



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Maria de Almeida Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel da nanomedicina no tratamento do cancro do pulmão” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Ricardo Gonçalves, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Carla Vitorino apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Inês Maria de Almeida Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "O papel da nanomedicina no tratamento do cancro do pulmão" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, do Dr. Ricardo Gonçalves, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Carla Vitorino, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eu, Inês Maria de Almeida Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014226417, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel da nanomedicina no tratamento do cancro do pulmão” 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, 2 de setembro de 2019.

Inês Maria de Almeida Lopes

(Inês Maria de Almeida Lopes)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Gonçalves, e a cada membro da equipa técnica da Farmácia da Conchada pela disponibilidade e paciência e por todos os ensinamentos e motivação que me transmitiram.

À Dr.ª Dina Lopes, o meu agradecimento pela disponibilidade e simpatia com que me recebeu.

À Professora Doutora Carla Vitorino, enquanto minha orientadora, por todo o acompanhamento e compreensão que demonstrou para me ajudar durante a elaboração da monografia.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional ao longo deste percurso e por tornarem este sonho possível.

Ao resto da minha família por estarem sempre presentes e acreditarem em mim.

Às minhas amigas, pela partilha de momentos marcantes na minha jornada académica, por todas as memórias e amizade sincera.

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo que aqui vivi e aprendi.

INDÍCE

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Resumo/Abstract	8
Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Contextualização da Farmácia	11
3. Análise SWOT	12
a. Pontos Fortes	12
i. Integração na equipa da farmácia	12
ii. Plano de estágio.....	13
iii. Tarefas de “Backoffice”	13
iv. Atendimento ao público.....	14
v. Prestação de serviços	15
vi. Relação farmacêutico-utente.....	15
vii. Medicamentos manipulados.....	15
b. Pontos Fracos.....	16
i. Inexistência de alguns serviços farmacêuticos.....	16
ii. Sistema Informático.....	16
c. Oportunidades	17
i. Participação em Ações de Formação	17
ii. Contacto com o quotidiano de um Farmacêutico Comunitário	17
iii. Aprendizagem contínua	18
d. Ameaças.....	18
i. Falta de consciencialização da população para a utilização de MSRM..	18
ii. Descrédito dos estagiários	18
iii. Medicamentos esgotados	19
iv. Locais de venda de MNSMR.....	19
4. Casos Práticos	19
5. Considerações Finais	21
6. Bibliografia	22

PARTE II - Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Resumo/Abstract	24
Lista de Abreviaturas	25
1. Introdução	26
2. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.....	26

3. Análise SWOT.....	27
a. Pontos Fortes.....	27
i. Plano curricular do MICF.....	27
ii. Competências adquiridas.....	28
iii. Autonomia do estagiário.....	28
b. Pontos Fracos.....	28
i. Limitação do plano de estágio.....	28
ii. Falta de orientação.....	29
c. Oportunidades.....	29
i. Participação em Formações.....	29
ii. Reunião plenária da CAM.....	30
iii. Perspetivas Futuras.....	31
d. Ameaças.....	31
i. Recursos Informáticos.....	31
ii. Défice de recursos humanos.....	31
4. Considerações Finais.....	32
5. Bibliografia.....	32

PARTE III - Monografia – O papel da nanomedicina no tratamento do cancro do pulmão

Resumo.....	34
Abstract.....	35
Lista de Abreviaturas.....	36
Introdução.....	38
Cancro do Pulmão.....	39
Não-Pequenas Células.....	40
Pequenas Células.....	40
Alvos Moleculares.....	40
EGFR.....	41
ALK.....	41
ROSI.....	42
BRAF.....	42
Limitações Inerentes à Terapia Convencional do Cancro do Pulmão.....	42
Nanotecnologia Aplicada na Terapia do Cancro do Pulmão.....	43
Propriedades Físico-Químicas das Nanopartículas.....	44
Tamanho e Forma.....	44
Carga Superficial.....	45
Propriedades Químicas de Superfície.....	45

Terapia Dirigida.....	46
Mecanismos de Vetorização Passiva e Ativa.....	46
Tipos de Nanopartículas	48
A. Lipossomas.....	48
B. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs)	49
C. Nanopartículas Poliméricas (PNPs) e Micelas Poliméricas (PMs)	49
D. Dendrímeros.....	50
E. Nanotubos de Carbono (CNTs).....	50
F. Nanopartículas Magnéticas (MNPs)	51
Desenvolvimento Clínico.....	53
Abraxane®	53
Genexol-Pm®	53
Lipoplatin	54
CRLX101	54
BIND-014	55
Doxil.....	55
NKTR-102.....	56
NC-6004.....	56
Desafios Atuais da Nanomedicina.....	58
Conclusões.....	60
Bibliografia	61
Anexo	69

ÍNDICE DE FIGURAS

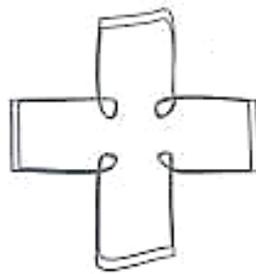
Figura 1 - Taxas de mortalidade associadas ao cancro, em 2018, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades.....	39
Figura 2 - Tipos de mecanismos de vetorização.....	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Esquematização da contextualização da Farmácia da Conchada.	11
Tabela 2 - Sistematização dos aspetos positivos e negativos durante o estágio em Farmácia Comunitária.	12
Tabela 3 - Sistematização dos aspetos positivos e negativos durante o estágio no INFARMED, I.P.	27
Tabela 4 - Vantagens e desvantagens dos vários tipos de nanopartículas.....	52
Tabela 5 - Terapêuticas com base nanotecnológica aprovadas e em ensaios clínicos no tratamento do cancro do pulmão.....	57

PARTE I

Relatório De Estágio Em Farmácia Comunitária



FARMÁCIA DA
CONCHADA

Orientador Dr. Ricardo Gonçalves

RESUMO

O Estágio Curricular é o culminar do nosso percurso académico e a ligação entre a vida académica e a vida profissional. É a oportunidade de consolidar e desenvolver os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, numa vertente mais prática, obter experiência e absorver aptidões que nos permitirão ser profissionais competentes.

O presente relatório tem como objetivo analisar o estágio curricular em farmácia comunitária, que realizei na Farmácia da Conchada entre os meses de abril e julho de 2019. Este relatório visa descrever brevemente e avaliar as atividades desenvolvidas, sob a forma de uma análise SWOT, realçando as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

Palavras- Chave: relatório de estágio; estágio curricular; farmácia comunitária; Farmácia da Conchada; análise SWOT.

ABSTRACT

The Curricular Internship is the peak of our academic career and the link between academic and professional life. It is a valuable opportunity to consolidate and develop the knowledge acquired throughout the course, and in a more practical way, to gain important experience and abilities that allow us to become competent professionals.

This report aims to analyse the curricular internship in a community pharmacy that has been conducted in Farmácia da Conchada, between April and July 2019, describing and reviewing how activities were developed, in the form of a SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats.

Keywords: internship report; curricular internship; community pharmacy; Farmácia da Conchada; SWOT analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

FC	Farmácia da Conchada
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i> / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular numa farmácia comunitária é o culminar do nosso percurso académico, visando obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. É nos dada então a oportunidade de consolidar e desenvolver os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, numa vertente mais prática, obter experiência e absorver aptidões que nos permitirão ser profissionais competentes.

A farmácia comunitária constitui o espaço de saúde onde o utente estabelece contacto com o farmacêutico, na prestação de diversos serviços farmacêuticos, visando a promoção da saúde e bem-estar do doente. É durante o estágio que refletimos sobre a importância do farmacêutico na comunidade, como agente de saúde, realçando o seu papel determinante junto do utente, no que respeita à oferta de informação adequada e promoção do uso racional do medicamento. O farmacêutico, nomeadamente o farmacêutico comunitário é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a quem o utente recorre nas diferentes ocasiões, tornando-se cada vez mais preponderante a sua tarefa centrada no doente. [1]

Aquando a escolha por um local para a realização do estágio em Farmácia Comunitária, a minha opção versou sobre a Farmácia da Conchada, sob a orientação do Dr. Ricardo Gonçalves. A farmácia da Conchada, anteriormente nomeada “Farmácia Cruz e Costa” situa-se na R. Saragoça, na cidade de Coimbra, fundada há mais de 150 anos, sendo que a atual gerência faz uso das suas instalações desde 2018 e conta com infraestruturas mais modernas. A farmácia está integrada no grupo Coimbra, constituído por 55 farmácias da região norte-centro. Durante o estágio tive o privilégio de contar com toda a equipa técnica, constituída por quatro profissionais: duas farmacêuticas, uma técnica de farmácia e um técnico auxiliar de farmácia.

O presente relatório pretende analisar crítica e criteriosamente esta experiência enquanto estagiária, sob a forma de análise SWOT, realçando os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) das atividades cumpridas no decorrer do estágio (Tabela I).

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA

Tabela 1- Esquematização da contextualização da Farmácia da Conchada.

Farmácia da Conchada		
Localização	Rua de Saragoça, 82 3000-379 Coimbra	
Horário de Funcionamento	Segunda a Sexta das 8h30 às 20h	
	Sábado das 9h às 13h	
	Domingo e feriados encerrada	
Direção Técnica	Dr.º Ricardo Gonçalves	
Equipa	Farmacêuticos	Dr.ª Sofia Rosário
		Dr.ª Ana Sousa
	Técnicos de Farmácia	Dr.ª Liliana Valente
	Técnico ajudante de farmácia	Sr. Vitor
Público alvo	Desde utentes fidelizados a utentes ocasionais, o público alvo apresenta-se maioritariamente como população idosa e polimedicada. Relativamente aos níveis de literacia e poder socioeconómico, a farmácia serve uma população muito heterogénea.	

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT representa uma ferramenta de análise crítica que compreende uma dimensão interna, onde são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) do estágio e uma dimensão externa, que engloba as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Tabela 2 - Sistematização dos aspetos positivos e negativos abordados.



A. PONTOS FORTES

i. Integração na equipa da farmácia

A equipa técnica da FC constituída por um diretor técnico, duas farmacêuticas, uma técnica de farmácia e um técnico ajudante de farmácia, é uma equipa jovem, atualizada e dinâmica, destacando-se pelo vasto conhecimento farmacêutico, elevado sentido de responsabilidade e profissionalismo. A boa comunicação e o à vontade que caracterizam a equipa técnica, contribuíram para um bom ambiente no grupo de trabalho, o que particularmente me motivou no desempenho das minhas funções. Todos os colaboradores se mostraram sempre disponíveis e recetivos, o que ajudou para que me sentisse à vontade para expor qualquer dúvida ou dificuldade que surgisse ao longo do estágio.

ii. Plano de estágio

O plano de estágio foi estabelecido de forma sequencial e bem estruturada, consciente da responsabilidade colocada nas funções do farmacêutico comunitário. Inicialmente, a minha experiência enquanto estagiária demarcou-se pelas tarefas de *BackOffice* e apenas mais tarde pelo atendimento ao público. O delineamento adequado do plano de estágio foi imprescindível para o seu sucesso e crítico para o meu maior aproveitamento, desta forma vou ainda abordar mais concretamente as diversas tarefas que executei na medida em que constituem pontos fortes na minha experiência.

iii. Tarefas de “BackOffice”

O “*BackOffice*” consiste em tarefas como aprovisionamento, receção e acondicionamento de medicamentos e produtos de saúde, devoluções de produtos não conformes, gestão de reservas, organização de receitas manuais e ainda processos de faturação, nas quais não há interação com o utente.

Aquando da receção das encomendas, é essencial conferir as mesmas e fazer a verificação da documentação que a acompanha. É também necessário verificar a conformidade dos produtos recebidos, relativamente à quantidade, prazo de validade, preço e estado de acondicionamento. No caso de um produto não se encontrar em condições ou estiver mal faturado, é reportada essa inconformidade ao fornecedor, podendo esta situação ser regularizada por emissão de uma nota de crédito à farmácia ou por outros produtos.

Dependendo do tipo de produto assim a sua localização está definida, garantindo o acesso rápido aos mesmos por parte dos trabalhadores. Todos os produtos devem ser acondicionados segundo o princípio “*first-in, first-out*”, isto é, as embalagens do mesmo medicamento que têm o prazo de validade mais curto devem ficar mais acessíveis para que sejam vendidas primeiro. Um produto que apresente condições de armazenamento particulares, nomeadamente permanecer no frio, deve ser colocado rapidamente no frigorífico após receção.

Todos os processos supramencionados constituíram tarefas extremamente importantes porque me permitiram familiarizar com os diversos nomes comerciais e dosagens dos medicamentos e reconhecer os produtos que a farmácia disponibiliza e a sua respetiva localização. Estas atividades apesar de aparentemente simples exigem bastante cuidado na sua realização para evitar possíveis erros e são de fastidiosa importância para a fase subsequente de atendimento ao público.

Tive também oportunidade de proceder à organização das receitas manuais por lotes, de acordo com o plano de participação associado. Cada lote inclui 30 receitas, à exceção do último que pode estar incompleto. Os lotes são posteriormente identificados pela emissão de um verbete no final de cada mês, altura em que se procede ao envio dos lotes para a entidade responsável pela sua faturação. Este primeiro contacto com as receitas médicas e sua verificação permitiram-me reconhecer os erros mais frequentes que invalidam a receita e deu-me a conhecer os diversos regimes de participação, ambas situações com que me iria confrontar no atendimento.

iv. Atendimento ao público

Antes de começar o atendimento ao público, tive oportunidade de desde muito cedo assistir a atendimentos por parte dos membros da equipa técnica, o que foi extremamente importante para uma aprendizagem gradual e para a consolidação de conhecimentos que me deixaram mais confiante e ágil na fase de atendimento. Comecei por atender com a supervisão das farmacêuticas, que estavam sempre prontas para eventuais questões que surgissem, tanto a nível de atendimento como aconselhamento farmacêutico. Com o decorrer do tempo, adquiri mais competências e rapidamente mecanizei o procedimento informático de atendimento, permitindo um atendimento mais eficiente. Progressivamente familiarizei-me com a abordagem a ter com os utentes, com os moldes das receitas e os organismos de participação, posologias e efeitos-adversos, casos específicos como na dispensa de psicotrópicos, etc.

Destaco especificamente esta fase de atendimento e contacto com o utente como uma experiência extremamente gratificante, que me realizou a nível pessoal e profissional na medida em que contactava diretamente com situações práticas, consolidando os conhecimentos adquiridos durante a minha formação no MICF. Cada atendimento prestado era focado no utente e nas suas necessidades, o que me fez tomar consciência da utilidade do farmacêutico na sociedade enquanto agente de saúde com o objetivo basilar direccionado para a melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Várias unidades curriculares, particularmente “Farmacologia I e II”, “Farmacoterapia” e “Farmácia clínica” transmitiram-me noções importantes no âmbito do atendimento ao público, na medida em que me prepararam a reconhecer a terapêutica de complicações comuns. Os casos práticos estudados ao longo das unidades curriculares de farmacologia representaram situações semelhantes às expostas durante a minha experiência de atendimento ao público, auxiliando-me a saber como proceder e a fazer as perguntas certas ao utente.

v. Prestação de serviços

Na presença de um mercado farmacêutico gradativamente mais competitivo e dada as novas necessidades dos consumidores é fundamental criar ações dirigidas para a promoção da saúde e bem-estar dos doentes, além do aconselhamento e venda de medicamentos e produtos de saúde. Nesse sentido a Farmácia da Conchada disponibiliza serviços como a determinação de parâmetros físicos (pressão arterial, obesidade) e de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos). O registo destas medições de forma contínua serve para o próprio controlo do utente e para que este as apresente ao médico, podendo influir na alteração da terapêutica. A FC tem um gabinete de utente desenhado exatamente para a prestação destes serviços, colocando o utente num ambiente mais confortável para tirar certas dúvidas sobre a terapêutica, sintomas, etc.

A farmácia apresenta ainda a possibilidade de administração de vacinas e medicamentos injetáveis por parte dos profissionais especializados para esta prática.

Ao desempenhar estas funções tive oportunidade de contactar com o utente, criando uma relação de maior confiança com este, para além de me permitir intervir em casos práticos e aconselhar e sensibilizar o utente para um estilo de vida saudável, prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada, sempre que necessário.

vi. Relação farmacêutico-utente

Para além da elevada competência de toda a equipa técnica da FC, a disponibilidade e simpatia que a caracterizam fazem deste espaço de saúde um local de proximidade com o utente. Conscientes que o farmacêutico não se limita à cedência de medicamentos, mas sim às necessidades do utente, promovendo o uso racional do medicamento e a sua segurança. Estes fatores são cruciais para que o utente fique satisfeito com o atendimento, procurando novamente pelos nossos serviços, fidelizando com a farmácia.

Os utentes fidelizados, deslocam-se frequentemente à FC à procura de reposta às suas questões de carácter clínico e terapêutico ou para partilhar a evolução do seu estado de saúde. É gratificante a estima que estes utentes têm para com o farmacêutico e o valor que atribuem a este profissional de saúde.

vii. Medicamentos manipulados

Apesar de atualmente a necessidade da preparação de manipulados ser escassa, baseado no constante desenvolvimento da indústria farmacêutica, a FC ainda recebe algumas solicitações para esse efeito, nomeadamente em situações de ajustes terapêuticos, como é o

caso da pediatria, ou no caso de produtos ou associações de produtos que não existem comercializadas, devido à baixa rentabilidade ou curta estabilidade.

Durante o estágio na FC procedi realização de dois manipulados, sob supervisão de uma Farmacêutica responsável pela manipulação, nomeadamente uma vaselina salicilada a 2% e uma pomada de enxofre a 6%.

Antes de se iniciar a preparação do manipulado, confirmamos se dispomos de todos os materiais necessários para a elaboração do produto. A farmácia dispõe de exemplares da Farmacopeia Portuguesa e do Formulário Galénico Nacional para consulta, assim como fichas próprias de preparação dos manipulados. A fase de manipulação é realizada nas instalações destacadas para esse efeito, e feita de acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Finalmente, é elaborado o rótulo, o qual deve ser devidamente alocado à embalagem do produto. [2]

A preparação de manipulados constitui uma oportunidade no meu estágio, porque me permitiu colocar em prática os conhecimentos adquiridos na unidade curricular “Farmácia Galénica”, essenciais para melhor compreender a sua preparação.

B. PONTOS FRACOS

i. Inexistência de alguns serviços farmacêuticos

A Farmácia da Conchada disponibiliza alguns serviços farmacêuticos já anteriormente mencionados. Apesar disso, não possui consultas de nutrição e outras, nem programas de adesão à terapêutica, revisão da medicação ou acompanhamento farmacoterapêutico. Programas esses que impactam na diminuição de erros e efeitos negativos relacionados com a medicação, refletindo-se na qualidade de vida dos utentes. Durante o MICEF, são várias as unidades curriculares que abordam este tipo de serviços por isso seria uma mais valia colocar esses conhecimentos em prática durante o estágio curricular.

ii. Sistema informático

Uma das minhas dificuldades prendeu-se com a aprendizagem da operacionalidade do sistema operativo SPharm[®] (*software* elaborado pela SoftReis) que, por vezes, me levava a pedir auxílio aos membros da equipa da farmácia. Apesar de intuitivo, o programa SPharm[®] têm uma grande variedade de funcionalidades, sendo a mim impossível explorar todas no período de estágio. O SPharm[®] é uma ferramenta importantíssima, já que diminui grande parte dos erros, aumenta a produtividade e facilita as tarefas dos farmacêuticos e técnico no entanto tem ainda algumas limitações comparativamente a outros programas.

A dificuldade sentida fundamenta-se no sentido em que este foi o meu primeiro contacto com o sistema, já que durante a formação do MICF exploramos algumas funcionalidades apenas do sistema operativo Sifarma 2000[®], tendo em conta que é o mais utilizado em todo o país.

Apesar disso, no decorrer do estágio, fui mecanizando os procedimentos necessários à realização de vendas e outras tarefas que me eram atribuídas e passei a realizá-las com mais destreza e segurança.

C. OPORTUNIDADES

i. Participação em ações de formação

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de participar numa formação, fora da farmácia, na área de dermocosmética (Vichy[®] e La Roche Posay[®]) no âmbito do anti envelhecimento e proteção solar. Assisti também a formações na própria farmácia, instruídas pelos representantes das marcas, que nos davam a conhecer as diversas gamas dos produtos.

Assistir a estas formações é extremamente importante, uma vez permite a toda a equipa adquirir conhecimento adicional e ajudou-me a consolidar conteúdos adquiridos durante o curso. Estas formações apresentam grande relevância posteriormente, no momento aconselhamento ao utente, na medida em que nos deixam mais confiantes sobre a informação que estamos a transmitir.

A necessidade de uma aprendizagem contínua é justificada pelo constante desenvolvimento científico, e enquanto futura farmacêutica noto que é imprescindível ao profissional de saúde, mantermo-nos sempre atualizados, para assim prestarmos um serviço de qualidade.

ii. Contacto com o quotidiano de um farmacêutico comunitário

Durante o estágio, foi possível compreender o funcionamento e gestão de uma farmácia, das tarefas rotineiras desempenhadas pelo farmacêutico comunitário, desde o atendimento às atividades de *BackOffice*, e viver o seu dia-a-dia, embora que na visão de estagiária.

Dada a multidisciplinidade do MICF, é realmente importante conhecer e experienciar mais detalhadamente uma das saídas profissionais que o curso nos proporciona, que é a farmácia comunitária, e contactar com essa realidade.

iii. Aprendizagem contínua

O estágio curricular dá-nos oportunidade de consolidar todo o conhecimento que adquirimos ao longo dos 5 anos do MIF. E durante esse período, foram diversas as unidades curriculares que me instruíram para desempenhar as funções do farmacêutico comunitário, dando especial ênfase à unidade curricular de Farmacologia, Farmacoterapia, Fitoterapia, Indicação farmacêutica, entre outras.

O estágio curricular dá-nos a oportunidade de consolidar e ampliar os nossos conhecimentos e ainda de aplicá-los em contexto real, nas várias situações com que nos deparamos diariamente.

Realço a importância da realização do estágio curricular a nível pessoal, pela constante interação com o público, permitindo-nos desenvolver capacidades de comunicação, fortalecendo características como a confiança, simpatia, empatia e mente aberta. Em termos profissionais, vejo o estágio como o preenchimento das lacunas da nossa aprendizagem, tornando-o fulcral na nossa formação.

D. AMEAÇAS

i. Falta de consciencialização da população para a utilização do MSRM

Eram frequentes as situações em que medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), inclusive medicamentos com grupos terapêuticos fortemente controlados, eram solicitados pelo utente, alegando já ter tomado anteriormente para determinada situação. Nota-se uma grande falta de consciencialização por parte dos utentes para as questões do medicamento e incompreensão quando é negada a sua dispensa. A resolução deste tipo de situação passa por o trabalho de educação comunitária, através de nomeadamente campanhas de informação nesse âmbito. Ao farmacêutico compete trabalhar no sentido de alertar as pessoas para o uso racional do medicamento, tentar responder às suas necessidades com medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e reencaminhar para o médico quando conveniente.

ii. Descrédito dos estagiários

Apesar de ser compreensível que os utentes tenham dificuldade em confiar a sua saúde em profissionais com pouca experiência, eram algumas as situações em que o descrédito atribuído aos estagiários por parte dos utentes era evidente. Isso revelou-se pela sua reticência ao ser atendidos ou outras vezes ao preferir ser atendido por parte de outro elemento da equipa. Tal posição por parte de alguns utentes, felizmente uma minoria, pode constituir uma

barreira à aprendizagem. Situações essas que solucionei procurando o auxílio dos elementos da equipa técnica, que asseguraram ao utente a confiança no atendimento prestado.

iii. Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados têm sido uma ameaça inerente às farmácias, afetando negativamente não só a farmácia mas também o próprio doente, refletindo-se na sua insatisfação. Apesar de, por vezes, existirem substitutos desses medicamentos, o utente não aceita bem essa proposta. Estas questões podem resultar numa redução adesão à terapêutica ou mesmo o seu abandono. Para além disso, a impossibilidade de responder às necessidades do utente por parte do farmacêutico, pode implicar a perda de clientes.

iv. Locais de venda de MNSRM

No decorrer do estágio, foi visível que os utentes se dirigem à farmácia maioritariamente para comprar MSRM e com muito menor frequência MNSRM. Tal facto deve-se aos preços mais baixos praticados pelas várias parafarmácias e outros estabelecimentos de venda de MNSRM.

No sentido de se destacar perante estes locais, o farmacêutico deve fazer notar-se pelo conhecimento que possui e pelo aconselhamento que pode proporcionar ao utente. Além disso, a solução pode passar por competir com esses preços e alargar o conjunto de serviços prestados.

4. CASOS PRÁTICOS

Durante o meu estágio na FC, em fase de atendimento ao público, surgiram diversos casos nos quais pude contribuir, consciente que cada utente e caso são únicos. Vou apresentar alguns exemplos de situações reais, que tive oportunidade de resolver.

CASO I

Uma senhora com aproximadamente 30 anos dirige-se à farmácia referindo estar com diarreia e que necessitava de um alívio rápido dos sintomas. Questionei quanto à toma de qualquer outro medicamento e sintoma, enfatizando a presença ou não de sangue nas fezes e febre, para despistar a hipótese de gastroenterite. Uma vez que a senhora não sentia qualquer outro sintoma para além da diarreia, foi-lhe cedido Imodium Rapid® (loperamida) para alívio eficaz da sintomatologia, referindo que devia tomar dois comprimidos orodispersíveis

imediatamente, e mais um após cada vez que as fezes fossem moldáveis ou líquidas, nunca excedendo a toma de oito comprimidos por dia. Indiquei ainda a importância de medidas não farmacológicas, nomeadamente beber muita água ou outros líquidos, já que estes são eliminados em grande quantidade nos episódios diarreicos, evitando bebidas alcoólicas, produtos lácteos e alimentos com muita gordura ou condimentados. [3] Sugeri ainda Dioralyte® (Electrólitos + Glucose), com o objetivo de repor o equilíbrio hidroeletrólítico e a toma de UL-250® (Saccharomyces boulardii) para ajudar a restabelecer a função intestinal. [4,5] Finalmente, alertei para a necessidade de consultar o médico no caso de não verificar melhorias nos 3 dias seguintes.

CASO 2

Uma jovem adulta dirigiu-se à farmácia admitindo o início de uma infeção urinária, referindo sintomas como aumento da frequência das micções, durante as quais sentia ardor. Solicitou MONURIL® (fosfomicina), um antibiótico, afirmando que já tinha tomado anteriormente. Não lhe foi cedido tal medicamento, uma vez que se encontrava sem receita médica. Tendo em consideração que os sintomas descritos pela utente sugeriam efetivamente uma infeção urinária aconselhei o Roter Cysti®. Este medicamento tradicional à base de plantas é indicado no tratamento de sintomas de infeções ligeiras do trato urinário inferior. Recomendei a toma de 2 comprimidos duas vezes por dia a um máximo de quatro vezes por dia. [6] Reforcei ainda para a utilização de um gel íntimo de limpeza em detrimento do gel de duche comum, pois apresenta um pH adequado à mucosa vaginal.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico enquanto profissional que estabelece ligação entre o medicamento e o doente, assume-se de uma enorme responsabilidade no sentido em que promove a saúde e bem-estar da população e o uso racional de medicamentos.

Na globalidade avalio o meu estágio na FC como uma experiência muito positiva e enriquecedora, pessoal e profissionalmente. Durante estes 4 meses, pude consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do MICF. Para além de me sensibilizar para a função do farmacêutico, como profissional ligado ao utente, colocando em primeiro lugar o seu bem-estar e qualidade de vida.

Atualmente, e cada vez mais, o acesso à informação por parte dos consumidores está facilitado, surgindo um novo consumidor com um perfil mais exigente quanto à qualidade de produto e atendimento. Neste sentido, temos de estar preparados para responder às suas expectativas. É imprescindível a constante procura por novos conhecimentos, vendo a formação como um processo contínuo, para que assim, sejamos profissionais de excelência.

Finalmente, resta-me agradecer a toda a equipa pela disponibilidade, paciência, ajuda e motivação e à Faculdade de Farmácia por me ter concedido a oportunidade desta experiência. Acredito que tudo o que aprendi são bases que me vão sustentar ao longo da vida profissional, para que seja uma farmacêutica de sucesso.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária. [Consultado a 05 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
- [2] INFARMED - Medicamentos Manipulados. [Consultado a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- [3] INFARMED - **Resumo das características do medicamento Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível** [Consultado a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm
- [4] INFARMED - **Resumo das características do medicamento Dioralyte** [Consultado a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2679&tipo_doc=rcm
- [5] INFARMED - **Resumo das características do medicamento UL-250** [Consultado a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=rcm
- [6] INFARMED - **Resumo das características do medicamento Roter Cysti** [Consultado a 07 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=614422&tipo_doc=rcm

PARTE II

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.



Orientadora Dr.^a Dina Lopes

RESUMO

O Estágio Curricular é o culminar do nosso percurso académico e a ligação entre a vida académica e a vida profissional. É a oportunidade de consolidar e desenvolver os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, numa vertente mais prática, obter experiência e absorver aptidões que nos permitirão ser profissionais competentes.

O presente relatório tem como objetivo analisar o estágio curricular na área de Assuntos Regulamentares que realizei no Infarmed, I.P. entre os meses de janeiro e março de 2019. Este relatório visa descrever brevemente e avaliar as atividades desenvolvidas, sob a forma de uma análise SWOT, realçando as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

Palavras-chave: relatório de estágio; estágio curricular; Infarmed, I.P.; assuntos regulamentares; análise SWOT.

ABSTRACT

The Curricular Internship is the peak of our academic career and the link between academic and professional life, it is an opportunity to consolidate and develop the knowledge acquired throughout the course, in a more practical way, gain experience and capacity that allow us to become competent professionals.

This report aims to analyse the curricular internship in the area of regulatory affairs that has been conducted in INFARMED, I.P., between January and March 2019. This report aims to describe and review how activities were developed, in the form of a SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats.

Keywords: Internship report; curricular internship; Infarmed, I.P.; regulatory affairs; SWOT analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CAM	Comissão de Avaliação de Medicamentos
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DATS/DIPE	Direção de Avaliação de Tecnologias da Saúde
DPS	Direção de Produtos de Saúde
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SMUH-ALTER	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações
UAC	Unidade de Avaliação Científica
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UIM	Unidade de Introdução no Mercado
UMM	Unidade de Manutenção do Mercado
UMM	Unidade de Manutenção do Mercado

I. INTRODUÇÃO

A realização do estágio curricular, representa o finalizar de uma etapa, e é de extrema importância, já que nos permite adquirir as competências necessárias para o contexto profissional que se segue. A faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra possibilita aos seus estudantes a realização de estágios em Entidades Regulamentares e Indústria Farmacêutica, preparando-nos para que sejamos profissionais multidisciplinares.

Ao longo do curso, as unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e Assuntos Regulamentares, foram áreas que sempre me motivaram interesse, pelo que realizar o estágio curricular em assuntos regulamentares na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) foi uma ótima oportunidade para complementar a minha formação. E não só me permitiu praticar conhecimentos adquiridos durante a minha formação, como me proporcionou competência e responsabilidade, que são alicerces imprescindíveis como futura farmacêutica.

O presente relatório tem como objetivo fazer uma reflexão pessoal e avaliar criteriosamente as atividades desenvolvidas durante os estágios, sobre a forma de uma análise SWOT, realçando as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças (Tabela 3).

2. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., é um instituto público sob tutela do ministério de saúde, dotado de autonomia financeira e património próprio.

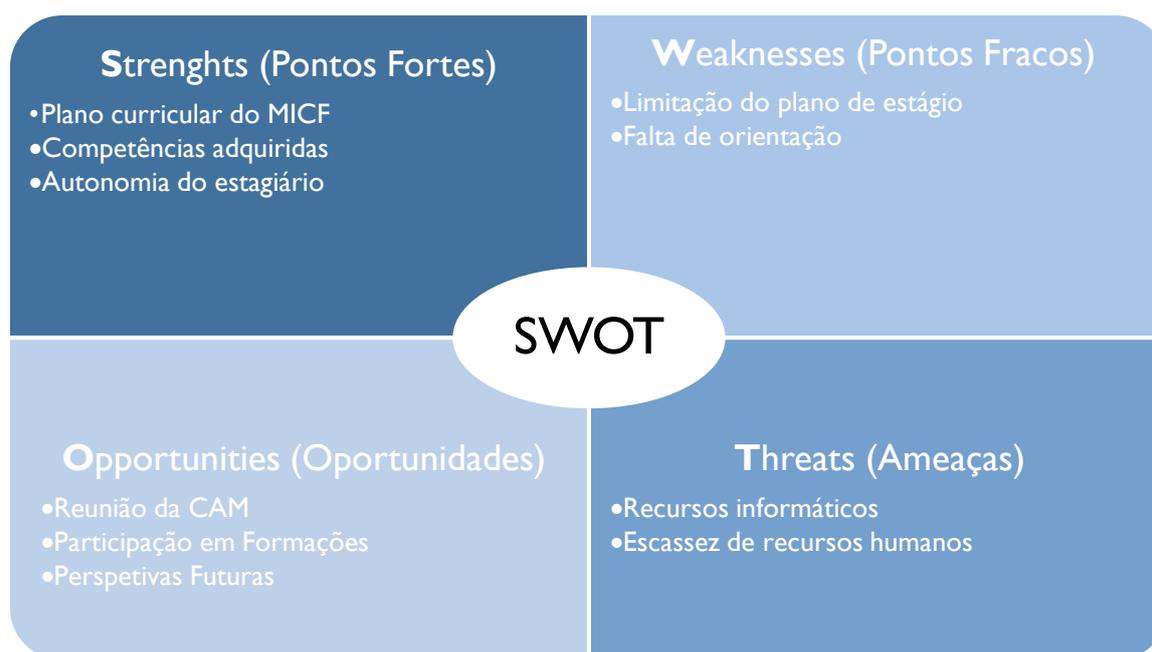
A missão do INFARMED passa por regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros. O INFARMED, I.P. é constituído por diversas unidades orgânicas com funções de negócio e suporte. Entre estas, o meu estágio teve lugar na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM). Esta unidade orgânica assegura e gere os procedimentos de registo, avaliação e autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos de uso humano, assim como a sua manutenção no mercado. A DAM, por sua vez, é constituída por quatro subunidades, nomeadamente a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Introdução no Mercado (UIM) e a Unidade de Manutenção do Mercado (UMM) e uma outra subunidade com carácter transversal, a Unidade de Avaliação Científica (UAC). [1,2]

O meu estágio no Infarmed teve lugar na subunidade UMM, mais concretamente no departamento de Gestão de Alterações aos Termos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). De modo a manter-se sempre atualizado, o medicamento está sujeito a alterações ao longo do tempo. Alterações essas que impactam no dossier de AIM e portanto necessitam de ser autorizadas pelo INFARMED, I.P. A UMM é então responsável por avaliar estes procedimentos pós AIM, inerentes à sua manutenção no mercado. [3]

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT representa uma ferramenta de análise crítica que compreende uma dimensão interna, onde são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) inerentes ao estágio e uma dimensão externa, que engloba as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), relacionada com o envolvente.

Tabela 3 - Sistematização dos aspetos positivos e negativos abordados.



A. PONTOS FORTES

i. Plano curricular do MICF

A Unidade Curricular de “Assuntos Regulamentares” e a unidade curricular opcional de “Gestão de Processos Regulamentares”, integradas no plano do MICF, proporcionaram-me conhecimentos fundamentais para o meu melhor aproveitamento e desempenho no estágio no INFARMED.

A presença destas unidades curriculares, é sem dúvida uma mais-valia para os estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O método pedagógico das aulas gerou-me motivação, proporcionou-me de uma formação consistente e acrescentou-me inúmeras competências, refletindo-se no êxito do estágio.

ii. Competências adquiridas

A crescente exigência do mercado farmacêutico requer um profissional multidisciplinar com competências desenvolvidas em diversos âmbitos, nomeadamente os assuntos regulamentares são uma área que tem vindo a ganhar mais importância. O Infarmed, enquanto autoridade nacional, proporcionou-me uma excelente formação e providenciou-me aptidões essenciais a um profissional na área regulamentar de avaliação de medicamentos.

A realização deste estágio ofereceu-me experiência na área regulamentar e complementou e consolidou os meus conhecimentos adquiridos na unidade curricular “Assuntos Regulamentares” inserida no plano do MICE, além de me oferecer mais autonomia. Tais competências, instituem um profissional mais completo e predisposto ao mercado farmacêutico.

iii. Autonomia do estagiário

Desde o início do estágio que foi dada aos estagiários imensa autonomia para desempenhar as tarefas que nos destinaram, encarregando-nos de uma grande responsabilidade, mas atribuindo também confiança às nossas competências. Os valores que nos inculcaram, nomeadamente a autonomia, responsabilidade e confiança são alicerces fundamentais na construção de um profissional de excelência. Além disso é extremamente compensador, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, permitir aos seus estagiários uma contribuição tão significativa para o seu trabalho, sem nunca descredibilizar o papel do estagiário.

B. PONTOS FRACOS

i. Limitação do plano de estágio

A FFUC proporcionou aos seus estudantes a realização do estágio curricular no âmbito da área de Assuntos Regulamentares em departamentos distintos, nomeadamente na DAM, na Direção de Produtos de Saúde (DPS), na Direção de Avaliação de Tecnologias da Saúde (DATS/DIPE), na Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e na Comissão Nacional

de Farmácia e Terapêutica (CNFT). Aquando a escolha por um favorito para a realização do estágio, optei pela DAM já que era o que me motivava mais interesse.

Durante todo o estágio, tive unicamente alocada na subunidade UMM, o que me impossibilitou de conhecer o trabalho desenvolvido na UEC, UIM ou UAC, também subunidades da DAM. Considero que teria sido uma mais-valia para a minha formação o contacto com as outras áreas e departamentos, embora esteja consciente que o período reduzido de estágio não facilitasse essa preferência.

ii. Falta de orientação

O tempo que os vários colaboradores podiam disponibilizar para orientar e responder às questões dos estagiários era limitado. Tal facto, é justificado pelo volume de trabalho exigido a estes e à falta de recursos humanos que o INFARMED dispõe. Contrariamente à falta de colaboradores, o número de estagiários era significativo, o que, não obstante da boa vontade da equipa da DAM, não permitia que obtivéssemos prontamente repostas para as nossas dúvidas, e portanto a nossa conveniente orientação.

C. OPORTUNIDADES

i. Participação em Formações

Os estagiários da DAM foram introduzidos às suas funções com uma formação, onde temáticas de contextualização no âmbito regulamentar foram abordadas, nomeadamente tipos de procedimentos de AIM e respetivas entidades competentes envolvidas, tipificação de alterações submetidas (IA, IB, II), conceitos base de *grouping* e *worksharing*. Foi ainda abordada a documentação e *guidelines* obrigatórias para verificação da conformidade do pedido de alteração de AIM, com as quais tive oportunidade de contactar previamente nas unidades curriculares de “Gestão de Processos Regulamentares” e “Assuntos Regulamentares do Medicamento”. Esta formação inicial permitiu uma revisão das noções estudadas durante o curso, deixando-me mais segura da minha competência nesta área.

Ainda antes de iniciar a parte prática do estágio, foi nos dada uma breve formação das funcionalidades das plataformas informáticas que a DAM emprega, nomeadamente SMUH-ALTER e GIMED.

A gestão de processos de alterações aos termos de AIM emprega o SMUH-ALTER como principal ferramenta. Esta plataforma inclui toda a informação sobre o processo, particularmente, o tipo de pedido, o nº de processo individual e geral, a data de entrada e estado do processo, os contactos do titular de AIM ou representantes legais, entre outros. É

através desta plataforma que se estabelece o contacto entre o gestor do processo no INFARMED e o titular de AIM, sendo que todos os documentos relevantes ao processo são introduzidos aqui pelo requerente. Ao gestor do processo compete inserir os eventos, os *emails* trocados com o requerente e manter a informação relativa ao processo atualizada. Esta aplicação permite uma análise organizada de toda a informação e consequentemente facilita na validação e avaliação, por parte do gestor e avaliador, respetivamente.

O GIMED é a base de dados interna do Infarmed, que contempla toda a informação pertinente sobre os medicamentos e respetiva AIM. Esta plataforma é utilizada para avaliar se os elementos fornecidos pelo titular cumprem o que foi autorizado pelo INFARMED.

O Infarmed possui um programa de formações denominado GestAR, visando a atualização de conhecimentos, sobre diferentes temáticas, dos seus colaboradores. A implementação dos dispositivos de segurança nas embalagens de medicamentos de uso humano foi uma das formações que tive oportunidade de presenciar. Os dispositivos de segurança que têm de ser implementados nas embalagens de medicamentos são de dois tipos: o dispositivo de prevenção de adulterações, que permite apurar se houve adulteração da embalagem de um medicamento; e o identificador único, que permite certificar a autenticidade e a identificação de uma embalagem individual de um medicamento, traduzindo-se num código bidimensional, o código *datamatrix*. O identificador único em medicamentos com AIM em Portugal deve incluir os seguintes elementos, por ordem: o Código do Produto (PC); Número de Série (SN); Lote (Lot); Prazo de Validade (Exp); N.º de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento (NN). [4]

Todas estas abordagens permitiram-me não só consolidar conhecimentos previamente adquiridos como também dar a conhecer conceitos novos, sendo por isso a participação nestas formações extremamente enriquecedora a nível profissional.

ii. Reunião plenária da CAM

Além da minha presença nas formações supramencionadas, tive a oportunidade de assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM). A esta comissão compete, sempre que solicitada, emitir pareceres em temáticas relacionadas com medicamentos, nomeadamente no juízo da avaliação da qualidade, eficácia e segurança, assim como outros conteúdos de carácter técnico-científico.

Nesta reunião plenária são discutidos os pontos a ela referentes, nomeadamente Pedidos de AIM, Alterações tipo II, Renovações AIM, entre outros. A reunião da CAM conta

com a presença dos peritos, que analisam paralelamente os respetivos pareceres (clínicos, farmacológicos e toxicológicos), os quais se apresentarem resposta positiva, são aprovados.

iii. Perspetivas Futuras

A realização do estágio curricular no INFARMED, I.P. concede aos estagiários a perspetiva regulamentar da Autoridade Nacional, permitindo aos estudantes conhecer o seu modo de funcionamento, organização e modos de atuação. Tal contacto revela-se de alta importância num cargo numa indústria farmacêutica, uma vez que permite reconhecer a melhor abordagem a ter perante a autoridade competente. Esta experiência e conhecimentos adquiridos, evidenciam o futuro farmacêutico como um profissional versátil e completo e conferem-lhe vantagem competitiva.

D. AMEAÇAS

i. Recursos Informáticos

Na DAM, são várias as plataformas que auxiliam os colaboradores na realização das tarefas rotineiras, nomeadamente GRCM, SMUH-ALTER e GIMED, as quais cooperam na gestão dos processos de alteração e onde se encontra toda a informação sobre o mesmo.

Problemas como a indisponibilidade destas plataformas eletrónicas surgem frequentemente, o que acresce ao facto destas se apresentarem demoradas e ocorrerem erros com alguma repetição, nomeadamente bloqueios do sistema. Tais problemas, impedem a execução do trabalho com a sua máxima eficiência, uma vez que a utilização destes sistemas informáticos é imprescindível para a execução das tarefas diárias.

ii. Défice de recursos humanos

Foi notória, ao longo do estágio a escassez de recursos humanos aleada ao elevado volume de trabalho a cargo dos mesmos. Esta ameaça, limitada pela situação económica do país que impede recrutamento de novos colaboradores, reflete-se em tarefas por realizar, prazos por cumprir e pouco tempo disponível para os estagiários.

Em certas ocasiões era necessário recorrer aos colaboradores do INFARMED para esclarecer questões e contar com o seu consentimento, nomeadamente em tarefas como enviar *emails* aos titulares de AIM e finalizar processos. O pouco acompanhamento dos estagiários por parte dos colaboradores influenciou negativamente a celeridade na finalização dos vários processos que me foram atribuídos.

Apesar do elevado volume de trabalho dos colaboradores e das várias reuniões que impediam a sua presença junto dos estagiários, foram incansáveis quando requisitados e contribuíram significativamente para o meu melhor aproveitamento.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o farmacêutico está presente em variadas áreas de atuação do setor de saúde. Neste sentido, o estágio no INFARMED, I.P permitiu-me desenvolver aptidões no âmbito dos Assuntos Regulamentares, dando-me bases fundamentais a um profissional multidisciplinar e versátil, além de me permitir valorizar o farmacêutico enquanto um profissional com inúmeras valências.

Ao longo do estágio no INFARMED, I.P., tive oportunidade de aplicar em contexto real conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos que o MICF integra, além de me permitir desenvolver dinâmica profissional e adquirir competências.

É de realçar a oportunidade proporcionada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra em realizar um estágio numa entidade regulamentar, privilegiando os seus estudantes de uma formação e orientação por profissionais altamente competentes, o que constitui certamente uma mais-valia para o nosso futuro profissional.

5. BIBLIOGRAFIA

[1] INFARMED, I.P. – Estrutura e organização. [Consultado a 6 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

[2] INFARMED, I.P. – Direção de Avaliação de Medicamentos. [Consultado a 6 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>

[3] INFARMED, I.P. – Competências Subunidades. [Consultado a 6 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>

[4] INFARMED, I.P. – Implementação dos dispositivos de segurança nos medicamentos de uso humano [Consultado a 12 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal_content/56/15786/2256682

PARTE III

MONOGRAFIA

**“O papel da nanomedicina no tratamento do
cancro do pulmão”**

Orientadora Professora Doutora Carla Vitorino

RESUMO

O cancro é um dos problemas emergentes da saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em particular, o cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica globalmente.

Numa fase inicial da doença, o tratamento de primeira linha passa pela remoção cirúrgica. No entanto, numa fase avançada ou em fase metastática, não passível de intervenção cirúrgica, recorre-se fundamentalmente à quimioterapia e radioterapia. Contudo, estas abordagens são frequentemente associadas a um prognóstico insatisfatório.

As limitações das terapias convencionais, a par da diminuição da qualidade de vida dos doentes, têm motivado a procura de novas estratégias para uma gestão mais eficaz e mais segura da doença. Assim, entre as novas abordagens terapêuticas, a nanotecnologia evidencia-se como uma estratégia interessante e promissora na terapia anticancerígena. A nanotecnologia aplicada no tratamento do cancro possibilita a entrega de fármacos no local de ação de forma específica, reduzindo a toxicidade no resto do corpo, aumentando, desta forma, a eficiência terapêutica e reduzindo os efeitos adversos dos métodos convencionais.

Esta monografia explora a aplicação da nanotecnologia no tratamento do cancro do pulmão, os diferentes nanossistemas e principais vantagens destes. Além disso, são apresentadas algumas das abordagens terapêuticas no âmbito da nanomedicina e respetivos resultados em ensaios clínicos, assim como alguns medicamentos baseados na nanotecnologia já aprovados pelas entidades regulamentares.

Palavras-chave: cancro, cancro do pulmão, tratamento, nanotecnologia, nanomedicina.

ABSTRACT

Cancer is one of the most important public health problems remaining a leading cause of death worldwide. Particularly, lung cancer is the foremost reason of cancer-related mortalities globally.

In an early-stage cancer, the first line treatment involves surgery. However, in advanced stage and in the metastatic phase, cancer is often irremovable, thus it requires the use of chemotherapy and radiotherapy. However, these approaches are often associated with poor clinical outcomes.

The intrinsic limits of conventional treatment methods along with a decreased patients' quality of life have led to the search of new strategies for a more efficient and safer disease management. Therefore, among several therapeutic approaches, nanotechnology has shown promise by enabling an effective targeted drug delivery system, reducing toxicity in the rest of the body thus increasing therapeutic efficiency and reducing side effects of standard methods.

This monograph explores the application of nanotechnology in the treatment of lung cancer, the different nanosystems and their potential advantages. In addition, some therapeutic approaches in nanomedicine and their results in clinical trials are discussed, as well as some nanotechnology-based drug products that have already been approved by the regulatory authorities.

Keywords: cancer, lung cancer, treatment, nanotechnology, nanomedicine.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALK	Cinase do linfoma anaplásico
API	Princípio ativo
BRAF	Proto oncogene BRAF
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CMC	Concentração micelar crítica
CNTs	Nanotubos de carbono
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPR	Efeito de permeabilidade e retenção aumentadas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
iRNA	RNA de interferência
IV	Intravenosa
miRNA	micro RNA
MNPs	Nanopartículas magnéticas
MWNT	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas
NPLs	Nanopartículas lipídicas
NPs	Nanopartículas
NSCLC	Cancro do pulmão de não-pequenas células
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORR	<i>Objective Response Rate</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PCL	Policaprolactona

PFS	<i>Progression Free Style</i>
PLA	Ácido poliláctico
PLGA	Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)
PMs	Micelas poliméricas
PNPs	Nanopartículas poliméricas
PSMA	Antígeno membranar específico da próstata
ROS I	Proto oncogene ROSI
SCLC	Cancro do pulmão de pequenas células
siRNA	<i>Small Interfering RNA</i>
SLNs	Nanopartículas lipídicas sólidas
SPIONs	Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro
SWNT	Nanotubos de carbono de paredes únicas
TKI	Inibidor da tirosina cinase

INTRODUÇÃO

O cancro é um dos problemas emergentes da saúde pública e permanece uma das principais causas de morte em todo o mundo. É uma doença complexa caracterizada pelo crescimento e divisão descontrolados das células que, devido a mutações genéticas, geram uma massa anormal de células. [1,2]

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica globalmente. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) relatou 2 093 876 novos casos e 1 761 007 mortes em 2018 com as taxas mais elevadas observadas na América do Norte e na Europa. [3] O cancro do pulmão é classificado em pequenas células (do inglês, *small cell lung cancer*, SCLC) e não pequenas células (do inglês, *non-small cell lung cancer*, NSCLC). O NSCLC é o mais bem caracterizado, representando aproximadamente 85% dos casos de cancro do pulmão. Embora a principal causa de cancro do pulmão seja o tabagismo, outros fatores internos e externos também podem estar associados ao risco de cancro do pulmão, nomeadamente radiação, poluição atmosférica e predisposição genética. [4,5]

Atualmente, as modalidades de tratamento do cancro do pulmão incluem quimioterapia, radioterapia e cirurgia. O tratamento de primeira linha é a cirurgia, no entanto, este processo só é adequado na fase inicial da doença. Infelizmente, a maioria dos doentes é diagnosticada em fases avançadas ou tem cancro metastático deixando a quimioterapia como a escolha de primeira linha. [6]

As terapias convencionais são frequentemente associadas a resultados clínicos insatisfatórios, vários efeitos adversos, janela terapêutica estreita, altos níveis citotóxicos, vetorização não específica e desenvolvimento de resistência aos fármacos. As limitações intrínsecas das modalidades de tratamento convencional, a par da diminuição da qualidade de vida dos doentes, motivaram a procura de novas estratégias para uma gestão mais eficaz e mais segura da doença. Desta forma, entre as novas abordagens terapêuticas, a nanotecnologia surge como uma abordagem interessante, permitindo a administração de fármacos no local de ação de forma específica, reduzindo a toxicidade no resto do corpo, aumentando assim a eficiência terapêutica e reduzindo os efeitos secundários dos métodos convencionais. [2,4]

A nanotecnologia utiliza estruturas com tamanho compreendido entre 1 nm e 100 nm, denominadas nanopartículas (NPs) com características únicas, nomeadamente o tamanho, a forma e as propriedades da superfície. No âmbito do *design* de nanopartículas, estas características podem ser moduladas, criando condições favoráveis à sua circulação e adequando-as às necessidades de uma determinada terapêutica, representando assim uma vantagem na administração de fármacos. Da junção da nanotecnologia com as ciências

farmacêuticas e biomédicas surgiu a nanomedicina, um domínio com qualidades vantajosas e inovadoras, desempenhando um papel extremamente importante no tratamento do cancro. [7,8]

CANCRO DO PULMÃO

O cancro é uma das principais causas de morte mundialmente, e apesar dos esforços para o contrariar, a sua incidência continua a aumentar. Segundo dados da IARC, da Organização Mundial da Saúde (OMS), o cancro de pulmão representa o tipo de cancro com a maior taxa de mortalidade (19%), globalmente (Figura 1). O cancro do pulmão é uma doença caracterizada por uma abundante diversidade genética com mutações recorrentes e de alta frequência. Muitas dessas mutações estão associadas ao tabagismo e às dissimilaridades raciais, étnicas e de género. O genoma do cancro do pulmão apresenta-se muito complexo e heterogéneo, constituindo um obstáculo no seu diagnóstico e terapêutica. [3]

O conhecimento das características histopatológicas e clínicas do cancro do pulmão é imprescindível no sentido de alcançar melhor a sua estratégia terapêutica. Assim, como abordado de forma introdutória, os dois principais tipos de cancro do pulmão são: o NSCLC e o SCLC.

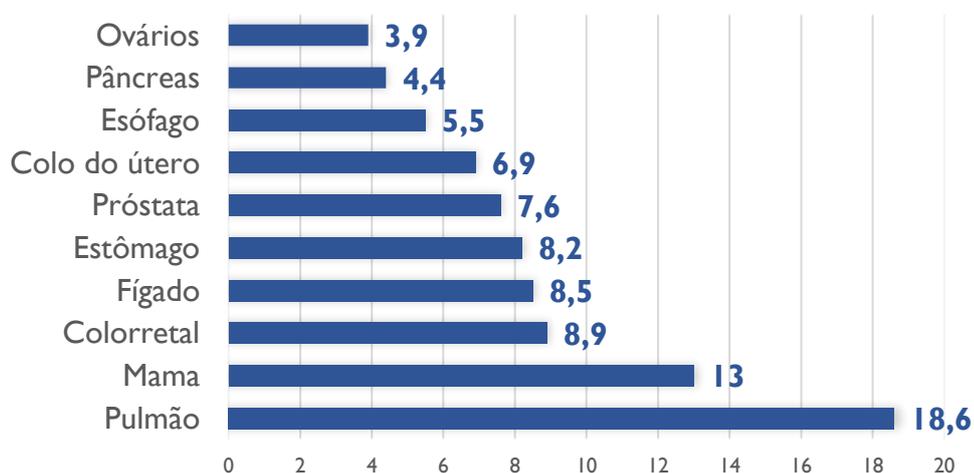


Figura 1 - Taxas de mortalidade associadas ao cancro, em 2018, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades. (Adaptado de [3])

Não-pequenas células

O NSCLC é o tipo mais predominante, constituindo aproximadamente 85% do número total de casos de cancro do pulmão.

De acordo com a sua origem em diferentes tipos de células, os subtipos de NSCLC classificam-se em adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de células grandes.

O adenocarcinoma representa a maioria, contemplando aproximadamente 40% dos vários tipos de cancro de pulmão. Apresenta um perfil histológico heterogêneo, podendo ter origem em tecidos alveolares ou brônquicos e tende a localizar-se na periferia dos pulmões. Este subtipo é definido como um tumor epitelial maligno com diferenciação glandular que pode levar à produção de mucina.

O carcinoma escamoso constitui cerca de 25% de todos os tipos de cancro de pulmão, e define-se por apresentar uma posição mais central. Histologicamente, é definido como um tumor epitelial maligno que mostra queratinização e/ou pontes intercelulares ou expressa diferenciação celular escamosa.

Finalmente, o carcinoma de células grandes representa a minoria dos casos, abrangendo cerca de 3%. Distingue-se pelo rápido crescimento e propagação. Este subtipo é definido como um carcinoma NSCLC indiferenciado, já que não demonstra evidência histológica, como um subtipo de NSCLC. Tende a localizar-se na zona periférica do pulmão. [9,10]

Pequenas células

O SCLC, contabiliza aproximadamente 15% dos casos de cancro de pulmão, localiza-se na área central dos pulmões, nomeadamente nos brônquios. Este tipo de cancro de pulmão é agressivo e de rápido crescimento. [5]

ALVOS MOLECULARES

Compreender a patogénese molecular, incluindo a identificação das alterações moleculares que conduzem à tumorigénese do cancro de pulmão e à sua progressão, é crucial para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de tratamento. [10,11] Desta forma, novas oportunidades terapêuticas podem emergir ao caracterizar as alterações genéticas do cancro do pulmão, que de alguma forma estão associadas à ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais. [11] As mutações genéticas nos genes EGFR, ALK, ROS1 e BRAF, abaixo descritas, representam as mutações mais conhecidas e com maior relevância clínica, enquanto possíveis alvos moleculares na terapia do cancro do pulmão. [12]

EGFR

O recetor do fator de crescimento epidérmico (**EGFR**) encontra-se sobreexpresso em 40-80% dos doentes com NSCLC. [9] O EGFR codifica uma glicoproteína transmembranar com um domínio ligante extracelular e um domínio tirosina cinase intracelular. [10] A ligação do fator de crescimento epidérmico (EGF) leva à dimerização do recetor com outros fatores de crescimento do tipo EGFR e ativação do domínio tirosina cinase. A transdução da sinalização do EGFR ocorre através de várias vias, levando a inúmeras respostas celulares, nomeadamente proliferação celular e supressão da apoptose. [11,12] As mutações no EGFR ocorrem entre os exões 18-21 do domínio intracelular da tirosina cinase, sendo as mais frequentes deleções no exão 19 (~45%) e mutações pontuais no exão 21 (~40%). [11,13] As mutações no EGFR são mais comuns em doentes do sexo feminino, jovens e não-fumadores, e principalmente observadas no adenocarcinoma. [10,11] Os tumores com mutações no EGFR são suscetíveis de serem tratados com inibidores da EGFR-tirosina cinase (TKIs), como por exemplo o gefitinib, o erlotinib e o afatinib, os quais estão associados a um elevado índice de resposta (~70%) e resultados positivos. [9,10,14] Contudo, mutações menos frequentes, designadamente uma mutação no exão 20, é associada frequentemente ao desenvolvimento de resistência adquirida aos TKIs do EGFR. [11]

ALK

A cinase do linfoma anaplásico (**ALK**), tal como o EGFR, é um recetor tirosina cinase, não tão frequentemente expresso (~3-7%) em tumores pulmonares. [9,12] Os rearranjos na ALK resultam de inversões ou translocações envolvendo o cromossoma 2, resultando num gene de fusão, o EML4-ALK. [12,13] Este gene de fusão tem uma atividade constitutiva da cinase, associada à proliferação em massa e com o processo antiapoptose. [11] Os rearranjos na ALK ocorrem maioritariamente em indivíduos do sexo masculino de média idade, não-fumadores e com adenocarcinoma do pulmão. [13] O crizotinib, um TKI, perspectiva-se responder aos rearranjos do gene de ALK, apresentando atividade em doentes com a proteína de fusão, apesar dos mecanismos de resistência do crizotinib representarem um obstáculo para a terapia. [9,12] As terapias tendo como alvo os genes EGFR e ALK demonstraram respostas positivas e uma evolução isenta de progressão (PFS, do inglês *progression free style*). [10]

ROSI

O proto oncogene ROSI (**ROSI**) codifica um recetor tirosina cinase transmembranar, constitutivamente ativado através do rearranjo dos cromossomas, levando à sinalização através das vias PI3K/Akt, RAS/MAPK, e STAT3 [15]. Foram identificadas e detetadas em cerca de 1-2% dos doentes com NSCLC uma diversidade de arranjos no gene ROSI. À semelhança das mutações na ALK, as mutações no ROSI são predominantes em doentes com adenocarcinoma, do sexo feminino, jovens e não-fumadores. [9] Há evidências, *in vitro* e numa fase clínica inicial, de que o cancro do pulmão com rearranjos no ROSI é sensível ao crizotinib, também inibidor da ALK, dada a semelhança estrutural da ALK e do ROSI. [15]

BRAF

Finalmente, o proto oncogene B-RAF (**BRAF**) codifica uma proteína cinase serina/treonina que promove a via de sinalização RAS/MAPK, envolvida na regulação da proliferação celular, diferenciação, migração e apoptose. [9,11] As mutações BRAF ocorrem em cerca de 2-4% dos doentes com NSCLC e ao contrário de outros alvos moleculares, como o EGFR e a ALK, as mutações no gene BRAF são mais frequentemente encontradas em fumadores ou ex-fumadores. [15] A associação de trametinib e dabrafenib mostrou ser eficaz no NSCLC e foi aprovada para o tratamento de doentes portadores da mutação BRAF V600E, a mutação BRAF mais comum no cancro do pulmão. [9,16]

LIMITAÇÕES INERENTES À TERAPIA CONVENCIONAL DO CANCRO DO PULMÃO

As opções terapêuticas convencionais atualmente disponíveis para o cancro de pulmão, são determinadas com base no estadiamento da doença e incluem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A remoção cirúrgica do tumor, preferencialmente a lobectomia, é a primeira linha de tratamento para doentes em fase I ou fase II da doença, fornecendo melhor possibilidade de cura. As fases I e II do cancro do pulmão caracterizam-se por uma dimensão que não ultrapassa os 5 e 7 cm, respetivamente, nas quais o tumor ainda não comprometeu partes distantes do corpo.

Contudo, doentes num estadio avançado ou disseminação metastática do cancro de pulmão, não são elegíveis para ressecção cirúrgica. Neste caso, as opções de tratamento envolvem a quimioterapia e radioterapia, sequencialmente ou em combinação. A deteção precoce do cancro do pulmão é outro obstáculo ao tratamento, uma vez que a maioria dos doentes se encontra num estadio avançado da doença aquando do diagnóstico.

As terapias convencionais são frequentemente associadas a resultados clínicos insatisfatórios e a um prognóstico adverso. Dada a grande variedade molecular e a capacidade de aquisição de resistência adaptativa por parte das células cancerígenas, o desenvolvimento de terapêuticas eficazes para o cancro do pulmão surge como uma tarefa desafiante. Com o objetivo de melhorar os resultados dos doentes e a sua qualidade de vida é emergente uma nova abordagem terapêutica, dirigida e personalizada. [17,18]

NANOTECNOLOGIA APLICADA NA TERAPIA DO CANCRO DE PULMÃO

Para contornar as diversas limitações da terapia convencional do cancro de pulmão, os cientistas centraram-se no desenvolvimento de agentes terapêuticos recorrendo à nanoescala. A nanomedicina revelou-se uma ferramenta extremamente importante, na medida em que permite uma entrega dirigida e apropriada de princípios ativos (API) aos pulmões.

Há uma série de vantagens que sustentam o desenvolvimento das nanopartículas aplicadas à terapia do cancro do pulmão.

Em primeiro lugar, as nanopartículas permitem contornar os problemas de solubilidade e estabilidade dos fármacos antitumorais. A fraca solubilidade na água constitui uma limitação dos agentes antitumorais, uma vez que fármacos pouco solúveis podem ser eliminados da corrente sanguínea antes mesmo de atingir o tumor. Este problema pode ser ultrapassado incorporando um composto fracamente solúvel num nanotransportador hidrofílico, aumentando assim a sua biodisponibilidade *in vivo*.

As nanopartículas previnem a degradação do fármaco por parte das enzimas, aumentando o tempo de semivida e a circulação sistémica do composto. Este impacto no perfil farmacocinético do fármaco é conseguido encapsulando agentes antitumorais em nanotransportadores ou acoplando compostos biodegradáveis a polímeros sintéticos.

Além disso, recorrendo à nanotecnologia é possível otimizar a distribuição e a vetorização do API. A distribuição de fármacos anticancerígenos é limitada, tanto pelas suas propriedades físico-químicas, como pela sua penetração no tecido tumoral. As nanopartículas podem ser desenvolvidas de forma a aumentar a sua penetração e vetorização dos compostos terapêuticos para as células tumorais, utilizando estratégias de vetorização passiva e ativa.

Outro ponto de interesse das nanopartículas prende-se com o facto de estas permitirem uma administração e libertação controlada do fármaco no local de ação, ao direcionarem, especificamente, o fármaco para o tecido tumoral. Neste contexto, os nanotransportadores podem ser desenvolvidos para libertarem a carga associada como resposta à exposição a um estímulo. O microambiente extracelular dos tumores é ligeiramente ácido comparativamente

com os tecidos normais, assim a sensibilidade ao pH é uma estratégia frequentemente utilizada para melhorar a libertação de fármacos. Por exemplo, fármacos não sensíveis ao pH, como é o caso da doxorubicina, podem ser conjugados com uma nanopartícula sensível ao pH para aumentar a eficiência da entrega e o efeito terapêutico.

A nanomedicina pode também ser útil ao diminuir a resistência aos fármacos antitumorais, através da entrega de múltiplos fármacos. [19,20]

Ainda no âmbito da nanomedicina, a terapia génica é outra alternativa que sugere igualmente elevada eficácia terapêutica e baixa toxicidade. O RNA de interferência (iRNA) é uma tecnologia eficiente de terapia dirigida que utiliza como alvo oligonucleotídeos específicos que suprimem a expressão de genes. Neste mecanismo podem estar envolvidas pequenas moléculas de RNA, nomeadamente miRNA (microRNA) e siRNA (do inglês, *small interfering RNA*). A vetorização de material genético às células cancerígenas leva ao silenciamento específico de genes que estão diretamente envolvidos no crescimento tumoral, angiogénese e metastização. As nanopartículas constituem transportadores promissores, sendo as nanopartículas poliméricas as mais amplamente utilizadas na administração de material genético. [66]

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS NANOPARTÍCULAS

Com o objetivo de alcançar o efeito terapêutico pretendido e preencher os requisitos de um veículo eficiente para administração de fármacos, o processo de desenvolvimento de nanopartículas é extremamente complexo e importante. O direcionamento apropriado de fármacos ao alvo molecular pode ser ajustado pelas propriedades físico-químicas das nanopartículas, nomeadamente tamanho, morfologia e propriedades da superfície. [21,22,23]

Tamanho e forma

Na seleção do nanotransportador adequado, o tamanho e morfologia são dos parâmetros mais importantes a ter em consideração. A sua importância relaciona-se com o seu efeito nas três fases de biodistribuição, nomeadamente circulação na corrente sanguínea e clearance, difusão e conseqüente internalização pelas células tumorais. [22]

O tamanho e forma da nanopartícula têm influência na internalização do fármaco pelas células e na interação com tecidos específicos, a fim de produzir um efeito terapêutico. Desta forma, estas propriedades vão determinar a extensão da acumulação no tumor e distribuição *in vivo*. As nanopartículas mais pequenas acumulam-se mais facilmente na vasculatura tumoral do que as de maiores dimensões. Por outro lado, as nanopartículas maiores, não conseguem

extravasar tão facilmente e assim a sua distribuição na corrente sanguínea é mais variável. Além do tamanho, a forma das nanopartículas é igualmente importante. Estudos demonstraram que as nanopartículas esféricas apresentam maior internalização celular, sendo estas mais frequentemente utilizadas comparativamente às não-esféricas. [1,20,24]

Carga superficial

A carga superficial está relacionada com vários comportamentos biológicos das nanopartículas, nomeadamente, o processo de internalização celular, estabilidade, distribuição na corrente sanguínea, solubilidade, entre outros.

Estudos de biodistribuição *in vivo* descreveram que as nanopartículas carregadas positivamente apresentam maior capacidade de internalização celular, comparativamente às carregadas negativamente. Foi ainda demonstrado que as nanopartículas com carga negativa se acumulam mais eficientemente no tecido tumoral. Este fenómeno é fundamentado pela carga negativa que a membrana celular apresenta, assim as partículas com carga positiva são mais facilmente internalizadas. [24,20] Por sua vez, as nanopartículas carregadas positivamente estão mais propícias à opsonização por parte do sistema reticuloendotelial, limitando a sua capacidade de atingir o tecido cancerígeno, enquanto nanopartículas neutras ou ligeiramente negativas apresentam períodos de circulação sanguínea mais prolongados e uma biodisponibilidade aumentada. [1,22]

A distribuição intracelular é fortemente influenciada pela carga superficial. Assim, é importante considerar esta propriedade no desenvolvimento de nanotransportadores, de modo a atingir alvos de ação específicos, sem comprometer as células normais.

Propriedades químicas de superfície

Tendo em conta a diversidade de nanopartículas e considerando a sua utilidade na terapêutica oncológica, o *design* das suas propriedades de superfície é uma característica particularmente relevante.

As características químicas inerentes à superfície da nanopartícula podem ser modificadas por ligandos que, prolongam a circulação sanguínea e promovem a internalização celular no tumor. Por exemplo, o desenvolvimento de nanopartículas de PLGA-PEGiladas mostra que o revestimento apropriado da superfície da nanopartícula contribui para um tempo de circulação sanguínea maior, redução da *clearance* e conseqüentemente uma biodisponibilidade aumentada, concedendo-lhe um maior período de tempo para atingir o local de interesse. Certas modificações na superfície da nanopartícula, nomeadamente o seu

revestimento e a conjugação com ligandos, permitem uma maior especificidade para o alvo e potência antitumoral, prevenindo a entrega não específica de fármacos tóxicos aos tecidos normais. [1,20]

TERAPIA DIRIGIDA

Para o desenvolvimento conveniente de medicamentos eficazes é necessário compreender e identificar um alvo específico, através do conhecimento da fisiologia do cancro do pulmão. [25] Os pulmões são um alvo apelativo para a entrega não invasiva de fármacos, devido à sua elevada permeabilidade, extensa área de superfície da região alveolar, ausência do metabolismo da primeira passagem, aspetos que proporcionam uma elevada biodisponibilidade e um rápido início de ação terapêutica. [26]

Nesse sentido, a terapia dirigida surge como uma estratégia promissora no tratamento do cancro de pulmão. A vetorização de nanomedicamentos para os órgãos-alvo pode reduzir a acumulação de fármacos nos órgãos adjacentes, alocando-os unicamente às células cancerígenas. [26] Os níveis terapêuticos alcançados nos tecidos tumorais dependem da composição das nanopartículas e das suas propriedades, nomeadamente, o tamanho, a carga e as moléculas de superfície. [27] Esta estratégia de vetorização depende das diferenças específicas entre as células normais e cancerígenas, com o objetivo de otimizar a terapêutica e minimizar os efeitos secundários provocados pelos fármacos. [4] Para distinguir melhor as diferenças entre as células normais e tumorais, foram descritas, por *Hanahan* e *Weinberg*, seis características intrínsecas às células cancerígenas, que ditam o seu comportamento. Essas características incluem: sinalização proliferativa sustentada, autossuficiência em sinais de crescimento, resistência à apoptose, indução da angiogénese, ativação da invasão e metastização de tecidos e potencial replicativo ilimitado.

A descrição e compreensão destes atributos pode proporcionar novas e melhores alternativas terapêuticas. A maioria dos fármacos anticancerígenos desenvolvidos com base nestas características, foi direcionada para alvos moleculares específicos. A vetorização específica do fármaco apresenta atividade inibitória contra um alvo, tendo, comparativamente, reduzidos efeitos *off-target* e, portanto, menor toxicidade inespecífica. [28]

Mecanismos de vetorização passiva e ativa

As estratégias de vetorização do cancro do pulmão com aplicação das nanopartículas são classificadas como: mecanismos de vetorização passiva ou ativa (Figura 2).

O vetorização passiva é caracterizada pelo efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (EPR). O termo EPR descreve o extravasamento de nanopartículas dos vasos sanguíneos para os tecidos tumorais, acumulando-se neles e atingindo uma concentração mais elevada do que nos tecidos saudáveis. Além disso, o efeito terapêutico é ampliado devido ao maior tempo de semivida das nanopartículas no plasma, uma vez que o tamanho destas excede o limiar renal, limitando a sua *clearance*. [21] Contudo, a diversidade de microambientes tumorais pode limitar o grau de permeação das nanopartículas, transformando-se num obstáculo ao efeito de EPR e constituindo uma barreira para o desenvolvimento da nanomedicina. [22]

Alternativamente, a vetorização ativa tira partido do uso vasto de ligandos de superfície, incluindo proteínas, pequenas moléculas, enzimas, anticorpos, ácidos nucleicos e peptídeos, que visam especificamente os recetores tumorais. Estes recetores, e outros biomarcadores tumorais, estão sobreexpressos no tecido cancerígeno, e em contacto com os ligandos podem suprimir a internalização não específica das nanopartículas no tecido saudável.

A vetorização ativa apresenta-se como uma estratégia mais promissora em comparação com a vetorização passiva, uma vez que permite a deteção e a morte específica de células, não apenas de células tumorais primárias, mas também de células tumorais circulantes em cancros metastáticos. [22,27]

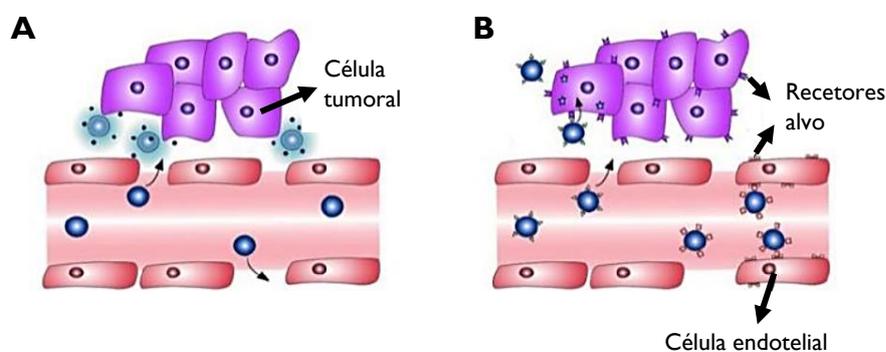


Figura 2 - Tipos de mecanismos de vetorização: **(A)** A vetorização passiva permite que as nanopartículas atravessem poros na vasculatura e atinjam assim os tumores. **(B)** O mecanismo de vetorização ativa pode ser usado quando as nanopartículas têm ligandos na sua superfície que podem reconhecer e ligar-se a recetores que estão sobreexpressos nas células cancerígenas. (Adaptado de [19])

TIPOS DE NANOPARTÍCULAS

Uma diversidade de novas formulações de nanopartículas têm vindo a ser estudadas na terapia do cancro de pulmão e mostraram ser bastante promissoras. As nanopartículas podem ser genericamente classificadas em orgânicas (lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), micelas poliméricas (PMS) e dendrímeros) e inorgânicas (nanopartículas metálicas, nanopartículas magnéticas). [29]

Entre a enorme variedade de nanossistemas, as nanopartículas de base lipídica (NPLs), especificamente os lipossomas, foram a primeira geração de nanotransportadores de fármacos aprovada para a terapia do cancro. [30,31] Na tabela 4 estão descritas as principais vantagens e desvantagens dos vários tipos de nanopartículas.

A. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas com um núcleo aquoso rodeado por pelo menos um bicamada de natureza fosfolipídica. [31] Estas estruturas podem servir de veículo para vários fármacos dependendo da sua solubilidade na água. Os fármacos hidrofílicos são encapsulados no núcleo aquoso central, enquanto os fármacos hidrofóbicos são incorporados na bicamada hidrofóbica envolvente. [30,31] Os lipossomas têm sido amplamente utilizados para aumentar o efeito terapêutico farmacológico, através da modificação da absorção do fármaco, redução do seu metabolismo, consequentemente aumentando a semivida biológica do fármaco, tornando-o menos tóxico *in vivo*. A biocompatibilidade e a biodegradabilidade destas estruturas, além da sua capacidade de incorporar quer fármacos hidrofílicos quer hidrofóbicos, limitando a toxicidade comum dos fármacos, fazem dos lipossomas sistemas para administração de fármacos muito atrativos. A modificação destas vesículas permite a vetorização passiva ou ativa às células cancerígenas, possibilitando um efeito terapêutico eficiente no tecido tumoral, enquanto as células não-cancerígenas são minimamente afetadas. Consequentemente, as propriedades intrínsecas dos lipossomas, fazem destes um nanossistema potencialmente vantajoso que pode beneficiar a terapia do cancro. [30-32] No entanto, o potencial clínico dos lipossomas pode ser limitado por alguns problemas, nomeadamente o encapsulamento ineficiente de fármaco, a instabilidade coloidal e biológica das nanopartículas lipídicas e a rápida *clearance* do organismo humano antes que o efeito terapêutico possa ser atingido. [30,32]

B. Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)

As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) são um dos principais tipos de NPLs e surgem como um veículo alternativo aos lipossomas, emulsões e nanopartículas poliméricas. As SLNs têm um tamanho compreendido entre 40 e 1000 nm e uma morfologia esférica, são compostas de lípidos no estado sólido (por exemplo, triglicéridos, ácidos gordos, ceras) que se encontram dispersos numa fase aquosa contendo tensoativos, para aumentar a estabilidade. A seleção criteriosa da sua composição pode determinar o tamanho da partícula, a estabilidade a longo prazo, e os métodos de encapsulação e libertação do fármaco. As SLNs podem incorporar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, dependendo do método de preparação. [29,33] Contrariamente a outros transportadores, as SLNs têm muitas vantagens, nomeadamente biocompatibilidade e biodegradabilidade, elevada estabilidade, proteção do fármaco, uma libertação sustentada, vetorização eficiente do API e produção custo-efetiva. [30] As SLNs possuem características de um nanotransportador adequado, permitindo uma melhoria da biodisponibilidade de fármacos anticancerígenos. Além disso, as SLNs são consideradas igualmente veículos apropriados para administração de material genético. Há, no entanto, alguns inconvenientes, como o polimorfismo e a baixa incorporação do fármaco devido à sua estrutura cristalina, aspetos que têm sido ultrapassados com o desenvolvimento de partículas lipídicas de segunda geração, os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC, do inglês *nanostructured lipid carriers*), os quais integram óleos na matriz lipídica sólida. [29]

C. Nanopartículas poliméricas (PNPs) e micelas poliméricas (PMs)

As nanopartículas poliméricas (PNPs) são partículas coloidais, preparadas a partir de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis. [34] Os sistemas poliméricos mais frequentemente utilizados para o cancro de pulmão são o quitosano, alginato, gelatina, ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL) e poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). A adição de ligações dissulfureto confere a estes polímeros a capacidade de controlar a libertação do fármaco. As PNPs constituem uma atrativa nanoplataforma de transporte para a terapia oncológica, devido à sua biodegradabilidade e biocompatibilidade. As novas PNPs trazem melhorias significativas à atividade e à seletividade na entrega do fármaco resultando numa melhoria da biodisponibilidade e reduzida toxicidade. [2,29] Dependendo da sua organização estrutural, as PNPs podem ser designadas de nanoesferas, quando o princípio ativo está disperso na matriz do polímero, ou nanocápsulas, se o fármaco está disperso no núcleo, rodeado por uma membrana polimérica sólida. [34]

Em solução aquosa, os polímeros anfífilos auto-organizam-se, espontaneamente, para formar as micelas poliméricas (PMs), como resultado das interações hidrofóbicas em meio aquoso acima de uma determinada concentração, a concentração micelar crítica (CMC). [34] As PMs, estruturalmente, apresentam um núcleo hidrofóbico e um invólucro hidrófilo. O núcleo das PMs é ideal para aprisionar fármacos hidrofóbicos e tem a capacidade de controlar a libertação destes, enquanto a superfície hidrófila das PMs estabiliza o núcleo, assegura a solubilidade das micelas e controla a farmacocinética *in vivo*. [26,34] Assim, estas estruturas de tamanho nanométrico (5-100 nm) permitem aumentar a solubilidade e a estabilidade do fármaco, reduzem os seus efeitos indesejáveis, prolongam o seu tempo de circulação e acumulam-se especificamente no local do tumor por EPR, melhorando a eficácia terapêutica. Por estas razões, as PMs apresentam-se como um veículo promissor para a administração de fármacos de combate ao cancro. [34,35]

D. Dendrímeros

Os dendrímeros são caracterizados por três componentes principais: um núcleo central multifuncional, ramificações e grupos funcionais na superfície. [36] Enquanto estes grupos funcionais podem interagir electrostaticamente com moléculas carregadas, o núcleo do dendrímero pode encapsular ou incorporar substâncias hidrofóbicas, o que é favorável para a administração de diversos fármacos. Por exemplo, a ligação covalente de fármacos hidrofóbicos, como a doxorrubicina e o paclitaxel, é frequentemente utilizada. [34,36] Os dendrímeros são estruturas altamente adaptadas à entrega de fármacos dada a sua geometria, atividade e tamanho. Adicionalmente, o *design* multifuncional destes dendrímeros permite-lhes uma maior especificidade para o alvo através da vetorização ativa ou passiva (efeito de EPR). Decorrente das suas vantagens, os dendrímeros têm despertado interesse nas áreas da biomedicina, incluindo administração de fármacos anticancerígenos e material genético. [2,37]

E. Nanotubos de carbono (CNTs)

Os CNTs são classificados em nanotubos de carbono de paredes únicas (do inglês, *single walled carbon nanotubes* (SWNTs) formados por uma única camada espiral de folha de grafeno ou nanotubos de carbono de paredes múltiplas (do inglês, *multi-walled carbon nanotubes* (MWNTs), compostos por múltiplas camadas espirais de SWNTs. Os CNTs possuem propriedades distintivas que fazem deste um sistema viável para administração de fármacos para a terapia do cancro. A elevada área de superfície possibilita a incorporação de uma grande variedade de moléculas terapêuticas, transportando uma elevada quantidade de agentes

antitumorais. [38] No entanto, os CNTs são tóxicos e fracamente solúveis em meio aquoso. A capacidade dos CNTs para sofrer modificações na superfície pode ajudar a superar tais problemas, nomeadamente a sua reduzida solubilidade na água e biocompatibilidade, reduzindo assim a sua toxicidade. Além disso, a sua forma tubular permite que os CNTs entrem na célula atravessando a membrana celular via endocitose ou "*needle-like penetration*". Por exemplo, alguns exemplos de aplicações de CNTs enquanto veículos de fármacos para a terapia do cancro incluem o metotrexato, o paclitaxel, a doxorrubicina, a cisplatina, a carboplatina e o a mitomicina C. [34]

F. Nanopartículas magnéticas (MNPs)

As nanopartículas magnéticas (MNPs) são estruturas nanométricas e representam veículos interessantes de fármacos para o tratamento do cancro, que podem ser manipulados através de um campo magnético. [39] Tais características magnéticas permitem uma entrega seletiva e eficaz de fármacos em concentrações mais elevadas no local do tumor, resultando num aumento da biodisponibilidade do agente antitumoral e eficácia terapêutica, reduzindo a frequência da administração e os efeitos indesejáveis. [40] As propriedades das MNPs estão diretamente correlacionadas com a sua composição. Deste complexo faz parte um núcleo magnético e ramificações com locais de ligação para substâncias ativas, facilitando a vetorização e a internalização celular. [39,40] Quando uma concentração elevada de nanopartículas é atingida no local do tumor, uma corrente magnética alternada pode ser usada para direcionar o fármaco para o tecido cancerígeno, ativando as MNPs, o que por sua vez gera um aquecimento subletal, provocando danos no tumor. Esta abordagem terapêutica, não invasiva, é designada por hipertermia. A hipertermia é um princípio promissor, uma vez que permite a ablação induzida pelo calor do tecido oncológico alvo de várias doenças, incluindo doenças pulmonares. [39,40,41] Um gradiente de campo magnético pode restringir as MNPs a um local específico e induzir aí a liberação de fármacos. Além disso, após infusão IV, pode ser utilizado um campo magnético para orientar as partículas para o local do tumor. [39] Diversas MNP, tais como nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) têm sido descritas para o tratamento do cancro do pulmão. Apesar disso, algumas MNPs podem apresentar propriedades toxicológicas ou mesmo imunogénicas. [42]

Tabela 4 - Vantagens e desvantagens dos vários tipos de nanopartículas.

Nanocarrier	Vantagens	Desvantagens
Lipossomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento do efeito terapêutico ▪ Melhoria da biodisponibilidade ▪ Redução da toxicidade sistêmica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rápida clearance ▪ Encapsulamento ineficiente ▪ Instabilidade coloidal / biológica
Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biodegradabilidade ▪ Biocompatibilidade ▪ Liberação controlada do fármaco ▪ Estabilidade aumentada ▪ Reduzida toxicidade 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixa eficiência de encapsulação ▪ Expulsão do fármaco durante o armazenamento
Transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biodegradabilidade ▪ Biocompatibilidade ▪ Liberação controlada do fármaco ▪ Reduzida toxicidade ▪ Capacidade de incorporar maior quantidade de fármaco (vs. SLN) ▪ Maior estabilidade (vs. SLN) 	-
Nanopartículas Poliméricas (PNPs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biodegradabilidade ▪ Biocompatibilidade ▪ Liberação prolongada do fármaco ▪ Atividade e seletividade aumentadas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitorização da toxicidade de polímeros catiónicos
Dendrímeros	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevada capacidade de carga e ligação a diversos fármacos ▪ Biocompatibilidade ▪ Elevada estabilidade e biodisponibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rápida clearance ▪ Possibilidade do fármaco não se libertar do complexo
Nanotubos de Carbono (CNPs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacidade de penetração celular ("needle-like penetration") ▪ Elevada capacidade de carga dada a extensa área de superfície ▪ Flexibilidade estrutural ▪ Funcionalização da superfície 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixa solubilidade em água ▪ Toxicidade
Nanopartículas Magnéticas (MNPs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biocompatibilidade ▪ Biodegradabilidade ▪ Vetorização através da implementação de um campo magnético ▪ Princípio da hipertermia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidade <i>in vivo</i>

DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

É cada vez maior o número de ensaios clínicos e pré-clínicos, no âmbito da investigação da nanomedicina para a terapêutica oncológica, a aguardar aprovação por parte da FDA (Food and Drug Administration of USA) ou EMA (European Medicines Agency of Europe). No entanto, apenas duas abordagens terapêuticas sustentadas na nanotecnologia estão, atualmente, disponíveis para o tratamento do cancro do pulmão.

Abraxane[®]

O Abraxane[®] foi o primeiro e único nanomedicamento a receber aprovação da FDA, com indicação, em associação com a carboplatina, para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com NSCLC que não são elegíveis para a cirurgia e/ou radioterapia. O Abraxane[®] ou nab-paclitaxel (*solvent-free albumin-bound nanoparticle formulation of paclitaxel*) é uma formulação de paclitaxel em nanopartículas ligadas a albumina, com um tamanho médio de 130 nm, possibilitando a infusão intravenosa (IV), sem bloqueio na rede capilar. O paclitaxel é um composto pouco solúvel em água, sendo normalmente formulado com um solvente lipídico para aumentar a solubilidade do fármaco. No entanto, a adição de solventes, nomeadamente do *Cremophor EL*, foi associada a reações de hipersensibilidade, toxicidade e imunogenicidade. Contrariamente ao sb-paclitaxel (*solvent-bound paclitaxel*), frequentemente usado no NSCLC, o nab-paclitaxel não requer o uso de solventes e mostra uma eficácia clínica aumentada e reduzidos efeitos secundários. O Abraxane[®] promove a organização e estabilização dos microtúbulos ao inibir a sua despolimerização, dificultando desta forma os processos de divisão celular e mitose. [43,44] A aprovação do Abraxane[®] 100 mg/m², em 2005, teve por base valores de ORR (*objective response rate*) superiores comparativamente ao sb-paclitaxel, em estudos de fase III. No entanto, não se mostrou estatisticamente significativo na melhoria da sobrevida isenta de progressão (PFS) ou da sobrevida global (OS, *overall survival*). [45]

Genexol-PM[®]

O Genexol-PM[®] é uma formulação de paclitaxel encapsulado em micelas poliméricas, clinicamente aprovada em 2007, na Coreia do Sul, para o tratamento do NSCLC. À semelhança do Abraxane[®], esta formulação não requer a utilização do *Cremophor EL* e apresenta-se com uma eficácia antitumoral significativa em combinação com a cisplatina. O Genexol-PM[®], permite a administração do paclitaxel em doses mais elevadas, solubilidade e

eficácia aumentadas e toxicidade e hipersensibilidade reduzidas, comparativamente com a formulação convencional de paclitaxel. [46,47]

O sucesso das diferentes formulações no âmbito da nanotecnologia para a terapia oncológica, tanto no domínio comercial como clínico, tem motivado a investigação constante na área da nanomedicina. Contrariamente ao número de nanoterapêuticas clinicamente disponíveis, há um número significativamente maior em fase de ensaios clínicos e pré-clínicos, ambos sumariados na Tabela 5.

Lipoplatin

A lipoplatina (Lipoplatin) é uma formulação lipossomal de cisplatina, na qual a cisplatina é envolvida numa camada lipídica de 110 nm, desenvolvida com indicação para vários tipos de cancro, incluindo o NSCLC. Sendo esta formulação biocompatível com o organismo, não é reconhecida pelas células do sistema imunitário, possibilitando a sua chegada aos tecidos tumorais numa concentração muito superior relativamente aos tecidos normais. Encontra-se, atualmente, em estudos clínicos de fase III, e o seu desenvolvimento tem como objetivo reduzir a toxicidade sistémica inerente à cisplatina e aumentar a sua eficácia terapêutica, fazendo-a chegar mais rapidamente e seletivamente ao órgão alvo. [48]

Estudos de fase III apresentaram resultados promissores da aplicação da lipoplatina no tratamento do cancro do pulmão. Um dos estudos teve como objetivo comparar a eficácia da lipoplatina em combinação com o paclitaxel (Grupo A) *versus* cisplatina mais paclitaxel (Grupo B) no NSCLC e confrontar as taxas de resposta e toxicidade de ambos. Este estudo demonstrou que o grupo tratado com lipoplatina em combinação com o paclitaxel (Grupo A) produziu uma taxa de resposta de 59,22%, um valor superior ao de 42,42%, apresentado pelos doentes aos quais foi administrada cisplatina combinada com paclitaxel (Grupo B) e, simultaneamente, os níveis de toxicidade, particularmente nefrotoxicidade, foram significativamente inferiores nos doentes pertencentes ao Grupo A. [49]

CRLX101

Outro exemplo de uma nanoterapia em ensaios clínicos de fase II é o CRLX101. O CRLX101 consiste numa molécula de ciclodextrina ligada a um fármaco com atividade antitumoral designado por camptotecina. Estas nanopartículas de 30-40 nm de diâmetro caracterizam-se pelo elevado grau de solubilidade e carga superficial neutra. Tais propriedades permitem a esta formulação atingir maior tempo de circulação, minimizando a clearance e

permitindo a sua acumulação no tecido tumoral. O CRLX101 permite ainda a libertação intratumoral prolongada da camptotecina. [50] Um estudo de fase I/IIa do CRLX-101 teve como objetivo principal comparar a taxa de sobrevivência em doentes com NSCLC tratados com CRLX101 *versus* doentes tratados com os melhores cuidados de suporte (BSC). Este estudo apesar de não atingir o seu objetivo baseado na taxa de sobrevivência global, demonstrou um perfil de segurança favorável ao CRLX101, potenciando a sua investigação noutro ensaio clínico de fase I/II. [51] Este estudo investiga o papel do RLX101 e o olaparibe na terapia do SCLC. [52]

BIND-014

O BIND-014 é uma nanopartícula polimérica e encontra-se em ensaios clínicos de fase II de investigação terapêutica em diversos tipos de cancro. Estas nanopartículas de terapia dirigida, com aproximadamente 100 nm de tamanho, foram desenvolvidas para se acumularem especificamente em tecidos tumorais e promover uma libertação controlada de fármaco, nomeadamente docetaxel, nelas encapsulado. As nanopartículas BIND-014 possuem ligandos dirigidos para o antigénio membranar específico da próstata (PSMA, do inglês *prostate-specific membrane antigen*). Esta molécula está ausente nos tecidos normais, constituindo um alvo de extrema importância para absorção de agentes citotóxicos, particularmente o docetaxel. O desenvolvimento destas nanopartículas tem como interesse aumentar a eficácia terapêutica do fármaco, limitando a sua exposição a tecidos *off-target*. [53]

Atualmente, existem estudos de fase II para investigação do BIND-014 como terapia de segunda linha em doentes com NSCLC e outros estudos clínicos, nomeadamente de avaliação da eficácia e segurança do BIND-014 estão também sob apreciação. [54,55,56]

DOXIL

O Doxil foi o primeiro medicamento à base de nanopartículas aprovado pela FDA no tratamento de diversas doenças, nomeadamente sarcoma de Kaposi, cancro do ovário, cancro da mama e mieloma múltiplo. Esta formulação lipossomal contém doxorubicina, um fármaco antitumoral. Esta formulação com cerca de 100 nm de diâmetro, apresenta na sua superfície anticorpos monoclonais que reconhecem antigénios tumorais e não de tecidos normais. A grande vantagem deste nanomedicamento é a acumulação do fármaco no tumor, resultando numa atividade anticancerígena superior. [57]

Num ensaio clínico de fase I, o Doxil em monoterapia demonstrou eficácia em doentes com NSCLC, anteriormente tratados com quimioterapia baseada em platina. [58] Outro

ensaio, de fase II, estudou o Doxil em combinação com ciclofosfamida e vincristina como tratamento de segunda linha do SCLC. Esta combinação demonstrou ser bem tolerada e com evidência de atividade antitumoral. [59]

NKTR-102

O NKTR-102 é uma nanoformulação de SN38, o metabolito ativo do irinotecano, um inibidor da topoisomerase I. O irinotecano é um fármaco quimioterapêutico muito usado na clínica, no tratamento de diversas doenças. Quando administrado, o irinotecano é metabolizado no seu metabolito ativo 7-etil-10-hidroxicamptotecina, responsável pela atividade antineoplásica mas também pelos efeitos adversos associados ao irinotecano. [60]

Num estudo de fase II, foi investigada a eficácia do NKTR-102 como tratamento de terceira linha em doentes com NSCLC metastático ou recorrente. Esta nanoformulação demonstrou ser bem tolerada com alguma evidência de resposta antitumoral e estabilização da doença em um terço dos doentes. No entanto, o estudo não alcançou o objetivo primário no que respeita à melhoria da taxa de resposta. [61] Outros ensaios clínicos, ainda em estudo, passam pela investigação do NKTR 102 no tratamento de doentes com cancro do pulmão. Acredita-se que esta estratégia pode impedir o crescimento das células cancerígenas através da inibição de enzimas necessárias ao crescimento celular. [62,63]

NC-6004

A NC-6004 foi desenvolvida tendo como objetivo o aumento dos níveis intratumorais da cisplatina e, no sentido de combater os problemas inerentes a este agente antitumoral, nomeadamente a rápida clearance e nefrotoxicidade. A NC-6004 consiste numa micela polimérica constituída por PEG-p(Glu) (copolímeros em di-bloco de PEG e poli (ácido glutâmico)), na qual a cisplatina fica encapsulada no núcleo. Estas micelas têm aproximadamente 30 nm de diâmetro e são altamente estáveis quando dispersas em solução. [64]

Um ensaio clínico de fase II, compreendendo doentes com NSCLC, teve como objetivo avaliar a eficácia da terapia combinada de NC-6004 com gencitabina. Neste estudo não houve evidência clínica de toxicidade e os resultados revelaram tolerabilidade e atividade da combinação de NC-6004 com gencitabina. [65]

Tabla 5 - Terapêuticas com base nanotecnológica aprovadas e em ensaios clínicos no tratamento do cancro do pulmão.

	Nano sistema	API	Objetivo principal	Outcomes	Fase	Ref.
Abraxane (Nab-paclitaxel)	Paclitaxel ligado a albumina	Paclitaxel	-	Eficácia anticancerígena aumentada e minimização de efeitos secundários	Aprovado pela FDA (2005)	[43-45]
Genexol-PM	Micela polimérica	Paclitaxel	-	Eficácia antitumoral aumentada e toxicidade reduzida	Aprovado na Coreia do Sul (2007)	[46-47]
Lipoplatina	Lipossoma	Cisplatina	Comparar a efetividade da lipoplatina em combinação com paclitaxel versus cisplatina combinada com paclitaxel no NSCLC	A lipoplatina apresentou taxas de respostas significativamente e mais elevadas do que com cisplatina combinada com paclitaxel	III	[49]
CRLX-101	NP polimérica	Camptotecina	Comparar a taxa de sobrevivência em doentes com NSCLC tratados com CRLX 101+ BSC vs. tratados apenas com BSC	O CRLX 101 demonstrou bom perfil de segurança, mas não atingiu o objetivo principal do estudo	II	[51]
			Verificar a segurança e dose máxima do CRLX 101 em combinação com o olaparibe	-	I/II	[52]
BIND-014	NP polimérica	Docetaxel	Avaliar a eficácia e segurança da BIND-014 em doentes com NSCLC	-	II	[54]
			Estudar a BIND-014 em doentes com a mutação KRAS ou com NSCLC, após tratamento quimioterápico com platina	-	II	[55]
			Investigar a dose máxima de segurança da BIND-014 em doentes com cancro avançado ou metastático	-	I	[56]

Doxil (Caelyx)	Lipossoma	Doxorrubicina	Doxil em monoterapia em doentes com NSCLC, anteriormente tratados com quimioterapia à base de platina	Demonstrou eficácia antitumoral e segurança	II	[58]
			Determinar a dose de Doxil + ciclofosfamida + vincristina como tratamento de segunda linha do SCLC	Combinação bem tolerada e evidência de atividade antitumoral Dose recomendada: Doxil 35 mg/m ² , ciclofosfamida 750 mg/m ² , e vincristina 1.2 mg/m ² , I.V., durante 21 dias	I	[59]
NKTR-102	Micela polimérica	SN-38	Investigar a eficácia do NKTR-102 como tratamento de terceira linha em doentes com NSCLC	Bem tolerado, atividade anticancerígena, no entanto não indicou melhoria da taxa de resposta	II	[62]
			Investigar a eficácia do NKTR 102 no tratamento de doentes com cancro do pulmão	-	II	[63]
NC-6004	Micela polimérica	Cisplatina	Avaliar a eficácia da terapia combinada de NC-6004 com gencitabina em doentes com NSCLC	Demonstrou atividade e tolerabilidade promissoras, sem evidência significativa de toxicidade	I/II	[65]

DESAFIOS ATUAIS DA NANOMEDICINA

O número de casos de mortes associadas ao cancro do pulmão tende a aumentar globalmente. A emergência por uma terapia eficaz contra o cancro do pulmão aliada às desvantagens da terapia convencional tem suscitado diversos estudos no âmbito da nanomedicina. A nanotecnologia surge como uma abordagem terapêutica promissora na clínica oncológica, contudo, há ainda alguns desafios que tem de enfrentar.

Diferentes tipos de nanossistemas têm demonstrado potencial terapêutico em ensaios pré-clínicos e clínicos. No entanto, um dos maiores obstáculos à nanomedicina prende-se com a translação de conceitos inovadores para a clínica. Apenas algumas terapias no âmbito da nanotecnologia alcançam a avaliação em ensaios clínicos, comparativamente ao elevado

número de publicações, e muito poucos conseguem aprovação pelas agências regulamentares. Antes de avançar para os ensaios clínicos, a segurança das nanopartículas é um aspeto crítico a considerar. A utilização de nanotransportadores no tratamento oncológico pode produzir efeitos tóxicos, devido a interações desfavoráveis com os sistemas biológicos. Assim, a necessidade de avaliar a toxicidade das nanopartículas motivou o aparecimento de uma nova área da nanomedicina, a “Nanotoxicologia”. A transposição de nanomedicamentos para a escala industrial constitui também um obstáculo. Nos estudos clínicos e pré-clínicos são usadas pequenas quantidades de nanomedicamentos. No entanto, numa produção em grande escala (escala industrial), as suas propriedades físico-químicas podem variar de lote para lote. Outro problema prende-se com os custos elevados inerentes à sua produção. Assim, o processo de fabrico de nanomedicamentos é um aspeto com especial relevância e deve ser convenientemente desenvolvido.

Numa perspetiva regulamentar, os nanomedicamentos, tal como qualquer outro medicamento, estão sujeitos a um processo de aprovação. A fim de obter aprovação, o novo medicamento tem de demonstrar eficácia e segurança em ensaios clínicos, apresentar um perfil toxicológico e farmacológico favorável, entre outros. Comparativamente aos medicamentos convencionais, os nanomedicamentos são complexos e, portanto, estão sujeitos a processos regulamentares mais exigentes. Além disso, o número de *guidelines* específicas, estabelecidas pelas agências regulamentares, para nanoformulações de medicamentos, é ainda limitado, tornando o processo de avaliação demorado e atrasando a sua comercialização.

Outro obstáculo relaciona-se com a formulação adequada do *design* das nanopartículas, enquanto sistemas de transporte de fármacos, considerando propriedades como o tamanho, carga e capacidade de vetorização. A fim de conseguir uma entrega efetiva do fármaco aos pulmões é fundamental compreender o mecanismo de ação e o comportamento biológico das nanopartículas no ambiente alvo, assim como conhecer as suas características físico-químicas. Para o sucesso de novas terapias anticancerígenas, é essencial selecionar os melhores sistemas de transporte de fármacos que apresentem uma elevada reprodutibilidade, métodos de preparação simples e de baixo custo e propriedades adequadas. Nesse sentido, é necessário ainda um longo trabalho de investigação para ultrapassar os desafios da nanomedicina atual.

Dada a emergência de novas terapêuticas na clínica oncológica, é crítica a cooperação entre as entidades regulamentares, equipas interdisciplinares de investigação quer da academia quer da indústria, a fim de desenvolver opções eficazes e seguras, visando uma abordagem centrada no doente e na melhoria da sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A nanomedicina apresenta-se como uma das abordagens mais inovadoras e promissoras na terapia oncológica. Foram apresentadas inúmeras formulações baseadas na nanotecnologia enquanto ferramentas potenciais no tratamento do cancro do pulmão. A capacidade de *vetorização* por parte das nanopartículas, minimizando os efeitos adversos nos tecidos normais, faz das nanopartículas veículos ideais para a entrega de fármacos anticancerígenos.

Além das estratégias abordadas, outras nanoformulações usando material genético, da família do RNA, podem ser utilizadas para modular a função de genes específicos. Ainda, plataformas à base de nanopartículas têm sido desenvolvidas para libertar o seu conteúdo em resposta a estímulos. Ambas as abordagens, apresentam-se extremamente promissoras na translação para a clínica, na medida em que oferecem uma terapia dirigida e personalizada.

O avanço contínuo na área da nanomedicina tem conduzido a uma mudança no paradigma do tratamento do cancro e contribuído para a melhoria da qualidade de vida dos doentes. É expectável que a investigação e desenvolvimento clínico neste âmbito possibilite uma nova geração de nanomedicamentos criando melhores estratégias na gestão do cancro.

BIBLIOGRAFIA

- [1] TRAN, S., DEGIOVANNI, P.-J. PIEL, B., RAI, P. - **Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery**. *Clinical and Translational Medicine*. 6, 1 (2017) 44.
- [2] GURUNATHAN, S., KANG, M.-H., QASIM, M., KIM, J.-H. - **Nanoparticle-Mediated Combination Therapy: Two-in-One Approach for Cancer**. *International Journal of Molecular Sciences*. 19, 10 (2018) 3264.
- [3] INTERNATIONAL AGENCY OF CANCER RESEARCH - **Lung cancer - The Global Cancer Observatory** -2018. [Consultado a 10 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
- [4] BÖLÜKBAS, D.A., MEINERS, S. - **Lung cancer nanomedicine: potentials and pitfalls**. *Nanomedicine*. 10, 21 (2015) 3203-3212.
- [5] ALHAJJ, N., CHEE, C.F., WONG, T.W., RAHMAN, N.A., ABU KASIM, N.H., COLOMBO, P. - **Lung cancer: Active therapeutic vetorização and inhalational nanoparticle design**. *Expert Opinion on Drug Delivery*. (2018) 1-25.
- [6] MOTTAGHITALAB, F., FAROKHI, M., FATAHI, Y., ATYABI, F., DINARVAND, R. - **New insights into designing hybrid nanoparticles for lung cancer: Diagnosis and treatment**. *Journal of Controlled Release*. 285 (2019) 250-267.
- [7] DONG, P., RAKESH, K.P., MANUKUMAR, H.M., MOHAMMED, Y.H.E., KARTHIK, C. S., SUMATHI, S., MALLU, P., QIN, H.-L. - **Innovative nano-carriers in anticancer drug delivery-a comprehensive review**. *Bioorganic Chemistry*. 85 (2019) 325-336.
- [8] BOBO, D., ROBINSON, K.J., ISLAM, J., THURECHT, K.J., CORRIE, S.R. - **Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date**. *Pharmaceutical Research*. 33, 10 (2016) 2373-2387.
- [9] RODRIGUEZ-CANALES, J., PARRA-CUENTAS, E., WISTUBA, I. I. - **Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer**. *Cancer Treatment and Research*. 170 (2016) 25-46.
- [10] ROH, M. S., - **Molecular pathology of lung cancer: Current status and future directions**. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 77, 2 (2014) 49-54.
- [11] COOPER, W.A., LAM, D.C.L., O'TOOLE, S.A., MINNA, J.D. - **Molecular biology of lung cancer**. *Journal of Thoracic Disease*. 5, 5 (2013) 479-490.

- [12] HENSING, T., CHAWLA, A., BATRA, R., SALGIA, R. - **A personalized Treatment of Lung Cancer: Molecular Pathways, Targeted Therapies, and Genomic Characterization.** *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 799 (2014) 85-117.
- [13] HIRSCH, F. R., SCAGLIOTTI, G. V., MULSHINE, J. L., KWON, R., CURRAN, W. J., WU, Y.L., PAZ-ARES, L. - **Lung cancer: current therapies and new targeted treatments.** *Lancet.* 389, 10066 (2017) 299-311.
- [14] BERNICKER, E.H., ALLEN, T.C, CAGLE, P.T. - **Update on emerging biomarkers in lung cancer.** *Journal of Thoracic Disease.* 11, 1 (2019) 81-88.
- [15] HALLIDAY, P.R., BLAKELY, C.M., BIVONA, T.G. - **Emerging Targeted Therapies for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer.** *Current Oncology Reports.* 21,3 (2019) 1-12.
- [16] YODA, S., DAGOGO-JACK, I., HATA, A. N. - **Vetorização oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities.** *Pharmacology & Therapeutics.* 193 (2018) 20-30.
- [17] Cryer, A.M., Thorley, A.J. - **Nanotechnology in the diagnosis and treatment of lung cancer.** *Pharmacology and Therapeutics.* 198 (2019) 189-205.
- [18] MUKHERJEE, A., PAUL, M., MUKHERJEE, S. - **Recent Progress in the Theranostics Application of Nanomedicine in Lung Cancer.** *Cancers.* 11,5 (2019) 597.
- [19] WICKI, A., WITZIGMANN, D., BALASUBRAMANIAN, V., HUWYLER, J. - **Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications.** *Journal of Controlled Release.* 200 (2015) 138-157.
- [20] NAVYA, P. N., KAPHLE, A., SRINIVAS, S. P., BHARGAVA, S. K., ROTELLO, V. M., DAIMA, H. K. - **Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials.** *Nano Convergence.* 6, 1 (2019) 23.
- [21] BREGNI, C., CARLUCCI, A. - **Nanomedicines in Cancer Therapy.** *J Mol Pharm Org Process Res.* 1, 1 (2013) 1-2.
- [22] FOSTER, C., WATSON, A., KAPLINSKY, J., KAMALY, N. - **Improved Vetorização of Cancers with Nanotherapeutics.** *Methods in Molecular Biology.* 1530 (2017) 13-37.

- [23] BERTRAND, N., WU, J., XU, X., KAMALY, N., FAROKHZAD, O.C. - **Cancer nanotechnology: the impact of passive and active vetorização in the era of modern cancer biology.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* 66 (2014) 2-25.
- [24] ZHANG, J., TANG, H., LIU, Z., CHEN, B. - **Effects of major parameters of nanoparticles on their physical and chemical properties and recent application of nanodrug delivery system in targeted chemotherapy.** *International Journal of Nanomedicine.* 12 (2017) 8483-8493.
- [25] LEE, Y.T., TAN, Y.J., OON, C.E. - **Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity.** *European Journal of Pharmacology.* 834 (2018) 188-196.
- [26] BADRZADEH, F., RAHMATI-YAMCHI, M., BADRZADEH, K., VALIZADEH, A., ZARGHAMI, N., FARKHANI, S.M., AKBARZADEH, A. - **Drug delivery and nanodetection in lung cancer.** *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 44, 2 (2016) 618-634.
- [27] YOUNGREN-ORTIZ S.R., CHOUGULE M.B. - **The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Targeted Nanocarrier Based Systems for the Treatment of Lung Cancer.** *Hawaii journal of medicine & public health.* 76, 11 (2017) 318-325.
- [28] HANAHAN, D., WEINBERG, R. A. - **Hallmarks of Cancer: The Next Generation.** *Cell.* 144, 5 (2011) 646-674.
- [29] MADNI, A., BATOOL, A., NOREEN, S., MAQBOOL, I., REHMAN, F., KASHIF, P.M., TAHIR, N., RAZA, A. - **Novel nanoparticulate systems for lung cancer therapy: an updated review.** *Journal of Drug Vetorização.* 25, 6 (2017) 499-512.
- [30] ALAVI, M., HAMIDI, M. - **Passive and active vetorização in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles.** *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* (2019).
- [31] ÇAGDAŞ, M., SEZER, A. D., BUCAK, S. - **Liposomes as Potential Nanotransportador Systems for Drug Delivery.** *Application of Nanotechnology in Drug Delivery.* (2014).
- [32] GABER, M., MEDHAT, W., HANY, M., SAHER, N., FANG J.Y., ELZOGHBY, A. - **Protein-lipid nanohybrids as emerging platforms for drug and gene delivery: Challenges and outcomes.** *Journal of Controlled Release.* 254 (2017) 75-91.

- [33] NASERI, N., VALIZADEH, H., ZAKERI-MILANI, P., - **Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application.** *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 5,3 (2015) 305-313.
- [34] DIN, F., AMAN, W., ULLAH, I., QURESHI, O. S., MUSTAPHA, O., SHAFIQUE, S., ZEB, A. - **Effective use of nanotransportadores as drug delivery systems for the treatment of selected tumors.** *International Journal of Nanomedicine.* 12 (2017) 7291-7309.
- [35] HANAFY, N., EL-KEMARY, M., LEPORATTI, S. - **Micelles Structure Development as a Strategy to Improve Smart Cancer Therapy.** *Cancers.* 10, 7 (2018) 238.
- [36] KURMI, B. D., KAYAT, J., GAJBHIYE, V., TEKADE, R. K., JAIN, N. K. - **Micro- and nanocarrier-mediated lung vetorização.** *Expert Opinion on Drug Delivery.* 7, 7 (2010) 781-794.
- [37] BHARALI, D., KHALIL, M., GURBUZ, M., SIMONE, T., MOUSA, S. - **Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers.** *International Journal of Nanomedicine.* 4 (2009) 1-7.
- [38] COMPARETTI, E. J., PEDROSA, V. DE A., KANENO, R. - **Carbon Nanotube as a Tool for Fighting Cancer.** *Bioconjugate Chemistry.* 29,3 (2017) 709-718.
- [39] KARPONIS, D., AZZAWI, M., SEIFALIAN, A. - **An arsenal of magnetic nanoparticles; perspectives in the treatment of cancer.** *Nanomedicine.* 11,16 (2016) 2215-2232.
- [40] EL-SHERBINY, I. M., ELBAZ, N. M., SEDKI, M., ELGAMMAL, A., YACOUB, M. H. - **Magnetic nanoparticles-based drug and gene delivery systems for the treatment of pulmonary diseases.** *Nanomedicine.* 12, 4 (2017) 387-402.
- [41] HUSSAIN, S. - **Nanomedicine for treatment of Lung Cancer.** *Advances in Experimental Medicine and Biology.* (2016)137-147.
- [42] FATHI KARKAN, S., MOHAMMADHOSSEINI, M., PANAHI, Y., MILANI, M., ZARGHAMI, N., AKBARZADEH, A., ABASI, E., HOSSEINI, A., DAVARAN, S. - **Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and treatment: a review.** *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 45,1, (2016) 1-5.
- [43] BLAIR, H. A., DEEKS, E. D. - **Albumin-Bound Paclitaxel: A Review in Non-Small Cell Lung Cancer.** *Drugs.* 75, 17 (2015) 2017-2024.

- [44] ADRIANZEN HERRERA, D., ASHAI, N., PEREZ-SOLER, R., CHENG, H. - **Nanoparticle albumin bound-paclitaxel for treatment of advanced non-small cell lung cancer: an evaluation of the clinical evidence.** Expert Opinion on Pharmacotherapy. 20, 1 (2019) 95-102.
- [45] SOCINSKI, M. A., OKAMOTO, I., HON, J. K., HIRSH, V., DAKHIL, S. R., PAGE, R. D., ORSINI J, YAMAMOTO, N., ZHANG, H., RENSCHLER, M. F. - **Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.** Annals of Oncology. 24, 9 (2013) 2390-2396.
- [46] KIM, D.-W., KIM, S.-Y., KIM, H.-K., KIM, S.-W., SHIN, S. W., KIM, J. S., LEE, M.Y., HEO, D. S. - **Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer.** Annals of Oncology. 18, 12 (2007) 2009-2014.
- [47] AHN, H. K., JUNG, M., SYM, S. J., SHIN, D. B., KANG, S. M., KYUNG, S. Y., PARK, J.W., JEONG, S.H., CHO, E. K. - **A phase II trial of Cremorphor EL-free paclitaxel (Genexol-PM) and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer.** Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 74, 2 (2014) 277-282.
- [48] STATHOPOULOS, G. P., BOULIKAS, T. - **Lipoplatin Formulation Review Article.** Journal of Drug Delivery. (2012) 1-10.
- [49] STATHOPOULOS, G. P., ANTONIOU, D., DIMITROULIS, J., STATHOPOULOS, J., MAROSIS, K., MICHALOPOULOU, P. - **Comparison of liposomal cisplatin versus cisplatin in non-squamous cell non-small-cell lung cancer.** Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 68, 4 (2011) 945-950.
- [50] WEISS, G. J., CHAO, J., NEIDHART, J. D., RAMANATHAN, R. K., BASSETT, D., NEIDHART, J. A. - **First-in-human phase I/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies.** Investigational New Drugs. 31, 4 (2013) 986-1000.
- [51] NEWLINK GENETICS CORPORATION - **A Phase 2 Study of CRLX101(NLG207) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung**

- Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380769?term=nanoparticles&cond=Lung+Cancer&rank=17>
- [52] NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) - **Trial of CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin With Olaparib in People with Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02769962?term=nanoparticles&cond=Lung+Cancer&rank=12>
- [53] VON HOFF, D. D., MITA, M. M., RAMANATHAN, R. K., WEISS, G. J., MITA, A. C., LORUSSO, P. M., et al. - **Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors**. *Clinical Cancer Research*. 22, 13 (2016) 3157-3163.
- [54] BIND THERAPEUTICS - **A Phase 2 Study to Determine the Safety and Efficacy of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension) as Second-line Therapy to Patients with Non-Small Cell Lung Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01792479?term=BIND014&cond=Lung+Cancer&rank=1>
- [55] BIND THERAPEUTICS - **A Study of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension) as Second-line Therapy for Patients with KRAS Positive or Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283320?term=BIND014&cond=Lung+Cancer&rank=2>
- [56] BIND THERAPEUTICS - **A Study of BIND-014 Given to Patients with Advanced or Metastatic Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300533?term=BIND-014&cond=Lung+Cancer&rank=3>
- [57] CHI, Y.-H., HSIAO, J.-K., LIN, M.-H., CHANG, C., LAN, C.-H., WU, H.-C. - **Lung Cancer-Vetorização Peptides with Multi-subtype Indication for Combinational Drug Delivery and Molecular Imaging**. *Theranostics*. 7, 6 (2017) 1612-1632.
- [58] NUMICO, G., CASTIGLIONE, F., GRANETTO, C., GARRONE, O., MARIANI, G., COSTANZO, G. D. - **Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix®)**

in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. Lung Cancer. 35, 1 (2002) 59-64.

- [59] LEIGHL, N. B., BURKES, R. L., DANCEY, J. E., LOPEZ, P. G., HIGGINS, B. P., DAVID WALDE, P. L. - **A Phase I Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride (Caelyx™) in Combination with Cyclophosphamide and Vincristine as Second-Line Treatment of Patients with Small-Cell Lung Cancer.** Clinical Lung Cancer, 5, 2 (2003) 107-112.
- [60] ALEMANY, C. - **Etirinotecan Pegol: Development of a Novel Conjugated Topoisomerase I Inhibitor.** Current Oncology Reports. 16, 2 (2014).
- [61] AGGARWAL, C., COHEN, R. B., YU, E., HWANG, W.-T., BAUML, J. M., ALLEY, E., EVANS, T.L., LANGER, C. J. - **Etirinotecan Pegol (NKTR-102) in Third-line Treatment of Patients With Metastatic or Recurrent Non–Small-cell Lung Cancer: Results of a Phase II Study.** Clinical Lung Cancer. 19, 2 (2018) 157-162.
- [62] ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE - **Pegylated Irinotecan NKTR 102 in Treating Patients with Relapsed Small Cell Lung.** [Consultado a 30 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876446?term=NKTR102&cond=Lung+Cancer&rank=1>
- [63] NATIONAL CANCER INSTITUTE - **Phase II Etirinotecan Pegol in Refractory Brain Metastases & Advanced Lung Cancer / Metastatic Breast Cancer.** [Consultado a 30 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312622?term=NKTR-102&cond=Lung+Cancer&rank=3>
- [64] SUBBIAH, V., GRILLEY-OLSON, J. E., COMBEST, A. J., SHARMA, N., TRAN, R. H., BOBE, I., et al. - **Phase Ib/II Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) Plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors.** Clinical Cancer Research. 24, 1 (2017) 43-51.
- [65] NANOCARRIER CO., Ltd. - **Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer** - [Consultado a 30 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240238?term=nanoparticles&cond=Lung+Cancer&rank=34>

- [66] AMREDDY, N., BABU, A., MURALIDHARAN, R., MUNSHI, A., RAMESH, R. - **Polymeric Nanoparticle-Mediated Gene Delivery for Lung Cancer Treatment.** *Polymeric Gene Delivery Systems.* 375, 2 (2017) 233-255.

ANEXO

Figura 1 - Representação estrutural das diversas nanopartículas usadas na terapia do cancro do pulmão. (Adaptado de [34])

