expostos e analisados nestas reuniões.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Duração do estágio

Relativamente à duração do estágio no INFARMED, I.P., considero que esta foi limitada devido à grande diversidade de atividades desenvolvidas na DATS e à vasta componente legislativa em que estas se baseiam. Assim e tendo em conta a dinâmica de funcionamento deste departamento, a curta duração do estágio, não me possibilitou a expansão de mais conhecimentos sobre determinadas atividades desenvolvidas na DATS.

Contudo, esta experiência permitiu-me adquirir competências profissionais e ter uma visão global das atividades que são desenvolvidas na DATS.

2.2.2. Desequilíbrio na distribuição temporal de tarefas a realizar

Um dos pontos fracos que destaco do meu estágio foi o fato de existir um desequilíbrio na distribuição temporal de tarefas, nas quais eu colaborava na sua realização. Tive momentos em que me eram atribuídos diversos processos por diferentes colaboradores da DATS e outros em que nenhum processo ou tarefa me era conferida.

Contudo, compreendo que dada a quantidade de processos desenvolvidos na DATS e dos limites que são impostos para o cumprimento da finalização dos mesmos, não seja fácil estar a atribuir tarefas, que requerem um conjunto de conhecimentos e capacidades desenvolvidas por parte de quem as realiza.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Visita ao laboratório

Ao longo deste estágio, tive a oportunidade de realizar uma visita ao laboratório do INFARMED, I.P., que me foi proporcionada pela Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ).

O laboratório do INFARMED, I.P. é um laboratório de referência nacional para a comprovação da qualidade de medicamentos. Esta comprovação tem por objetivo verificar a qualidade dos medicamentos e matérias-primas, que são comercializados em Portugal, com vista a assegurar a proteção da saúde pública.⁴

Tendo em consideração os medicamentos comercializados em Portugal, é elaborado anualmente um Plano de Monitorização, definido com base em critérios que integram uma abordagem baseada no risco. Os medicamentos que constam deste plano anual são colhidos tendo em conta o ciclo do medicamento, particularmente no fabrico, distribuição e dispensa. Além dos medicamentos incluídos neste plano de monitorização anual, são também efetuados ensaios em medicamentos considerados suspeitos de defeito de qualidade, que são provenientes de notificações ao INFARMED, I.P.⁴

Esta oportunidade de visitar o laboratório do INFARMED, I.P., permitiu-me compreender a dinâmica de funcionamento do mesmo, assim como ter uma visão alargada da importância do controlo de qualidade dos medicamentos.

2.3.2. Conhecimento prático de Saídas Profissionais

Outra das oportunidades que destaco após a realização do estágio na DATS do INFARMED, I.P., foi o conhecimento obtido sobre mais saídas profissionais, em que o farmacêutico pode integrar. A este departamento compete assegurar as atividades do INFARMED, I.P., em matéria de participação ou de avaliação prévia de tecnologias de saúde pelo SNS, através da realização de estudos de avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, análise do mercado farmacêutico, avaliação do custo-efetividade dos medicamentos e dispositivos médicos, entre outras funções.⁵

Assim, além de todo o conhecimento que tive oportunidade de adquirir, ainda fiquei a conhecer mais saídas profissionais que este estágio me poderá proporcionar.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1 Pressão e influência externa

A DATS desempenha um papel fundamental na decisão de financiamento de tecnologias de saúde, como medicamentos e dispositivos médicos, e no acesso à inovação na área da saúde.

Neste contexto, a DATS está sujeita a pressões e influências externas, nomeadamente, por parte do Ministério da Saúde e pela Indústria Farmacêutica, no que respeita à determinação de objetivos a serem cumpridos pela DATS e ao interesse na rapidez de finalização dos processos de financiamento de medicamentos e dispositivos médicos, respetivamente.

Desta forma, a pressão e a influência externa exercida sobre a DATS, pelas exigentes metas a atingir e pela relevância das atividades desenvolvidas neste departamento, constituem um desafio constante para os seus colaboradores, e considero que constituíram uma ameaça ao meu estágio, na medida em que contribuíram para o adiamento quer da validação das atividades já desempenhadas por mim, quer da atribuição de novas tarefas para eu realizar.

3. Conclusão

A realização do estágio curricular no INFARMED, I.P., possibilitou-me o contacto com uma nova área de atuação farmacêutica e a aquisição de uma visão global das distintas atividades desenvolvidas na DATS, constituindo assim uma oportunidade única de aprendizagem.

A existência de um Plano de Integração, aliada à dedicação e partilha de conhecimentos por parte de todos os colaboradores da DATS, contribuiu para o sucesso da minha adaptação ao estágio, bem como para o desenvolvimento de inúmeras competências no âmbito das tecnologias de saúde. Para além disso, tive a oportunidade de desempenhar diversas atividades relacionadas com a comparticipação e aquisição de tecnologias de saúde, que me proporcionaram uma perceção do papel fundamental dos medicamentos na qualidade de vida dos utentes e na saúde pública e ainda da importância da avaliação das tecnologias de saúde para a sustentabilidade do SNS.

Desta forma, concluo que o estágio na DATS foi uma experiência bastante enriquecedora do meu percurso académico, pelas notáveis competências pessoais e profissionais que pude adquirir ao longo desta etapa.

4. Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 97/2015**. Diário da República, 1ª Série, N.º 173 de 7 de setembro de 2017. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/DecretoLei+n.%C2%BA+97_2015%2C+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c
2. INFARMED, I.P. – **Avaliação de tecnologias de saúde**. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>
3. INFARMED, I.P. – **Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica**. [Acedido a 6 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e>
4. INFARMED, I.P. – **Controlo laboratorial de medicamentos**. [Acedido a 25 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>
5. INFARMED, I.P. – **Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS)**. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dats>

5. Anexos

5.1. Anexo I - Plano de Integração

Plano de Integração			
Registo da formação inicial - Transversal à direção e Específica da função (<i>on-job</i>)			
Nome: Francisca Santos		Função a desenvolver:	
Início de funções: 02/05/2018	Duração da formação:	3 meses	
Responsável pelo acompanhamento: Margarida Oliveira			
Formação transversal			
Natureza transversal - aplica-se a todos os trabalhadores que ingressem na DATS			
Tema	Agendamento		Registo da formação
	Formador	Data/hora prevista	Data efetiva/ rubrica
DATS			
Apresentação			
● Distribuição da equipa		Cláudia Furtado	02/05/2018
Processos			
Avaliação farmacoterapêutica			
Medicamentos genéricos (ambulatório e hospitalar)		Margarida Oliveira	03/05/2018 09h30-12h00
Medicamentos não genéricos (ambulatório e hospitalar)			
Dispositivos médicos			
Avaliação de contexto tecnológico (ambulatório e hospitalar)		Helena Monteiro	08/05/2018 10h00-12h30
Avaliação económica			
Medicamentos genéricos (ambulatório e hospitalar)		Georgina Jesus (Gen Amb) Lénia Gonçalves (Gen Hosp)	09/05/2018 10h00-12h30
Medicamentos não genéricos (ambulatório e hospitalar)		Lénia Gonçalves (Não Genéricos)	10/05/2018 10h00-12h30
Contratos			
Elaboração / Monitorização		Céu Teixeira	10/05/2018 14h30-16h30

Preços			
Formação de Preços (genéricos e não genéricos)	Equipa preços	11/05/2018, 10h00 - 12h30	
Revisão Anual de Preços (ambulatório e hospitalar)			
Revisão Excecional de Preços Sistema Preços de Referência	Eduardo Mesquita João Domingos	11/05/2018, 14h30 - 16h30	

Parte III

Monografia intitulada “Quimioterapia intravenosa *versus* quimioterapia oral: Um novo desafio para as micelas poliméricas”

Lista de Abreviaturas

2-ME	2-metoxiestradiol
APRPG	Ala-Pro-Arg-Pro-Gly
CMC	Concentração Micelar Crítica
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EPR	<i>Enhanced Permeability and Retention</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HepG2	Células de carcinoma Hepatocelular
I.V.	Intravenosa
IA	Ácido Itacónico
MPEGMA	Metacrilato de éter metílico de PEG
O/A	Óleo em Água
PAA	Poli(ácido acrílico)
pASP	Poli(L-ácido aspártico)
PCL	Poli(caprolactona)
PDLLA	Poli-DL-ácido láctico
PECA	Cloreto de metoxilo PEG-PCL-acriloílo
PEG	Poli(etilenoglicol)
PEO	Poli(óxido de etileno)
pHIS	Poli(L-histidina)
PLA	Poli(ácido láctico)
PLGA	Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
PMAA	Poli (ácido metacrílico)
pNIPAAm	Poli(N-isopropilacrilamida)
PPO	Poli(óxido de propileno)
PTX	Paclitaxel
PVP	Poli(N-vinil pirrolidona)
SGF	Fluído Gástrico Simulado
SMA	Ácido Estireno-co-Maleico
US597	Hexametilenodiamina do ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-óico

I. Introdução

A quimioterapia desde a sua evolução tem emergido como uma potencial abordagem terapêutica para o tratamento do cancro. A principal limitação da quimioterapia está relacionada com a sua toxicidade para a célula hospedeira, que é induzida pelos fármacos anti-cancerígenos.¹

Atualmente, a maioria dos agentes quimioterapêuticos são administrados por via intravenosa (I.V.). No entanto, tem sido despertada a troca intravenosa-oral no tratamento do cancro. O interesse nos citotóxicos orais reside no processo terapêutico simplificado, na melhoria da adesão à terapêutica pelo doente e na redução dos efeitos adversos associados à injeção.²

Contudo, os fármacos administrados oralmente estão sujeitos a diversas dificuldades durante o processo de absorção oral, incluindo a baixa solubilidade, pobre estabilidade química e baixa permeabilidade, as interações biológicas e físico-químicas do fármaco com os componentes fisiológicos do trato gastrointestinal, a variação dos valores de pH, o curto tempo de permanência na circulação sanguínea e o forte metabolismo que sofrem no trato gastrointestinal e no fígado.^{2,3,4}

Devido à presença destas biobarreiras que afetam a eficiência da entrega oral de fármacos anticancerígenos, sistemas de entrega de fármacos mais racionais e de alta eficiência têm sido projetados para facilitar o progresso da quimioterapia oral.²

De entre os sistemas baseados na nanotecnologia com aplicação terapêutica no cancro, que têm surgido por forma a superar as limitações da quimioterapia, destacam-se as micelas poliméricas como um dos candidatos promissores nesta área.^{5,6}

As micelas poliméricas apresentam uma estrutura do tipo *core-shell*, com um núcleo interno hidrofóbico, que permite que estas estruturas sejam utilizadas para solubilizar ou aprisionar fármacos hidrofóbicos, e um invólucro externo hidrofílico, que por apresentar a capacidade de escapar ao sistema retículo endotelial, possibilita a proteção dos fármacos do ambiente aquoso circundante e o aumento do tempo de circulação sanguínea.⁷

Assim, a presente monografia tem por objetivo apresentar a aplicação terapêutica das micelas poliméricas na quimioterapia oral. Ao longo deste trabalho será feita uma contextualização inicial das vantagens e desvantagens da quimioterapia I.V. versus quimioterapia oral, serão abordados aspetos relativos à estrutura das micelas poliméricas e

aos seus métodos de preparação, bem como será destacada a aplicação das micelas poliméricas, enquanto sistemas de entrega de fármacos anticancerígenos por via oral.

2. Quimioterapia intravenosa versus quimioterapia oral: vantagens e desvantagens

Atualmente, a quimioterapia é um dos métodos mais utilizados no tratamento do cancro, no qual são usados fármacos para tratar as células cancerígenas. A prevenção da proliferação das células cancerígenas, a proteção contra metástases e a remoção do tumor são alguns dos grandes objetivos da quimioterapia.⁸

A administração de fármacos anticancerígenos pode ser realizada através de diversas vias, nomeadamente a I.V. e a oral. A maioria destes fármacos são administrados por via I.V., resultando assim, numa menor *compliance* do doente.²

A quimioterapia I.V. é um tratamento fundamental para a maioria dos doentes com cancro, uma vez que permite uma entrega rápida de fármaco ao organismo do doente, iniciando assim uma resposta sistémica. No entanto, este tipo de tratamento é um processo complexo que requer a preparação adequada dos fármacos antes da sua administração aos doentes e os erros que podem ocorrer em qualquer fase podem causar efeitos clínicos nocivos para os doentes.⁹

Existem diversos inconvenientes associados à quimioterapia por administração I.V., destacando-se os seguintes:

- 1) Risco aumentado de infeções locais e sistémicas, relacionadas com a utilização de cateter;
- 2) Estabilidade física a curto prazo (12-24h) de formulações clínicas diluídas;
- 3) Potencial risco de ocorrência de trombose e extravasamento;
- 4) Risco de hipersensibilidade;
- 5) Ocorrência de nefrotoxicidade;
- 6) Ocorrência de neurotoxicidade.¹⁰

Estes riscos de segurança associados à utilização da quimioterapia I.V. devem-se a diversos fatores, tais como:

- 1) Diversos fármacos apresentam uma margem terapêutica estreita;
- 2) Alguns fármacos apresentam toxicidade mesmo em dosagens terapêuticas;
- 3) Regimes de quimioterapia altamente complexos;

4) Doentes com cancro serem uma população vulnerável com pouca tolerância.⁹

Neste sentido, surge a necessidade de substituir a administração I.V. na quimioterapia, por outros sistemas de administração de fármacos, nomeadamente por via oral.¹⁰

A quimioterapia oral, que consiste na administração de fármacos por via oral para tratar o cancro³, é considerada uma escolha preferencial face à quimioterapia I.V. devido às importantes vantagens que apresenta, nomeadamente:

- 1) Melhor *compliance* por parte do doente;
- 2) Maior conveniência para o doente, uma vez que é eliminada a necessidade de acesso venoso – terapêutica por método não invasivo;
- 3) Maior simplicidade no processo terapêutico;
- 4) Mais regimes de tratamento crónico;
- 5) Aparecimento de menos efeitos adversos associados à injeção e também a alguns fármacos, o que causa um forte impacto na qualidade de vida do doente;
- 6) Menor custo.^{2,10}

A utilização da quimioterapia oral tem sofrido um crescimento relevante no tratamento do cancro, encontrando-se os citotóxicos orais a desafiar cada vez mais a dominância dos fármacos anti-cancerígenos intravenosos. O interesse pela quimioterapia oral é impulsionado, em parte, pela conveniência e facilidade de administração, pela prevenção da morbilidade associada ao acesso venoso central a longo prazo e pela redução da utilização dos serviços de saúde.^{11,12}

A quimioterapia oral permite manter uma concentração moderada sustentada de fármaco na circulação sanguínea, facilitando assim uma exposição prolongada das células cancerígenas ao fármaco. Isto permitirá não só aumentar a eficácia terapêutica como também diminuir os efeitos colaterais, associados à quimioterapia I.V.¹³

3. Micelas poliméricas

3.1. Definição

As micelas poliméricas são nanopartículas coloidais supramoleculares e esféricas, constituídas por copolímeros anfífilos em bloco, que em meio aquoso se auto-organizam e formam uma estrutura do tipo *core-shell*. Esta estrutura caracteriza-se por apresentar um núcleo hidrofóbico e uma extremidade hidrofílica, constituindo as micelas poliméricas. Estas

são formadas pela região hidrofóbica do copolímero, que é insolúvel em água, mas solúvel em lípidos e solventes orgânicos, solubilizando assim as moléculas de fármaco hidrofóbicas, e pela região hidrofílica do copolímero, que é solúvel em meio aquoso, promovendo um aumento da solubilidade e da compatibilidade das micelas neste meio.^{14,15}

Especial atenção tem sido conferida a estas estruturas, devido à sua capacidade de encapsular fármacos, entregá-los no local de ação, melhorando a sua farmacocinética e reduzindo a citotoxicidade.¹⁵

Neste sentido, as micelas poliméricas constituem nanoveículos que permitem uma entrega controlada e direcionada dos fármacos antineoplásicos que encapsulam. Além disso apresentam ainda a capacidade de alterar o percurso de biocirculação destes fármacos, alterar a sua distribuição celular, aumentar a quantidade de fármaco que é entregue às células, e portanto, proporcionar uma elevada eficácia dos fármacos e uma redução dos efeitos secundários associados.¹⁴

3.2. Estrutura

Os copolímeros anfífilicos em bloco são macromoléculas com diferentes domínios hidrofóbicos e hidrofílicos, que constituem as unidades estruturais das micelas poliméricas. Em meio aquoso, estes polímeros têm a capacidade de se auto-organizar, de acordo com a sua polaridade, agregando-se para formar uma estrutura supramolecular entropicamente favorecida – as micelas poliméricas. A sua auto-organização é um processo reversível e dependente da termodinâmica da solução.^{3,15}

A formação das micelas poliméricas só ocorre a partir de uma determinada concentração de polímero, designada por concentração micelar crítica (CMC). Abaixo do valor da CMC, os copolímeros em bloco existem na forma de monómeros, enquanto que, acima do valor da CMC, a entropia do sistema diminui, devido à organização molecular do solvente, proporcionando assim, a formação de micelas poliméricas, que está representada na Figura 1.³

A CMC está dependente de vários fatores, nomeadamente:

- I) A relação hidrofílica/hidrofóbica dos copolímeros em bloco, que tem impacto direto em várias propriedades, como a dissolução, a estabilidade, a CMC e a eficiência de encapsulação;

- 2) As características físico-químicas dos polímeros, que devem ser bem conhecidas para prever e controlar as propriedades do sistema micelar;
- 3) O peso molecular dos blocos de copolímeros.^{3,15}

Além da capacidade de auto-organização em meio aquoso, já previamente referida, os sistemas micelares poliméricos apresentam ainda inúmeros benefícios, destacando-se os seguintes:

- 1) Melhoria da solubilidade e estabilidade do fármaco encapsulado, no sistema biológico, devido ao núcleo hidrofóbico das micelas, que permite acomodar uma variedade de moléculas hidrofóbicas, tais como fármacos antineoplásicos;
- 2) Proteção do fármaco encapsulado contra as interações com os componentes sanguíneos e gastrointestinais (como por exemplo as proteínas plasmáticas, as enzimas, o pH gástrico), devido à periferia hidrofílica das micelas, que protege e estabiliza o núcleo hidrofóbico;
- 3) Difícil reconhecimento das micelas pelo sistema retículo-endotelial, proporcionando assim uma longa circulação do fármaco carregado na corrente sanguínea. Tal fato é justificável pela presença da extremidade polimérica hidrofílica, que é biocompatível;
- 4) Orientação passiva das micelas poliméricas para locais contendo tecidos vasculares comprometidos, como por exemplo tecidos tumorais, através de um fenómeno de direcionamento, conhecido como efeito “*Enhanced Permeability and Retention*” (EPR).

Esta capacidade de orientação dos sistemas micelares para os tecidos tumorais, devido ao efeito EPR, justifica-se pelo tamanho reduzido (entre 10 e 100 nm) das micelas poliméricas, que é suficiente para permitir a passagem intra- ou transcapilar das mesmas, e ainda, pela sua capacidade de longa circulação.^{3,15}

Vários copolímeros anfílicos, incluindo os dibloco (A-B), tribloco (A-B-A ou B-A-B) e os copolímeros ramificados (A-B)_n, onde A representa o bloco hidrofílico e B o hidrofóbico, têm sido utilizados na produção de micelas poliméricas. O bloco A geralmente mais utilizado na estrutura polimérica é o polietilenoglicol (PEG). Este é um polímero biocompatível, flexível, altamente solúvel em água, eletricamente neutro e não tóxico, o que faz com que seja utilizado para revestir diversos tipos de nanopartículas. Este revestimento com PEG diminui a interação entre a superfície nano-transportadora e os componentes sanguíneos, prolongando assim a sua circulação na corrente sanguínea. Outros blocos hidrofílicos,

também utilizados na formação dos copolímeros, incluem: poli(óxido de etileno) (PEO), poli(N-vinil pirrolidona) (PVP), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), poli(ácido acrílico) (PAA).^{15,16}

O núcleo micelar hidrofóbico é normalmente formado por copolímeros em bloco, pertencentes à classe dos poliéteres, tal como o poli(óxido de propileno) (PPO); classe dos poliésteres, tais como o poli(ácido láctico) (PLA), poli(caprolactona) (PCL), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA); ou ainda à classe dos poli(aminoácidos), tais como poli(L-histidina) (pHIS), poli(L-ácido aspártico) (pASP).^{14,15}

Os copolímeros anfifílicos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para aplicações biomédicas em seres humanos, que são frequentemente utilizados na formação de micelas poliméricas são o PEO, PPO, PLA, PLGA e PCL. Um dos exemplos mais conhecidos são os Pluronic ou Poloxameros, que são constituídos por unidades hidrofílicas de PEO e unidades hidrofóbicas de PPO. Os Pluronic apresentam uma estrutura tribloco, do tipo (PEO-PPO-PEO) ou (PPO-PEO-PPO), de acordo com a disposição das respetivas unidades hidrofílicas e hidrofóbicas.^{14,15}

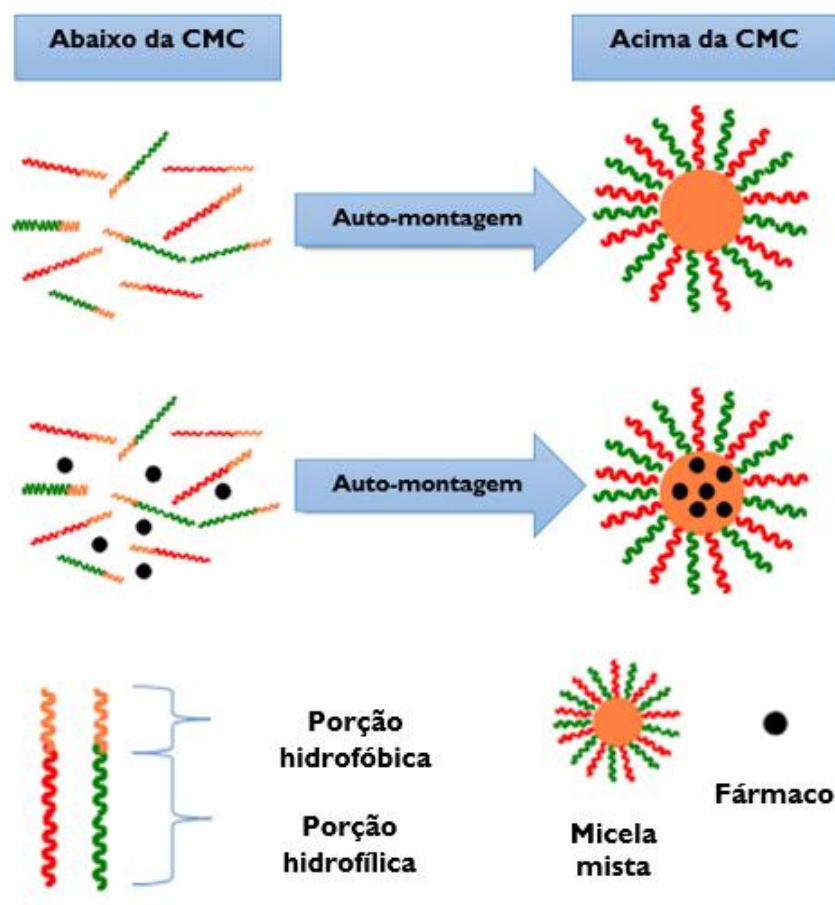


Figura 1 – Representação esquemática dos componentes das micelas poliméricas mistas e da sua auto-organização acima da CMC. (Adaptado de ¹⁷)

3.3. Métodos de preparação

No que diz respeito aos diferentes métodos de preparação das micelas poliméricas, destacam-se os cinco mais comuns: dissolução direta, diálise, método de evaporação ou filme, liofilização e separação de microfase e, por fim, emulsão de óleo em água (O/A), que estão ilustrados na Figura 2. A seleção do método mais adequado deve basear-se principalmente na solubilidade aquosa de ambos os copolímeros e dos fármacos. Esta escolha cuidadosa do método de preparação é essencial para uma encapsulação bem sucedida do fármaco dentro do núcleo micelar e para a determinação do tamanho das micelas poliméricas.^{3,16}

Quando são utilizados copolímeros solúveis em água (por exemplo: Pluronic), o método de dissolução direta em água ou tampão fosfato salino é a abordagem mais adequada (representação do método na Figura 2.A). Neste método é adicionado um excesso de fármaco à solução micelar e, para promover a migração do fármaco dissolvido em direção ao núcleo da micela, o sistema é submetido a temperaturas moderadas ou então é mecanicamente misturado.^{3,16}

Para copolímeros em bloco que apresentem baixa solubilidade em meio aquoso, o fármaco e os copolímeros são dissolvidos num solvente orgânico miscível com a água, o qual é posteriormente substituído por água, através de uma diálise (método de diálise representado na Figura 2.D). Durante a diálise é induzida a formação de micelas poliméricas e a remoção do solvente orgânico. A escolha do solvente orgânico deve ser cautelosa, uma vez que este influencia a distribuição do tamanho das micelas poliméricas.^{3,16}

Também para copolímeros pouco solúveis em água pode ser utilizado o método de evaporação do solvente, que está representado na Figura 2.B. Neste método o copolímero e o fármaco são dissolvidos num solvente orgânico miscível em água. Posteriormente, a solução orgânica de fármaco e copolímero é evaporada, formando-se um filme de polímero impregnado de fármaco. A formação de micelas poliméricas ocorre quando o filme é hidratado, com a ajuda de agitação ou sonicação. Aqui, a seleção do solvente orgânico deve ser feita de acordo com a solubilidade do fármaco usado, de forma a evitar a sua precipitação, aquando da evaporação do co-solvente.^{3,16}

Um quarto método é o de liofilização (representado na Figura 2.E), que envolve a dissolução do fármaco hidrofóbico, juntamente com o copolímero, numa mistura de água e de um solvente orgânico. Posteriormente, é adicionada água ou tampão ao pó liofilizado, o que resulta na formação espontânea de micelas poliméricas. No final é removido o solvente orgânico, sob pressão reduzida.^{3,16}

Por fim, o método de emulsão O/A (representado na Figura 2.C) é baseado na utilização de solventes imiscíveis em água. Em primeiro lugar o fármaco hidrofóbico e o copolímero são dissolvidos num solvente imiscível em água, e de seguida, a solução orgânica é adicionada lentamente a um meio aquoso, sob agitação. No final, o solvente é evaporado e as micelas poliméricas são obtidas.^{3,16}

As vantagens e desvantagens destas técnicas de preparação de micelas poliméricas estão descritas na Tabela I. Especificamente, a eficiência de encapsulação dos fármacos depende do método de preparação utilizado, das interações entre o fármaco e os blocos de

copolímeros formadores do núcleo micelar, e ainda das características dos copolímeros, nomeadamente do seu peso molecular e do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB).^{3,16}

A capacidade de encapsulação de fármacos nas micelas poliméricas aumenta com o tamanho do núcleo e com a força de interação dos blocos de copolímeros formadores do núcleo com o fármaco. Esta capacidade atribuída às micelas poliméricas para encapsular fármacos, pode ser expressa utilizando-se diversos índices: i) coeficiente de partição micela-água, definido como a razão entre a concentração de fármaco dentro da micela e no meio aquoso; ii) número de moles solubilizadas por grama de bloco hidrofóbico; e iii) razão de solubilização molar, definida como a razão molar entre o fármaco e o copolímero em solução.^{3,16}

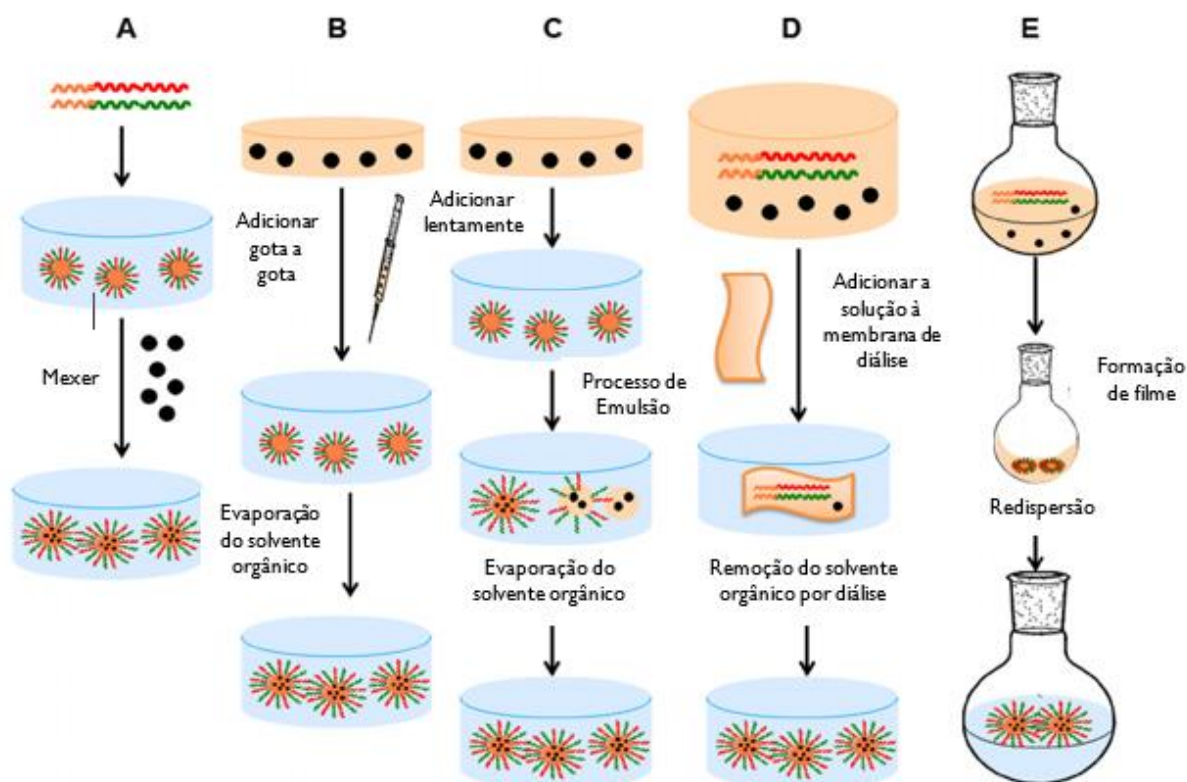


Figura 2 – Representação esquemática das diferentes técnicas de preparação de micelas poliméricas. (A) Método de dissolução direta, (B) método de evaporação de solvente, (C) método de emulsão de óleo em água (O/A), (D) método de diálise. (E) método de liofilização e separação de microfase. (Adaptado de ¹⁷)

Tabela-I. Vantagens e desvantagens dos métodos de preparação de micelas poliméricas. (Adaptado de ^{3,16})

Método de Micelização	Vantagens	Desvantagens
Dissolução direta	Adequado para copolímeros solúveis em água; Não se utilizam solventes orgânicos; Dispersão simples do fármaco e copolímero em água ou tampão.	Baixa eficiência de encapsulação.
Diálise	Adequado para fármacos hidrofóbicos e copolímeros solúveis em solventes orgânicos.	O copolímero em bloco tem de ser estável no solvente orgânico; Dificuldade em eliminar os fármacos livres e solventes orgânicos.
Método de evaporação ou filme	Adequado para copolímeros pouco solúveis em água; Alta capacidade de carga de fármaco e eficiência de encapsulação.	Apenas adequado para polímeros de baixo HLB.
Liofilização e separação microfase	O fármaco e o copolímero são dissolvidos em água/mistura de co-solvente orgânico.	Risco da presença de solventes orgânicos residuais.
Emulsão O/A	Fácil preparação de micelas poliméricas com tamanho controlado e uniforme.	Dificuldade em eliminar os fármacos livres e os solventes orgânicos.

4. Aplicação das micelas poliméricas na quimioterapia oral

4.1. Poloxameros

Os Poloxameros são copolímeros do tipo tribloco, que estão comercialmente disponíveis pelo nome de Pluronic[®] (BASF), Lutrol[®] (BASF), Kolliphor[®] (BASF), Synperonic[®] (Croda) e Antarox[®] (Rhodia). Estes copolímeros podem apresentar diferentes tipos de estruturas químicas, como PEO_xPPO_yPEO_x ou PPO-PEO-PPO. Na primeira estrutura, os poloxameros são formados por dois blocos hidrofílicos de PEO, que revestem um bloco central hidrofóbico de PPO, em que x e y representam o número de unidades de PEO e de PPO, respetivamente. Já na segunda estrutura, os poloxameros são designados de reversos, sendo formados por dois blocos hidrofóbicos de PPO, ligados a um bloco central hidrofílico de PEO. Os poloxameros reversos são normalmente utilizados como agentes humectantes e antiespumantes em processos industriais.^{15,18} A estrutura química PEO-PPO-PEO está representada na Figura 3.

Os tipos de micelas poliméricas que podem ser formados dependem da arquitetura do copolímero anfifílico e das forças intermoleculares. Os derivados de copolímeros em bloco (PEO_xPPO_yPEO) são dos materiais anfifílicos mais estudados para preparar micelas poliméricas mistas, que resultam da combinação de dois ou mais polímeros anfifílicos distintos. Por outro lado, os poloxameros de estrutura PPO-PEO-PPO permitem formar micelas poliméricas reversas, que se caracterizam pela presença de um núcleo hidrofílico e de uma periferia hidrofóbica.^{16,17,19}

Estes copolímeros em bloco apresentam características anfifílicas e propriedades de superfície-ativa, que se justificam pela hidrofobicidade do PPO em temperaturas que ultrapassam o ponto de turvação (>15°C) e pela alta hidrofiliicidade do PEO em temperaturas entre 0 e 100°C.¹⁸

Os poloxameros, são conhecidos não só pelas suas características anfifílicas, mas também pela sua sensibilidade à temperatura, sendo capazes de produzir géis termorreversíveis, alguns já aprovados pela FDA e pela *Environmental Protection Agency* (EPA) para diversas aplicações, como aditivos alimentares, veículos de entrega de fármacos em cosméticos, ingredientes farmacêuticos e engenharia de tecidos. Estes copolímeros exibem uma transição sol-gel em torno dos 37°C (temperatura fisiológica) e transição gel-sol em torno dos 50°C.¹⁸

Os poloxameros têm sido reconhecidos como polímeros para a entrega efetiva de fármacos anti-cancerígenos. Apesar das desvantagens que apresentam de instabilidade e de formação de agregados, estes copolímeros têm uma importante propriedade terapêutica de múltipla resistência a fármacos, que é largamente explorada na terapêutica anticancerígena. Neste sentido, os poloxameros têm sido explorados como agentes auxiliares de formulação de micelas poliméricas para a entrega de agentes quimioterapêuticos no cancro.¹⁵

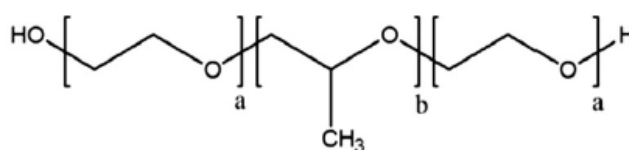


Figura 3 – Estrutura química (PEO-PPO-PEO) do copolímero Poloxamero.¹⁷

4.2. PEG-PLA

O PLA é um polímero sintético biodegradável, aprovado pela FDA, ao qual tem sido conferida especial atenção. Este polímero é produzido a partir de recursos renováveis da agricultura, através de processos combinados de fermentação e polimerização, sendo utilizado no ciclo do ácido cítrico para produzir água e dióxido de carbono. O PLA é fracamente hidrofílico, apresenta fragilidade e baixas temperaturas de transição vítrea (65°C), no entanto, a co-polimerização melhora significativamente a hidrofilicidade, taxa de degradação e cristalização.^{15,20}

O copolímero dibloco PEG-PLA, cuja estrutura está representada na Figura 4, tem a capacidade de se auto-organizar em água para formar micelas poliméricas, cujo tamanho varia entre 10-100 nm. O PEG é utilizado para melhorar a hidrofilicidade do PLA e acelerar a sua taxa de biodegradação com a libertação controlada do fármaco.²⁰ Assim, este copolímero tem sido reconhecido como agente formador de micelas, para a entrega de fármacos anti-cancerígenos.¹⁵

Uma das aplicações do copolímero PEG-PLA consiste na sua conjugação com vários ligandos, para o direcionamento ativo das micelas poliméricas para o local do tumor. Num estudo realizado por Wang e colaboradores, o peptídeo APRPG (Ala-Pro-Arg-Pro-Gly), que tem como alvo a integrina $\alpha\beta3$ sobre-expressa durante a angiogénese, foi conjugado com a extremidade distal da cadeia de PEG no copolímero Maleimida-PEG-PLA. Este copolímero

foi utilizado como material transportador e o peptídeo APRPG como um ligando de direcionamento, de forma a direcionar especificamente a integrina $\alpha\beta3$. As micelas de PEG-PLA conjugadas com o peptídeo encapsularam eficientemente um inibidor da angiogênese, TNP-470. As nanopartículas carregadas com fármaco demonstraram inibição eficaz da proliferação, migração, e formação de tubos em células endoteliais da veia umbilical humana. As micelas de PEG-PLA, ativamente direcionadas para o tumor, entregaram eficientemente o inibidor angiogênico, resultando no retardamento do crescimento do tumor, apoptose entre as células endoteliais e bloqueio da proliferação de células endoteliais.^{15,21}

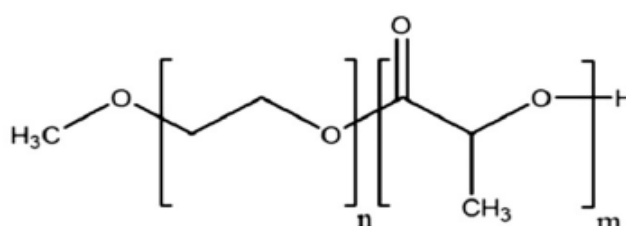


Figura 4 – Estrutura química do copolímero PEG-PLA.¹⁷

4.3. PEG-PCL

O PEG-PCL, pertencente à classe de polímeros de poliéster anfífilos, é um copolímero largamente utilizado para o encapsulamento de fármacos anticancerígenos. Este copolímero além das suas propriedades anfífilas e da sua facilidade de síntese e de auto-organização em micelas poliméricas, é também caracterizado por uma elevada biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixo perfil de toxicidade.^{15,22,23}

Um grande número de diferentes copolímeros baseados em PEG-PCL têm sido desenvolvidos, apresentando diferentes tipos de estruturas químicas, como copolímeros dibloco (PEG-PCL), cuja estrutura química está representada na Figura 5, copolímeros tribloco (PEG-PCL-PEG ou PCL-PEG-PCL), bem como copolímeros ramificados.²²

As micelas poliméricas baseadas em PEG-PCL apresentam várias aplicações como sistemas de entrega de fármacos quimioterapêuticos. Num estudo realizado por Wang e colaboradores, foram desenvolvidas micelas poliméricas baseadas nos copolímeros PCL-PEG-PCL para encapsular o docetaxel, um fármaco de primeira linha no tratamento do cancro da mama, que pertence à classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, apresentando baixa solubilidade e permeabilidade em água.

O encapsulamento do fármaco nestas estruturas micelares foi feito para melhorar a sua solubilidade e permeabilidade, permitindo assim o desenvolvimento de um sistema de entrega oral do docetaxel, para o tratamento do cancro da mama.²⁴

Neste estudo, utilizaram-se micelas em hidrogel sensíveis ao pH, encapsuladas com docetaxel. Os co-mónomos utilizados para sintetizar o hidrogel com resposta ao pH foram o cloreto de metóxilo PEG-PCL-acriloilo (PECA), o metacrilato de éter metílico de PEG (MPEGMA) e o ácido itacónico (IA). A utilização dos hidrogéis justifica-se pelo seu grande potencial para direcionar a entrega e libertação de fármacos orais no trato intestinal. Como se verifica uma mudança do valor de pH ao longo do trato gastrointestinal, os hidrogéis sensíveis ao pH permitem controlar a libertação dos fármacos. Em conclusão, este sistema micelar em hidrogel encapsulado com docetaxel demonstrou um aumento da biodisponibilidade oral do fármaco e uma inibição eficaz do crescimento do tumor.²⁴

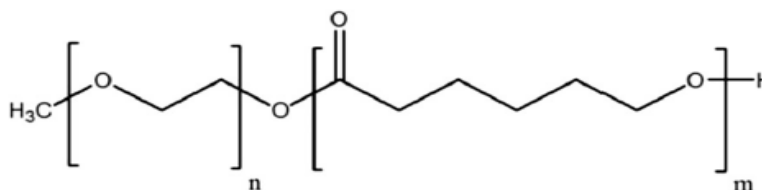


Figura 5 – Estrutura química do copolímero PEG-PCL.¹⁷

4.4. PEG-PLGA

O PLGA é um polímero biocompatível e biodegradável, aprovado pelo FDA, que tem sido utilizado em formulações farmacêuticas como sistema de entrega de fármacos (estrutura química representada na Figura 6). Trata-se de um polímero que apresenta a capacidade de solubilizar moléculas pouco solúveis em água, contribuindo assim para a redução da sua degradação, bem como a melhoria da sua biodisponibilidade.¹⁵

Os copolímeros constituídos por PEG e PLGA, apresentam uma natureza biodegradável, propriedades biocompatíveis e facilidade de formulação e aplicação, características estas que são essenciais para uma otimização terapêutica bem sucedida. Desta forma justifica-se o crescente interesse da utilização destas estruturas como sistemas de entrega de fármacos anti-cancerígenos.^{25,26,27}

Num estudo realizado por *Chen e colaboradores*, foi desenvolvida uma nova formulação farmacêutica oral de micelas baseadas em copolímeros tribloco PLGA-PEG-PLGA, que encapsularam a hexametilendiamina do ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-óico (US597), um derivado do ácido ursólico, que foi desenvolvido como um novo agente quimiopreventivo para as metástases do cancro. Este estudo teve por objetivo desenvolver um novo sistema de entrega de fármacos com libertação oral sustentada, para o tratamento do cancro.²⁶

No presente estudo, o sistema micelar de PLGA-PEG-PLGA encapsulado com US597 demonstrou um melhor extravasamento da microvasculatura do tumor e acumulação tumoral, um aumento da captação celular rápida, da inibição do crescimento tumoral e da indução da apoptose em células de carcinoma hepatocelular (HepG2). Em conclusão, este sistema polimérico foi desenvolvido com sucesso como sistema de administração oral da terapêutica anti-cancerígena.²⁶

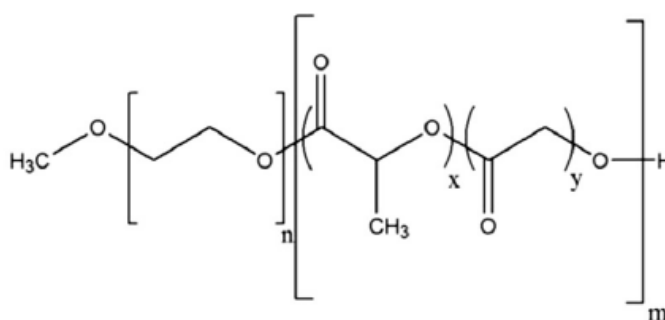


Figura 6 – Estrutura química do copolímero PEG-PLGA.¹⁷

4.5. Micelas polianiónicas mucoadesivas

As micelas baseadas em polissacáridos têm sido exploradas como uma abordagem para melhorar a mucoadesão, destacando-se os copolímeros em bloco PAA e poli(ácido metacrílico) (PMAA) como os excipientes farmacêuticos mucoadesivos mais populares para a administração não parentérica de fármacos.^{28,29}

Estes copolímeros possuem uma porção pendente de ácido carboxílico por unidade de repetição, que lhes proporciona a capacidade de interagirem com componentes do muco aceitadores de prótons.²⁹

As micelas polianiónicas mucoadesivas baseadas nos copolímeros de PEO-PPO-PEO-PAA, constituem um exemplo de sistemas sensíveis ao pH, que têm sofrido um avanço para a administração oral de fármacos hidrofóbicos para o tratamento do cancro. Os copolímeros de Poloxamero-PAA possuem diversas características físicas e farmacológicas,

que justificam a sua utilização como sistemas de administração oral de agentes quimioterapêuticos. Estes copolímeros de Poloxamero-PAA caracterizam-se por uma estrutura única que combina grupos ionizáveis e hidrofóbicos, que em soluções aquosas, em resposta ao pH e à temperatura, alteram a conformação dos copolímeros. As fortes propriedades mucoadesivas, que estes copolímeros apresentam, devem-se tanto às interações carboxil-mucina, como à capacidade dos segmentos de poliéter na interpenetração e ancoragem do copolímero na mucosa.¹⁴

Devido às características mucoadesivas atribuídas aos copolímeros de Poloxamero-PAA, formulações baseadas nestes copolímeros exibem uma retenção aumentada ao nível do esôfago e dos intestinos. Num estudo em voluntários humanos, uma solução de copolímero de Pluronic (F127)-PAA, quando administrada oralmente, gelificou e formou uma camada protetora sobre a mucosa esofágica humana, aumentando assim a retenção do gel micelar na mucosa.³⁰

Por outro lado, o fato destas micelas solubilizarem eficientemente fármacos hidrofóbicos, como o paclitaxel (PTX), e protegerem moléculas, como as camptotecinas, das reações hidrolíticas, faz delas boas candidatas na quimioterapia oral.³⁰

Em conclusão, a utilização de micelas baseadas nos copolímeros de Poloxamero-PAA como veículos para a administração oral de fármacos anti-cancerígenos deve-se às fortes propriedades mucoadesivas, à sensibilidade ao pH e à temperatura, bem com à capacidade de solubilizar e estabilizar fármacos hidrofóbicos anti-cancerígenos, que são características apresentadas por estes copolímeros.³⁰

4.6. Algumas aplicações terapêuticas

A administração oral de PTX, um agente anticancerígeno de largo espectro, está associada a várias limitações, como a sua fraca biodisponibilidade, o efluxo através da glicoproteína-P e a toxicidade gastrointestinal. Desta forma, a administração oral deste fármaco anticancerígeno tem sido desafiada pelas formulações de micelas poliméricas, que são o segundo sistema de entrega de fármacos mais comumente estudado na terapêutica do cancro e que têm sido alvo de avaliação para fornecer agentes quimioterapêuticos.^{31,32}

Num estudo realizado por *Greish e colaboradores*, sintetizaram-se micelas poliméricas baseadas no copolímero poli(ácido estireno-co-maleico) (SMA), para encapsular o PTX. Foi avaliada a taxa de libertação de PTX de micelas SMA em pH fisiológico (pH 7,4), pH

intestinal (pH 6,8) e em fluido gástrico simulado (SGF) (com pepsina; pH 1,6), utilizando-se uma membrana de diálise. Foram dialisados 1,5 ml de solução de micelas de SMA-PTX em água destilada (1 mg / ml) contra 15 ml de água destilada (pH 7,4 ou 6,8) ou SGF (pH 1,6). A quantidade de PTX libertado foi medida por HPLC, utilizando-se 1 ml da solução exterior à membrana de diálise, em pontos de tempo definidos. A taxa de libertação do PTX foi determinada pela razão entre a quantidade de fármaco na solução fora da membrana de diálise em pontos de tempo definidos e a quantidade de fármaco dentro da membrana ao $t = 0$ minutos.³¹

Quanto aos resultados obtidos neste estudo, relativamente à estabilidade micelar SMA-PTX, verificou-se que a taxa de libertação de PTX (representada na Figura 7) foi de 10 % durante as primeiras 4 horas, em pH fisiológico, pH intestinal e no SGF. Após 12 horas, a libertação aumentou para 24 %, 19 % e 27 %, em pH fisiológico, pH intestinal e no SGF, respetivamente. A libertação em pH fisiológico e pH intestinal foi constante entre as 12 horas e as 24 horas, tendo aumentado para 32 % e 25 %, respetivamente, às 36 horas. No que respeita à taxa de libertação de PTX no SGF, esta foi de 50 % e 73 % às 24 horas e 36 horas, respetivamente.³¹

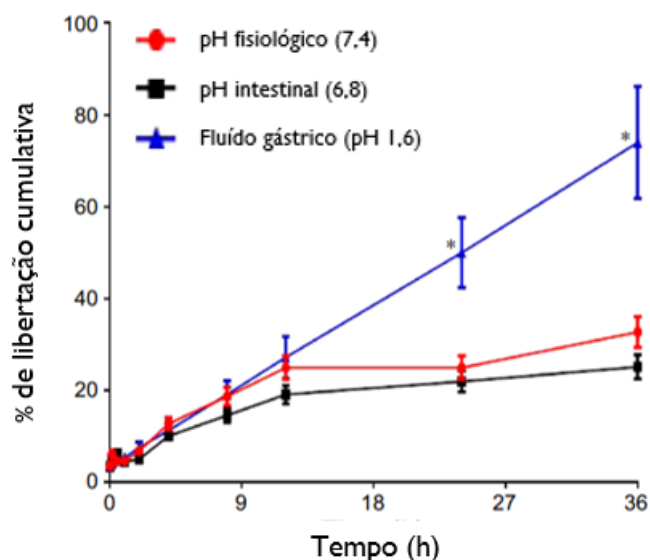


Figura 7 – Taxa de libertação *in vitro* de PTX de micelas SMA-PTX. (Adaptado de ³¹)

A eficácia antitumoral de micelas SMA-PTX também foi determinada neste estudo, utilizando-se um modelo de rato com cancro do cólon ortotópico. Primeiramente, foi realizada uma cirurgia em 28 ratos para injeção intratecal, de acordo com o procedimento descrito por Tseng e colaboradores.³³ De seguida procedeu-se à injeção de uma suspensão de células cancerígenas colorretais (células CT-26.luc) na parede cecal, por forma a induzir a citotoxicidade *in vitro*. Posteriormente, injetaram-se os ratos por via subcutânea, com carprofeno (5 mg/kg) e amfoprim (30 mg/kg) duas vezes ao dia, durante 3 dias pós-cirurgia. Oito dias após a cirurgia, procedeu-se à divisão aleatorizada dos ratos em quatro grupos: controlo, micelas SMA-PTX (30 mg/kg e 60 mg/kg, por via oral) e PTX (30 mg/kg, por via oral). As doses foram repetidas em dias alternados durante 21 dias após a cirurgia, tendo sido avaliado o peso dos ratos, todos os dias.³¹

Observou-se claramente uma redução do peso do tumor, em 54,8 % e 69,6 %, após administração oral de micelas SMA-PTX em doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg, respetivamente, em comparação com o grupo controlo. Relativamente ao peso do tumor após administração oral de PTX de 30 mg/kg, não se observou uma redução significativa. A distribuição do peso tumoral em todos os grupos de tratamento selecionados está representada na Figura 8.

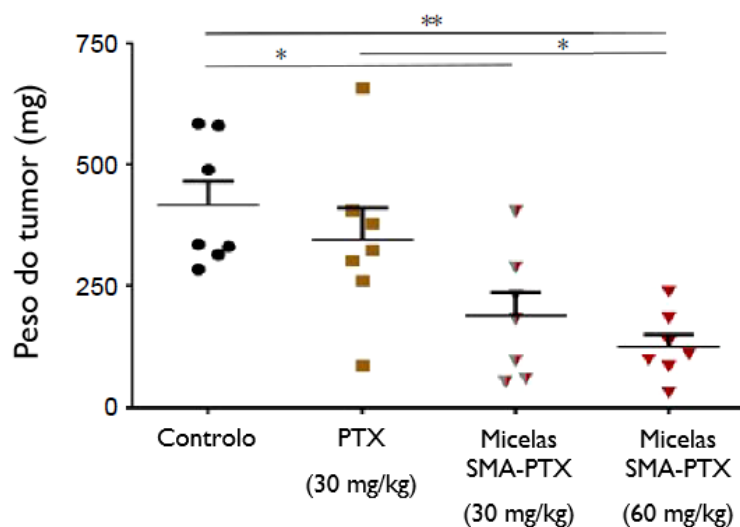


Figure 8 – Efeito das micelas SMA-PTX no modelo de cancro de cólon ortotópico - Distribuição do peso do tumor em todos os grupos de tratamento. (Adaptado de ³¹)

Em conclusão, as micelas baseadas em SMA podem fornecer uma estratégia eficaz para a administração oral de PTX, no tratamento de tumores do cólon. A partir deste estudo, foi possível demonstrar que a administração oral de micelas SMA-PTX promoveu uma redução significativa no peso do tumor, sem qualquer toxicidade hepática ou renal associada, assim como revelou eficácia antitumoral significativamente maior, comparativamente à formulação comercial de PTX. Assim, a administração oral de formulações de micelas de SMA-PTX pode ser uma abordagem melhorada para o tratamento do cancro colorretal.³¹

O 2-metoxiestradiol (2-ME), um metabolito natural do estradiol, apresenta atividade anti-tumoral e antiangiogénica de largo espectro em modelos de tumores em ratos, no entanto a sua administração oral é limitada, tal como a do PTX, já referida anteriormente. Dos vários obstáculos apresentados por este metabolito para a administração oral, destacam-se a sua baixa solubilidade em água, a saturação da absorção intestinal, a rápida desativação metabólica, a ampla distribuição tecidual e a rápida remoção do plasma. Assim o desenvolvimento de preparações orais eficazes de 2-ME tem sido alvo de grande investigação.³⁴

Num estudo realizado por *Guo e colaboradores*, encapsulou-se o 2-ME em micelas baseadas no copolímero PEG-PLGA, por forma a melhorar a sua solubilidade e permeabilidade. Estas micelas 2-ME foram carregadas em microsferas, tendo-se selecionado o carboximetil quitosano e a resina acrílica com sensibilidade ao pH, como os componentes utilizados na preparação das microsferas.³⁴

A libertação *in vitro* das micelas 2-ME a partir das microesferas foi avaliada em SGF (solução de ácido clorídrico, pH 1,2) durante as primeiras 2 horas e depois em fluido intestinal simulado (PBS com valor de pH de 7,4 e 0,5% de tween 80), que foi utilizado como meio de libertação das microesferas-micelas-2-ME, durante 10 horas. Utilizou-se um método de diálise para avaliar este comportamento de libertação *in vitro* do 2-ME, incubando-se as microesferas-micelas-2-ME em 25 ml de meio de libertação em tubos Eppendorf a 37 ° C e 75 rpm. Em pontos de tempo definidos, 1 ml de meio de libertação foi substituído por meio de libertação fresco, sendo que a quantidade total de 2-ME libertado foi determinada por HPLC, retirando-se 0,1 ml de meio de libertação.^{34,35}

No que respeita aos resultados obtidos neste estudo, relativamente à taxa de libertação *in vitro* das micelas 2-ME a partir das microesferas (representada na Figura 9),

verificou-se que esta foi de 18 % no SGF (pH 1,2), durante as primeiras 2 horas e depois de 80 % no fluido intestinal simulado (pH 7,4), durante as últimas 10 horas. Com base nestes resultados foi possível compreender a influência significativa que o valor do pH do meio tem no comportamento de difusão das micelas 2-ME a partir das microsferas. Estas microsferas sensíveis ao pH poderiam promover uma libertação sustentada de micelas 2-ME por 10 horas, em pH 7,4.³⁴

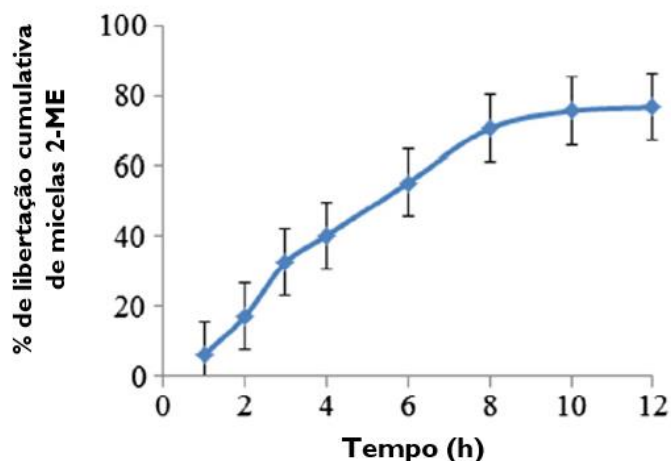


Figura 9 – Taxa de libertação *in vitro* das micelas de 2-ME a partir das microsferas para solução de HCl (pH 1,2) nas primeiras 2 horas e depois para PBS (pH 7,4) nas últimas 10 horas. (Adaptado de ³⁴)

Neste estudo, o efeito antitumoral das microsferas-micelas-2-ME também foi determinado, utilizando-se um modelo de rato com tumor 4T1. Em primeiro lugar procedeu-se à injeção subcutânea com 0,2 ml de suspensão celular (células 4T1), em ratos do sexo feminino. Quarenta e oito ratos com tumor foram divididos aleatoriamente em seis grupos: (1) solução salina oral; (2) micelas 2-ME injetadas (30 mg/kg); (3) micelas 2-ME orais (30 mg/kg); (4) microsferas 2-ME orais (30 mg/kg); (5) microsferas-micelas-2-ME orais (30 mg/kg); (6) microsferas-micelas-2-ME orais (60 mg/kg). O grupo intravenoso foi administrado duas vezes por dia, enquanto que os grupos orais foram administrados uma vez por dia, durante 21 dias de tratamento. O tamanho dos tumores dos ratos foi medido em dias alternados.^{24,34}

Após a administração oral a ratos, verificou-se que apenas os grupos 5 e 6, administrados com microsferas-micelas-2-ME em diferentes doses, apresentaram uma inibição eficiente do crescimento tumoral no modelo 4T1 (curvas de crescimento do tumor nos ratos ilustradas na Figura 10). A supressão tumoral mostrou-se dependente da dose, verificando-se que a taxa de inibição foi tanto maior, quanto maior a dose.

Observou-se uma redução do peso do tumor, em 94,93 %, 33,33 % e 20,18 % após a administração oral de microsferas-micelas-2-ME (60 mg/kg), micelas 2-ME (30 mg/kg) e microesferas 2-ME (30 mg/kg), respectivamente.

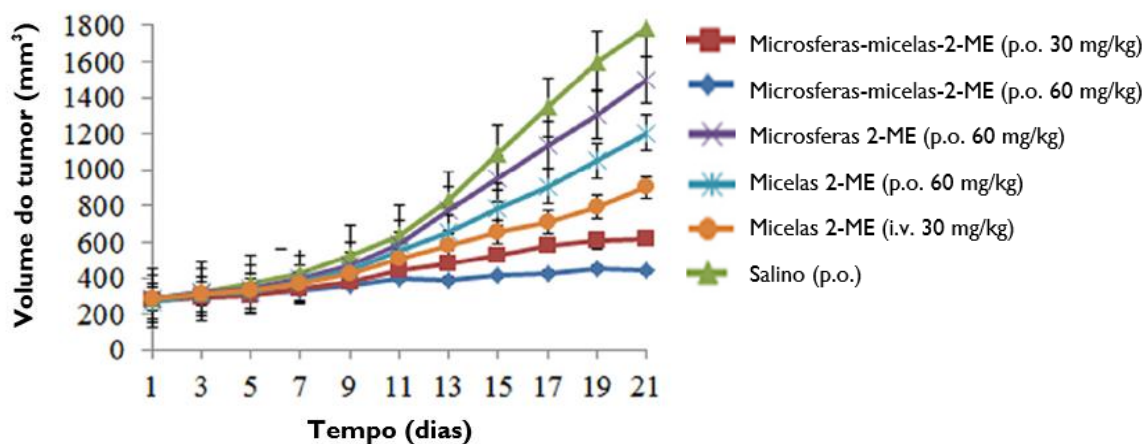


Figura 10 – Curvas de crescimento do tumor nos ratos (modelo tumoral 4T1). (Adaptado de ³⁴) [p.o. - *per os* (por via oral)]

Em conclusão, a administração oral de microesferas-micelas-2-ME, demonstrou ser efetiva quer na libertação sustentada das micelas 2-ME em pH intestinal (7,4), quer na redução do peso do tumor, indicando alta atividade antitumoral e baixa toxicidade. O ensaio antitumoral permitiu sugerir que apenas as microesferas-micelas-2-ME orais poderiam efetivamente inibir o crescimento do tumor com baixa toxicidade sistêmica. Assim a formulação de microesferas-micelas-2-ME pode ter um grande potencial de aplicação na administração oral de fármacos anti-cancerígenos, nomeadamente como uma candidata promissora para a quimioterapia oral de 2-ME.

5. Conclusão

Nas últimas décadas, as micelas poliméricas tornaram-se um dos nanotransportadores mais promissores para a entrega direcionada de uma variedade de fármacos quimioterapêuticos no tratamento do cancro.^{36,37}

A administração oral de fármacos anti-cancerígenos encapsulados em micelas poliméricas tem sido alvo de vários estudos, por forma a superar algumas das barreiras à entrega oral dos agentes quimioterapêuticos tradicionais, incluindo a solubilidade em água, a acumulação específica no tumor, a eficácia antitumoral e a toxicidade inespecífica.^{1,38}

Estes nanossistemas são considerados uma estratégia alternativa para a quimioterapia oral, podendo favorecer a solubilização e a biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos, oferecer proteção aos fármacos contra a degradação no trato gastrointestinal, assim como permitir o seu direcionamento passivo para os tumores.^{3,4,39}

A libertação de fármacos anticancerígenos, mediada por micelas poliméricas, tem demonstrado um avanço na quimioterapia por administração oral. A aplicação destes nanotransportadores no tratamento do cancro tem sido a promessa em melhorar os métodos convencionais, bem como o incentivo para o desenvolvimento de novas abordagens.³

6. Perspetivas Futuras

Apesar da maioria das formulações baseadas em micelas poliméricas estarem ainda sob investigação pré-clínica, atualmente já existem formulações utilizadas em várias fases dos ensaios clínicos. Estes têm apresentado resultados promissores, estimulando assim a forte aposta no potencial das micelas poliméricas como nanossistemas transportadores para a entrega de fármacos anti-cancerígenos. Estas formulações prometem uma entrega altamente eficiente de fármacos e permitem reduzir os seus efeitos adversos.^{36,37,40}

Genexol[®]-PM e NK012 são alguns dos exemplos de formulações baseadas em micelas poliméricas que já se encontram em ensaios clínicos. Estas micelas poliméricas foram sintetizadas para solubilizar PTX (insolúvel em água) e inibidor da topoisomerase-I irinotecano, ou seja, SN-38, respetivamente. Genexol[®]-PM é uma micela polimérica baseada nos copolímeros PEG-PDLLA (poli-DL-ácido láctico). Além da biossegurança e eficácia

apresentada por estes copolímeros, o sucesso desta formulação deve-se principalmente à grande capacidade de solubilização de fármacos (~ 25%), que é superior à formulação atualmente comercializada de Taxol[®]. Comparativamente ao Taxol[®], o Genexol[®]-PM apresenta doses máximas toleradas mais altas, maior acumulação de fármaco no tumor e um efeito de inibição da glicoproteína-P efetivo. Atualmente, o Genexol[®]-PM está clinicamente aprovado na Bulgária, Hungria e Coreia do Sul, e sob avaliação em ensaios de Fase II nos EUA.^{37,41}

As micelas NK012 têm encapsulado um fármaco quimicamente conjugado SN38, que é um metabolito insolúvel em água do irinotecano, com o segmento poli(L- ácido glutâmico) do copolímero em bloco PEG-poli(L- ácido glutâmico). A formulação micelar de NK012 foi considerada uma abordagem bem-sucedida para fornecer SN38. Foram concedidas ligações éster para permitir a clivagem da formulação em pH alcalino de 7,4. A libertação de SN38 demonstrou ser bastante rápida em tampão fosfato salino (pH 7,3), mas insignificante em solução de glicose ácida (pH 4,8), tornando assim as micelas NK012 uma formulação estável para administração I.V. Já foram conduzidos 2 ensaios clínicos de fase I independentes, no Japão e nos EUA, não relatando toxicidade grave dependente da dose.^{37,41}

Além da aplicação das micelas poliméricas na quimioterapia I.V. e oral, é de referir também a importância crescente que estes nanotransportadores têm tido na terapia génica, sendo utilizados com sucesso como veículos para a entrega de genes terapêuticos baseados em ácidos nucleicos, como é exemplo o siRNA.^{36,42}

As micelas poliméricas de siRNA, projetadas para direcionar o siRNA através do aprisionamento físico, conjugação química e ligação coordenada, também já foram avaliadas contra tumores sólidos do pulmão num estudo clínico de fase I.³⁷

Com base nos dados apresentados e dado que grande parte das formulações baseadas em micelas poliméricas administradas oralmente, já se encontra em estudos pré-clínicos, é previsível que num futuro próximo estas formulações com aplicação na quimioterapia oral consigam alcançar os ensaios clínicos.

7. Referências Bibliográficas

1. KHAN, J., ALEXANDER, A., AJAZUDDIN, SARAF, S., SARAF, S. – **Exploring the role of polymeric conjugates toward anti-cancer drug delivery: Current trends and future projections.** International Journal of Pharmaceutics, 18 (2018) 13–9.
2. LUO, C., SUN, J., DU, Y., HE, Z. – **Emerging integrated nanohybrid drug delivery systems to facilitate the intravenous-to-oral switch in cancer chemotherapy.** Journal of Controlled Release, 176 (2014) 94–103.
3. RIBEIRO, A. AMARAL, C., VEIGA, F., FIGUEIRAS, A. – **Polymeric micelles as a versatile tool in oral chemotherapy.** Grumezescu-V2-1631114, 2 (2018) 291–327.
4. BERARDI, A., BISHARAT, L. – **Nanotechnology systems for oral drug delivery: challenges and opportunities.** Nanotechnology Drug Delivery, 3 (2014) 52–84.
5. MARCAZZAN, S., VARONI, E. M., BLANCO, E., LODI, G., FERRARI, M. – **Nanomedicine, an emerging therapeutic strategy for oral cancer therapy.** Oral Oncology, 76 (2018) 1–7.
6. BLANCO, E., SHEN, H., FERRARI, M. – **Principles of nanoparticles design for overcoming biological barriers for drug delivery.** Nat Biotechnology, 33 (2015) 941–951.
7. ZHANG, Y., REN, T., GOU, J., ZHANG, L., TAO, X., TIAN, B., TIAN, P., YU, D., SONG, J., LIU, X., CHAO, Y., XIAO, W., TANG, X. – **Strategies for improving the payload of small molecular drugs in polymeric micelles.** Journal of Controlled Release, 261 (2017) 352–366.
8. KRUKIEWICZ, K., ZAK, J. K. – **Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects.** Materials Science and Engineering, 62 (2016) 927–942.
9. NA, Z., QIAOYUAN, Y., BINGHAN, W., QIN, Z., YUE, C., XIN, P., CUILIAN, T., CHENG, Y. – **A Developed model of cancer patients participation in intravenous chemotherapy safety.** Oncotarget, 8 (2017) 87598–87606.

10. MO, R., JIN, X., LI, N., JU, C., SUN, M., ZHANG, C., PING, Q. – **The mechanism of enhancement on oral absorption of paclitaxel by N-octyl-O-sulfate chitosan micelles.** *Biomaterials*, 32 (2011) 4609–4620.
11. BIGANZOLI, L., LICHTMAN, S., MICHEL, J. P., PAPAMICHAEL, D., QUOIX, E., WALKO, C., AAPRO, M. – **Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG).** *European Journal of Cancer*, 51 (2015) 2491–2500.
12. EEK, D., KROHE, M., MAZAR, I., HORSFIELD, A., POMPILUS, F., FRIEBE, R., SHIELDS, A. L. – **Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: A review of the literature.** *Patient Preference and Adherence*, 10 (2016) 1609–1621.
13. MEI, L., ZHANG, Z., ZHAO, L., HUANG, L., YANG, X. L., TANG, J., FENG, S. S. – **Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (2013) 880–890.
14. BROMBERG, L. – **Polymeric micelles in oral chemotherapy.** *Journal of Controlled Release*, 128 (2008) 99–112.
15. BISHAS, S., KUMARI, P., LAKHANI, P. M., GHOSH, B. – **Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83 (2016) 184–202.
16. SIMÕES, S. M., FIGUEIRAS, A. R., VEIGA, F., CONCHEIRO, A., ALVAREZ-LORENZO, C. – **Polymeric micelles for oral drug administration enabling locoregional and systemic treatments.** *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12 (2015) 297–318.
17. CAGEL, M., TESAN, F. C., BERNABEU, E., SALGUEIRO, M. J., ZUBILLAGA, M. B., MORETTON, M. A., CHIAPPETTA, D. A. – **Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 113 (2017) 211–228.
18. ALMEIDA, M., MAGALHÃES, M., VEIGA, F., FIGUEIRAS, A. – **Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer.** *Journal of Polymer Research*, 25 (2018) 1–14.

19. XU, H., YANG, P., MA, H., YIN, W., WU, X., WANG, H., XU, D., ZHANG, X. – **Amphiphilic block copolymers-based mixed micelles for noninvasive drug delivery drug delivery.** *Drug Delivery*, 7544 (2016) 3063–3071.
20. DAHMAN, Y., GHALIA, M. A. – **Investigating the effect of multi-functional chain extenders on PLA/PEG copolymer properties.** *International Journal of Biological Macromolecules*, 8130 (2016) 1–39.
21. WANG, Y., LIU, P., DUAN, Y., YIN, X., WANG, Q., LIU, X., WANG, X., ZHOU, J., WANG, W., QIU, L., DI, W. – **Specific cell targeting with APRPG conjugated PEG-PLGA nanoparticles for treating ovarian cancer.** *Biomaterials*, 35 (2014) 983–992.
22. GROSSEN, P., WITZIGMANN, D., SIEBER, S., HUWYLER, J. – **PEG-PCL-based nanomedicines: A biodegradable drug delivery system and its application.** *Journal of Controlled Release*, 3659 (2017) 1–46.
23. HUANG, Y., LI, L., LI, G. – **An enzyme-catalysed access to amphiphilic triblock copolymer of PCL-b-PEG-b-PCL: Synthesis, characterization and self-assembly properties.** *Designed Monomers and Polymers*, 18 (2015) 799–806.
24. WANG, Y., CHEN, L., TAN, L., ZHAO, Q., LUO, F., WEI, Y., QIAN, Z. – **PEG e PCL based micelle hydrogels as oral docetaxel delivery systems for breast cancer therapy.** *Biomaterials*, 9612 (2014) 1–14.
25. KAMALI, H., KHODAVERDI, E., HADIZADEH, F. – **Ring-opening polymerization of PLGA-PEG-PLGA triblock copolymer in supercritical carbon dioxide.** *Journal of Supercritical Fluids*, 137 (2018) 9–15.
26. CHEN, X., CHEN, J., LI, B., YANG, X., ZENG, R., LIU, Y., LI, T., HO, R. J. Y., SHAO, J. – **PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles as oral drug delivery system: In vitro drug release and in vivo pharmacokinetics assessment.** *Journal of Colloid and Interface Science*, 490 (2017) 542–552.
27. DIMCHEVSKA, S., GESKOVSKI, N., KOLIQUI, R., MATEVSKA-GESKOVSKA, N., VALLEJO, V. G., SZCZUPAK, B., SEBASTIAN, E. S., LLOP, J., HRISTOV, D. R., MONOPOLI, M. P., PETRU, G., UGARKOVIC, S., DIMOVSKI, A., GORACINOVA, K. – **Efficacy assessment of self-**

- assembled PLGA-PEG-PLGA nanoparticles: Correlation of nano-bio interface interactions, biodistribution, internalization and gene expression studies.** *International Journal of Pharmaceutics*, 533 (2017) 389–401.
28. ESHEL-GREEN, T., BIANCO-PELED, H. – **Mucoadhesive acrylated block copolymers micelles for the delivery of hydrophobic drugs.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 139 (2016) 42–51.
29. SOSNIK, A., RASKIN, M. M. – **Polymeric micelles in mucosal drug delivery: Challenges towards clinical translation.** *Biotechnology Advances*, 33 (2015) 1380–1392.
30. BONACUCINA, G., CESPI, M., MENCARELLI, G., GIORGIONI, G., PALMIERI, G. F. – **Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems.** *Polymers*, 3 (2011) 779–811.
31. PARAYATH, N. N., NEHOFF, H., NORTON, S. E., HIGHTON, A. J., TAURIN, S., KEMP, R. A., GREISH, K. - **Styrene maleic acid-encapsulated paclitaxel micelles: Antitumor activity and toxicity studies following oral administration in a murine orthotopic colon cancer model.** *International Journal of Nanomedicine*, 11 (2016) 3979–3991.
32. RAMASAMY, T., RUTTALA, H. B., CHOI, J. Y., TRAN, T. H., KIM, J. H., KU, S. K., CHOI, H. G., YONG, C. S., KIM, J. O. – **Engineering of a lipid-polymer nanoarchitectural platform for highly effective combination therapy of doxorubicin and irinotecan.** *Chemical Communications*, 51 (2015) 5758–5761.
33. TSENG, W., LEONG, X., ENGLEMAN, E. – **Orthotopic Mouse Model of Colorectal Cancer.** *Journal of Visualized Experiments*, 10 (2007) 1–4.
34. GUO, X. H., CHEN, C. P., LIU, X., HOU, P. P., GUO, X. N., DING, F., WANG, Z. H., HU, Y. R., LI, Z., ZHANG, Z. Z. – **High oral bioavailability of 2-methoxyestradiol in PEG-PLGA micelles-microspheres for cancer therapy.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117 (2017) 116–122.
35. GUO, X., XING, Y., MEI, Q., ZHANG, H., ZHANG, Z., CUI, F. – **Preparation and cytotoxicity of 2-methoxyestradiol-loaded solid lipid nanoparticles.** *Anti-Cancer Drugs*, 23 (2012) 185–190.

36. WANG, J., LI, S., HAN, Y., GUAN, J., CHUNG, S., WANG, C., LI, D. – **Poly(ethylene glycol)-polylactide micelles for cancer therapy.** *Frontiers in Pharmacology*, 9 (2018) 1–15.
37. DESHMUKH, A. S., CHAUHAN, P. N., NOOLVI, M. N., CHATURVEDI, K., GANGULY, K., SHUKLA, S. S., NADAGOUDA, M. N., AMINABHAVI, T. M. – **Polymeric micelles: Basic research to clinical practice.** *International Journal of Pharmaceutics*, 532 (2017) 1–61.
38. DING, H., WANG, X., ZHANG, S., LIU, X. – **Applications of polymeric micelles with tumor targeted in chemotherapy.** *Journal of Nanoparticle Research*, 14 (2012) 1–13.
39. ZHANG, L., WANG, S., ZHANG, M., SUN, J. – **Nanocarriers for oral drug delivery.** *Journal of Drug Targeting*, 21 (2013) 515–527.
40. TAGAMI, T., OZEKI, T. – **Recent Trends in Clinical Trials Related to Carrier-Based Drugs.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (2017) 2219–2226.
41. LU, Y., PARK, K. – **Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs.** *International Journal of Pharmaceutics*, 453 (2013) 198–214.
42. JHAVERI, A. M., TORCHILIN, V. P. – **Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA.** *Frontiers in Pharmacology*, 5 (2014) 1–26.