



Carlos André Ferreira Machado da Silva

# Nanotecnologia em Drug Delivery Systems e a sua aplicação em terapêuticas anti-cancerígenas

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo  
Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carlos André Ferreira Machado da Silva

# Nanotecnologia em Drug Delivery Systems e a sua aplicação em terapêuticas anti-cancerígenas

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Eu, Carlos André Ferreira Machado da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010161932, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo de Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra , 15 de Julho de 2016.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Aluno

---

(Carlos André Ferreira Machado da Silva)

Orientador de Monografia

---

(Dr. João Leitão)

## **AGRADECIMENTOS**

É sem dúvida precioso e positivo o contributo e a influência que esta Monografia tem na nossa formação académica e profissional. Apesar de não ser uma tarefa fácil conciliar as exigências profissionais do estágio com a realização deste trabalho, é realmente importante o apoio daquelas pessoas que nos ajudam a alcançar o nosso objectivo. Os reconhecimentos e agradecimentos desta dissertação são dirigidos:

Ao meu Orientador, Professor João Leitão, por ter aceite orientar esta Monografia, pelo seu espírito crítico construtivo e pela sua colaboração, que contribuíram significativamente para a qualidade deste trabalho.

Aos meus amigos, pela coragem e ânimo que deram nos momentos mais difíceis e por todo o apoio incondicional.

À Mariana, pela força que sempre transmitiu, pelo seu apoio a todos os níveis e pela sua paciência e bondade.

Aos meus pais, à minha irmã Beatriz e familiares mais próximos, pelo grande interesse e entusiasmo transmitido desde o início do Curso e pelo apoio e compreensão em todos os momentos. A eles dedico esta Monografia.

## RESUMO

Os avanços na Medicina e na Indústria Farmacêutica nestas últimas décadas aumentou de forma significativa a qualidade de vida da população em geral e melhorou a capacidade de resposta dos Profissionais de saúde no combate às principais patologias que nos afetam. No entanto ainda existe um longo caminho a percorrer, existindo a necessidade de aperfeiçoar técnicas atuais, assim como de descobrir novas terapêuticas que se adequem melhor às necessidades das pessoas.

Um paciente com cancro tem, hoje em dia, um prognóstico mais favorável em muitos casos em relação ao passado, no entanto, as terapêuticas convencionais instituídas na grande maioria destes casos provoca efeitos secundários bastante graves, sendo que, dependendo do progresso da doença aquando da sua descoberta, o paciente pode estar já muito fragilizado.

A necessidade de modernizar as terapêuticas anti-cancerígenas levou à utilização da nanotecnologia em técnicas já existentes e em novos tratamentos, com o objetivo de tornar a terapia mais eficaz, segura e mais adequada ao doente oncológico.

Nesta monografia pretendo demonstrar o que está a mudar nas terapêuticas anticancerígenas atuais, assim como os principais desafios e perspetivas relacionadas com a nanotecnologia e a sua aplicação nestas terapêuticas no futuro.

### Palavras-chave:

- Nanotecnologia;
- Drug Delivery Systems;
- Cancro;
- Terapia anti-cancerígena;
- Inovação.

## **ABSTRACT**

Advances in medicine and in the pharmaceutical industry in recent decades has significantly increased our population's quality of life and improved the responsiveness of health professionals in the fight against major diseases that affect us. However, there is still a long way to go, existing the need to improve current techniques, as well as to discover new therapies that best suit the patient's condition.

Today, in many cases, a cancer patient has a more favourable prognosis when compared to the past, but the conventional therapies instituted in most of these cases cause severe side effects, and depending on the progress of the disease at the time of its discovery, the patient may already be very fragile.

The need to improve anti-cancer therapies led to the use of nanotechnology in existing techniques, as well as in new treatments, in order to make a more effective, safe and appropriate therapy to cancer patients.

In this dissertation, I intend to demonstrate what is changing in current anti-cancer therapies, as well as the main challenges and perspectives regarding the use of nanotechnology in these therapies in the future.

### **Keywords:**

- Nanotechnology;
- Drug Delivery Systems;
- Cancer;
- Anti-cancer therapy;
- Innovation.

## ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b> .....	1
<b>1. Introdução</b> .....	2
<b>2. Nanotecnologia</b> .....	3
<b>3. Drug Delivery Systems</b> .....	4
<b>3.1. Design de um Drug Delivery Systems</b> .....	4
<b>3.2. Nanopartículas metálicas</b> .....	5
<b>3.3. Lipossomas</b> .....	6
<b>3.4. Dendrímeros</b> .....	7
<b>3.5. Nanopartículas Poliméricas</b> .....	8
<b>4. Considerações Toxicológicas</b> .....	9
<b>5. Terapêutica anticancerígena</b> .....	9
<b>5.1. Desenvolvimento em terapêuticas anticancerígenas</b> .....	11
<b>6. Perspectivas para novas terapêuticas anticancerígenas</b> .....	12
<b>7. Conclusão</b> .....	13
<b>Bibliografia</b> .....	14



## **I. INTRODUÇÃO**

A utilização de novas tecnologias em saúde veio impulsionar o surgimento de terapêuticas inovadoras e ajudar a preencher várias lacunas que existem na resposta às enfermidades da população. Tanto na prevenção como no tratamento e acompanhamento de patologias, a medicina e a indústria farmacêutica estão em constante revolução, estando neste momento a ser estudadas uma grande variedade de técnicas inovadoras que procuram tirar partido da aplicação de tecnologias recentes para solucionar os principais problemas que afetam o Ser Humano.

Entre os vários casos em estudo, destaca-se o uso da nanotecnologia na medicina e indústria, que oferece um vasto leque de possibilidades. Apesar de ainda se encontrar numa fase relativamente inicial, a incorporação desta tecnologia revela um enorme potencial, permitindo otimizar técnicas de diagnóstico e tratamento já existentes, assim como idealizar novas formas de melhorar a qualidade de vida da população. Variadas aplicações estão, neste momento, a ser pensadas, encontrando-se ainda numa fase bastante prematura em termos de desenvolvimento. Não obstante, existem já técnicas que se encontram a ser testadas, sendo que algumas já estão mesmo em utilização, tentando utilizar as propriedades que advêm da nanotecnologia para fazer frente aos maiores desafios na formulação de terapêuticas modernas.

Desde a possibilidade de promover uma ação localizada de um fármaco, aumentar a eficiência de uma terapêutica, ou até reduzir significativamente os custos de produção, a aplicação desta tecnologia tem sido extensivamente estudada nos últimos anos, ganhando relevo os resultados demonstrados na sua aplicação aos Drug Delivery Systems (DDS). Pode estar aqui a chave para o aumento da eficácia e redução dos efeitos nocivos das terapêuticas instituídas no tratamento do cancro, um dos maiores dogmas enfrentados pelos profissionais de saúde (Sahoo *et al.*, 2007).

## 2. NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia pode ser definida como a criação de dispositivos e materiais funcionais através da manipulação de matéria numa escala atômica e molecular, compreendida normalmente entre 1 e 100 nanómetros. Introduzido o conceito pela primeira vez em 1959, numa palestra de Richard Feynman intitulada “*There’s plenty of room at the bottom*”, como uma área de grande importância em futuras investigações científicas (Feynman, 1960), esta tecnologia é usada atualmente nas mais diversas áreas, desde computação até à indústria alimentar, sendo que a sua aplicação na indústria farmacêutica e na medicina promete trazer grandes benefícios para a sociedade.

Um dos aspetos mais relevantes que o uso da nanotecnologia proporciona é a possibilidade de um design racional de moléculas que permita controlar e melhorar os aspetos de maior interesse numa terapêutica, assim como diminuir os efeitos negativos da mesma e melhorar o perfil de segurança de fármacos que, apesar de terem uma demonstrada eficácia farmacológica, possuam uma toxicidade elevada, resultando num risco incomportável para a saúde do paciente.

As nanopartículas (NP) podem ser “desenhadas”, sendo que características como o tamanho, a superfície ou a forma podem ser manipuladas para obedecer a critérios que se adequem às necessidades de uma terapêutica específica. Tomando como exemplo o tamanho de uma molécula, estudos demonstraram que partículas esféricas de tamanho superior a 200nm são filtradas eficientemente pelo fígado e baço. Por outro lado, as mesmas partículas, mas com dimensões inferiores a 10nm podem ser rapidamente removidas pelos rins. Isto significa que, manipulando o tamanho de uma NP, neste caso conferindo-lhe um tamanho compreendido entre os 10 e os 200nm, podemos criar condições favoráveis para a circulação de uma molécula. Assim como o tamanho, também a forma de uma NP pode influenciar bastante as suas propriedades, tendo sido observado que uma NP micelar com filamentos cilíndricos é capaz de evitar o uptake inespecífico do sistema retículo endotelial, aumentando o tempo de circulação até uma semana após a administração intravenosa (Liu et al., 2012).

Estão assim reunidas condições não só para novas ideias mas também para a otimização de tratamentos atuais e utilização de fármacos que, sob meios convencionais, são considerados instáveis ou pouco seguros.

### **3. DRUG DELIVERY SYSTEM**

Em virtude da possibilidade de manipulação de múltiplas características de uma molécula, e com o intuito de superar algumas limitações existentes, a nanotecnologia foi incorporada no design de novos DDS.

Os DDS surgiram devido à necessidade de explorar o potencial de alguns fármacos que, devido a um conjunto de fatores, não podem ser devidamente utilizados para o seu efeito farmacológico comprovado. Estes fatores variam desde instabilidade sob condições fisiológicas, toxicidade elevada, efeitos secundários nocivos em células não afetadas pela patologia, filtração nos rins, fígado e baço, digestão por nucleases no sangue, entre outras razões.

De modo a contornar estes problemas, é associado à molécula de interesse um DDS, que funciona como um pequeno “veículo” cuja função é garantir que o fármaco é libertado de forma gradual e segura no local alvo, em quantidade suficiente para proporcionar uma ação terapêutica relevante e com um mínimo de efeitos indesejados possível.

À medida que vai crescendo o nosso conhecimento acerca das barreiras fisiológicas que comprometem uma eficiente entrega de um fármaco num local de ação definido, e com o surgimento de fármacos inovadores que atuam diretamente em processos de células causadores de patologias, cresce também a necessidade de criar DDS inteligentes, capazes de identificar e atuar sob condições patológicas. Com a capacidade de detetar e responder a sinais patológicos diretamente no local da afeção, estes DDS podem maximizar a eficácia da terapêutica, poupando as células e tecidos fisiologicamente saudáveis(Khan *et al.*, 2015).

#### **3.1. DESIGN DE UM DRUG DELIVERY SYSTEM**

Dependendo das características que queremos conferir ao DDS, devem ser tidos em conta alguns critérios no seu design. Uma grande variedade de funcionalidades podem ser incluídas num complexo de NP através da manipulação da sua constituição. A natureza química da sua superfície pode ser otimizada para interagir com ligandos específicos de células-alvo, podem ser adicionados revestimentos na sua superfície com o intuito de aumentar o seu tempo de circulação e melhorar a sua biodisponibilidade ou as partículas podem incluir materiais sensíveis e específicos às condições patológicas de interesse, de modo a reconhecer as células alvo e libertar os agentes terapêuticos no local apropriado.

A escolha dos materiais que irão constituir o sistema também é de especial importância, sendo que a nossa compreensão limitada acerca de algumas interações entre os biomateriais e o corpo, e o ambiente patológico em si, constituem obstáculos. Devem ser

feitos estudos orientados à averiguação da biocompatibilidade desses mesmos materiais, de modo a melhorar o perfil de segurança e eficácia do sistema.

Deste modo, para que sejam expressas no DDS as características que melhor se adequam a uma dada patologia e respetiva terapêutica de interesse, deve ser feito um design racional da NP, procedendo a uma escolha criteriosa dos materiais, do tamanho e forma da partícula, entre outros aspetos relevantes (Zhang *et al.*, 2013).

### 3.2. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

As NP metálicas têm sido extensivamente estudadas ao longo dos anos, sendo um enorme foco de interesse devido ao seu enorme potencial em nanotecnologia. Uma das razões por este fascínio é a viabilidade de sintetizar estes materiais com vários grupos químicos funcionais, o que permite a conjugação com anticorpos, ligandos ou moléculas farmacologicamente ativas, exibindo um potencial enorme na aplicação em Targeted Drug Delivery (TDD).

Um exemplo de NP metálicas bastante estudadas e utilizadas são as NP derivadas de prata, com ação anti-inflamatória e anti-microbiana. Como exibem uma grande área de superfície, possuem um maior potencial para a ocorrência de interações, aumentando a sua eficácia como anti-microbiano. Outro exemplo são as NP derivadas de ouro, muito utilizadas em imagiologia, utilizando microscopia electrónica de transmissão (Imagem 1). Esta técnica de diagnóstico utiliza NP de ouro conjugadas com um anticorpo secundário, com a capacidade de interagir e ligar-se com um anticorpo primário, que, por sua vez, se liga à molécula alvo. As NP de ouro são eletrodensas, aparecendo como manchas escuras e permitindo a visualização do complexo de interesse (Dreaden *et al.*, 2012).

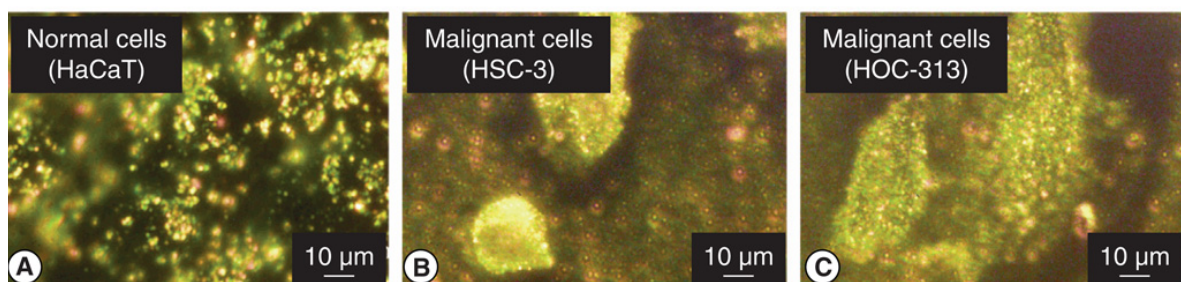


Imagem 1 - Ligação específica do complexo Np ouro-anticorpo às células cancerígenas.

Fonte: “Size matters: Gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery”, 2013

### 3.3. LIPOSSOMAS

Lipossomas são estruturas esféricas, compostas por uma ou mais camadas lipídicas exteriores que rodeia um espaço central aquoso, que se formam espontaneamente em meio aquoso, tendo gerado um grande interesse na sua formulação como um DDS. Este sistema tem sido utilizado em terapêuticas anticancerígenas, existindo já alguns fármacos incorporados nesta formulação que se encontram aprovados para utilização (Imagem 2), como é o caso da Doxorubicina (Imagem 3), sendo o objetivo principal desta formulação alternativa para este fármaco a melhoria do seu perfil de segurança e a diminuição de efeitos indesejáveis, mantendo o seu potencial terapêutico.

Product	Drug (lipid:drug ratio)	Lipid Formulation	Marketed By	Indication
Doxil™	Doxorubicin	PEG-DSPE:	Alza Corporation	Kaposi sarcoma
Caelyx™	(8:1)	HSPC:	(formerly, Sequus)	in AIDS
		Cholesterol		Refractory ovarian cancer
		(5:56:39)		
DaunoXome™	Daunorubicin	DSPC:	Gilead Sciences	Kaposi sarcoma
	citrate	Cholesterol	(formerly, NeXstar)	in AIDS
	(15:1)	(2:1)		
Ambisome™	Amphotericin B	HSPC:DSPG:	Gilead Sciences	Serious fungal
	(3.8:0.4)	Cholesterol	(formerly, NeXstar)	infections
		(2:0.8:1)		
				Cryptococcal meningitis in patients HIV+
Amphotec™	Amphotericin B	Cholesteryl sulfate	Alza Corporation (formerly, Sequus)	Serious fungal infections
	(1:1)			
Abelect™	Amphotericin B	Lipid complex	Elan Corporation	Serious fungal
	(1:1)	DMPC:DMPG	(formerly, The Liposome Company)	infections
		(7:3)		

Imagem 2: Lipossomas e produtos baseados em lípidos aprovados para uso clínico nos EUA

Fonte: “Trends and Developments in Liposome Drug Delivery Systems”, 2001.

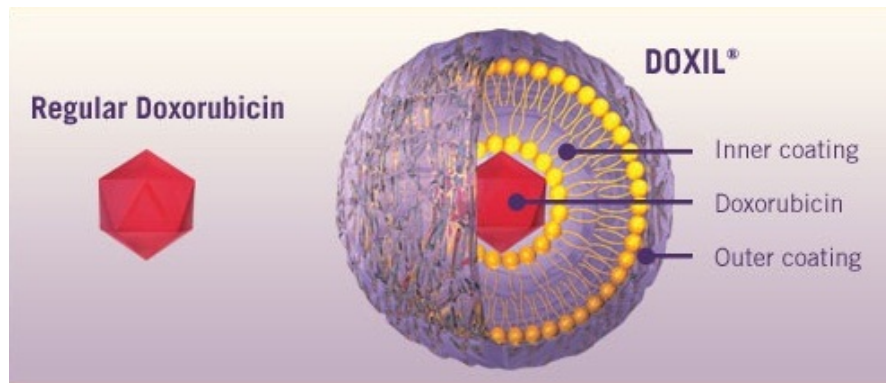


Imagem 3 - Lipossoma de Doxorubicina.

Fonte : “Nanotech Revisited: - Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects”, 2012

Estudos demonstraram que os lipossomas, quando administrados sistemicamente, tendem a manter-se em circulação, passando para os tecidos preferencialmente quando encontram processos de inflamação ou de crescimento tumoral, direcionando desta forma uma maior concentração de fármaco para o local alvo. Em comparação com a administração convencional de doxorubicina, os lipossomas demonstraram melhorias em termos de toxicidade nos tecidos cardíacos e gastrointestinal e uma eficácia anticancerígena semelhante, sendo reportados um menor número de efeitos secundários, nomeadamente náuseas, vômitos e alopecia (Chang e Yeh, 2012).

Outro exemplo da capacidade de lipossomas aumentarem o tempo de circulação de fármacos e diminuírem a sua captação por fagócitos através de modificações estruturais.

### 3.4. DENDRÍMEROS

Dendrímeros são macromoléculas de estrutura semelhante a uma árvore. Com uma estrutura tri-dimensional hiper-ramificada, os dendrímeros possuem a capacidade de transportar moléculas de interesse terapêutico por encapsulamento do fármaco, no seu interior ou por conjugação do fármaco na sua superfície (Imagem 4), dependendo da natureza do fármaco e das principais adversidades à administração do mesmo, sendo que o encapsulamento facilita a administração de fármacos de baixa hidrossolubilidade, permitindo uma libertação controlada do fármaco e um aumento da sua solubilidade, ao passo que a conjugação do fármaco na sua superfície permite uma maior quantidade de fármaco transportada para o local de interesse (Safari e Zamegar, 2012).



Polímeros de origem natural, tal como a albumina e a heparina, têm sido muito utilizados na administração de oligonucleótidos, DNA e proteínas, bem como de moléculas farmacologicamente ativas. Recentemente, uma formulação de NP de Paclitaxel, em que a albumina sérica é utilizada como veículo, tem sido aplicado clinicamente no cancro da mama metastático, estando a ser estudada a hipótese de aplicação desta mesma formulação em cancro do pulmão (Prabhu *et al.*, 2015).

#### **4. CONSIDERAÇÕES TOXICOLÓGICAS**

Apesar de todo o potencial da utilização da nanotecnologia em novas terapêuticas, é necessário conduzir os ensaios apropriados para melhor avaliar os possíveis problemas de toxicidade relacionados com as propriedades químicas dos materiais utilizados. Existe uma grande expectativa e entusiasmo quanto ao desenvolvimento e utilização destes e outros sistemas, e na evolução que isso poderá significar para a Medicina, para os profissionais de saúde e para a população. Mas também existe um certo receio quanto ao real perfil de segurança na utilização de nanomateriais, que interagem a nível celular, com membranas plasmáticas, organelos celulares, núcleo e proteínas, entre outros exemplos, existindo lacunas na compreensão da natureza e efeitos dessas mesmas interações a longo prazo (Sharma *et al.*, 2012). Para que se reduzam riscos desnecessários, é necessário equilibrar a necessidade urgente em novas terapias e curas para certas patologias com um estudo ponderado e imparcial, focado nos principais obstáculos que poderão surgir na instituição dessas novas terapêuticas.

É certo que, com uma maior necessidade de segurança poderá ficar a ideia que também se aumenta o tempo entre a descoberta de algo inovador e a sua implementação, no entanto a linha entre a recompensa e o risco potencial tem-se tornado bastante ténue, pelo que a busca por novas terapêuticas deve contemplar, com toda a justificação, essa etapa suplementar de averiguação de segurança.

#### **5. TERAPÊUTICA ANTICANCERÍGENA**

O cancro é um dos maiores desafios para o mundo da saúde. Uma doença multifacetada, de difícil diagnóstico, que pode ser despoletada por um sem-número de fatores (conhecidos e desconhecidos), podendo atacar predominantemente qualquer parte do corpo, e que depende do quão precoce é esse mesmo diagnóstico difícil e limitado para



que exista um prognóstico menos reservado e uma maior probabilidade de sucesso do tratamento. Mas também o tratamento torna-se, muitas vezes, outro problema.

A terapia convencional anticancerígena traduz-se numa terapia generalizada da qual depende o estado em que se encontra o cancro, consistindo frequentemente em radioterapia conjugada com quimioterapia intravenosa. Os fármacos administrados por esta via ultrapassam as limitações de absorção de outras vias, exibindo uma biodisponibilidade máxima, com alta concentração em circulação. Isto resulta num maior aporte de fármaco para o local afetado pela patologia, mas também para as células saudáveis, sendo que as altas concentrações de fármaco encontradas nos tecidos saudáveis aumentam bastante as reações secundárias inerentes ao tratamento.

A possibilidade de instituir uma terapia por via oral poderia melhorar um pouco alguns destes parâmetros, pois ajudaria a manter uma concentração moderada e controlada do fármaco em circulação, expondo as células cancerígenas durante mais tempo ao agente terapêutico e evitando os picos de concentração decorrentes de uma administração sistémica, aumentando a eficácia do tratamento e diminuindo potencialmente alguns dos efeitos secundários (Mei *et al.*, 2013). Em termos de adesão à terapêutica, este modo de administração proporcionaria também a oportunidade para que os pacientes pudessem medicar-se em casa de forma mais cómoda, reduzindo as suas despesas médicas e melhorando a qualidade de vida. Este aspeto seria de extrema importância para pacientes em estado avançado de doença, demasiado débeis para tratamentos mais agressivos, constituindo esta uma alternativa, ou pelo menos, uma última esperança. Infelizmente, a maior parte dos fármacos com eficácia demonstrada no tratamento da doença, como é o caso do Paclitaxel, tem uma biodisponibilidade por via oral bastante reduzida, possuindo baixa solubilidade e pouca absorção a nível gastrointestinal.

Devido à gravidade dos efeitos secundários, às limitações de diagnóstico e à dificuldade de motivação para com os pacientes para uma melhor adesão à terapêutica, existe a necessidade de reformular esta área, procurando novos fármacos, novas vias de administração para esses fármacos, novos meios de diagnóstico, e novas perspetivas, mais otimistas, em relação ao futuro de quem sofre desta patologia.

Tentando responder a este apelo, e tentando também contornar estas limitações, surgem então novas propostas terapêuticas, utilizando a nanotecnologia aplicada aos DDS para encontrar formas de melhorar e inovar estes tratamentos e ultrapassar os problemas inerentes às terapias convencionais atuais.

## 5.1. DESENVOLVIMENTOS EM TERAPEUTICAS ANTICANCERIGENAS

### *CANCRO CEREBRAL*

O cancro cerebral constitui uma das formas de cancro mais difíceis de tratar e diagnosticar, principalmente pela dificuldade em conseguir fazer com que moléculas atravessem de forma segura a barreira hematoencefálica (BHE). Mas, através do uso de NP revestidas de polissorbato conjugadas com doxorubicina, foi possível fazer este fármaco atravessar a BHE e ser libertado em concentrações terapêuticas no local alvo. Também a Loperamida, incapaz de atravessar a BHE por si só, foi incorporada em NP de albumina sérica humana, acopladas a uma apolipoproteína E (capaz de transportar o complexo), atravessando a BHE desta forma e sendo libertada de forma controlada no local alvo. Muitas outras alternativas terapêuticas encontram-se em estudo, mas os resultados observados são bastante positivos, ainda que numa fase prematura, mas aumentam as expectativas sobre o que o futuro reserva, mesmo para as áreas onde as limitações atuais são maiores (Laquintana *et al.*, 2009).

### *CANCRO PULMONAR*

A nível de tratamento para esta patologia, é muito utilizada quimioterapia baseada em platina, sendo que a taxa de sobrevivência para cancro em estado avançado nestes casos se situa à volta dos 8 meses. São necessárias alternativas a este tratamento, com desfechos mais otimistas e de eficácia comprovada. A principal razão para este prognóstico passa pelos efeitos secundários devastadores causados pela administração sistémica dos agentes quimioterapêuticos.

Para que haja regressão do tumor é necessário atingir uma concentração terapêutica ao nível do tecido pulmonar, no entanto devem ser evitados níveis nocivos de fármacos nos tecidos saudáveis. Apesar de os agentes quimioterapêuticos serem eficazes na agressão ao cancro, as doses elevadas necessárias na administração sistémica para que se consiga atingir uma concentração terapêutica a nível pulmonar resultam em efeitos secundários resultantes dessas doses elevadas.

Apesar de a maioria das terapêuticas para estes casos ser administrada por via intravenosa, estudos recentes em novas terapêuticas para cancro pulmonar envolvendo sistemas de inalação como veículo do agente de interesse terapêutico demonstraram que esta pode ser uma excelente via de entrega do fármaco diretamente para o tecido pulmonar afetado pela patologia, permitindo uma direta administração de uma elevada dose terapêutica no local de ação. Foi estudada a possibilidade de utilizar lipossomas como DDS

pulmonar, sendo demonstrada uma eficiente deposição e uma prolongada presença no trato respiratório, registrando-se uma atividade farmacológica de 60% depois da administração (Galvin *et al.*, 2012).

### *CANCRO ORAL*

O cancro oral é comum e bastante agressivo, em termos patológico, invadindo o tecido local, causando metástases, tendo uma taxa de mortalidade elevada. O seu diagnóstico é feito por biopsia e análise histológica, sendo por vezes demorada e atrasando o início do tratamento, o que resulta num agravamento da doença e uma diminuição na taxa de sucesso da terapêutica. Em termos de tratamento, trata-se de terapia anticancerígena convencional, baseada no estado da doença, consistindo normalmente em radioterapia e quimioterapia intravenosa, resultando em elevadas concentrações de fármaco tanto em células tumorais como nos tecidos saudáveis, o que gera efeitos secundários nefastos para o paciente.

Com o intuito de reduzir estes efeitos secundários, foi estudada a possibilidade de utilizar NP como DDS para o tratamento desta patologia, utilizando, por exemplo, o Paclitaxel incorporado em NP baseadas em albumina humana. As NP permitem a estabilização do fármaco e libertam no local de ação, de uma forma controlada, assegurando uma concentração uniforme no local da lesão tumoral, reduzindo as causas dos efeitos secundários e melhorando a qualidade do tratamento para o paciente (Calixto *et al.*, 2014).

## **6. PERSPETIVAS PARA NOVAS TERAPÊUTICAS ANTICANCERÍGENAS**

Como ficou explícito nos exemplos anteriores, e em muitos outros que poderiam igualmente ser mencionados, existem já algumas alternativas terapêuticas muito próximas daquilo que se pretende, ou seja, uma alternativa válida em termos de eficácia, mas com um perfil de segurança que melhor se adequa às necessidades específicas do paciente. E é isto que a nanotecnologia oferece para o futuro, isto é, a possibilidade de “desenhar” algo que cumpra os requisitos pedidos para ultrapassar as limitações das terapêuticas convencionais. Existe claramente a possibilidade real de criar um meio eficaz e seguro de administrar uma molécula (seja com um maior índice de toxicidade ou menor solubilidade ou permeabilidade ou outras limitações) e “guiar” essa mesma molécula através de membranas, barreiras ou células e tecidos, até um local alvo, onde esta é libertada de forma segura e consistente, promovendo o seu efeito farmacológico de longa duração e reduzindo os efeitos nefastos que eram inerentes à sua utilização.

## **7. CONCLUSÃO**

O objetivo desta Monografia foi explorar um pouco as terapias convencionais existentes para tratamento do cancro, fazendo um ponto de situação entre as terapêuticas utilizadas atualmente e as alternativas que estão a ser pensadas ou que já estão a surgir no mercado, pondo em perspetiva aquilo que o futuro reserva para esta área que ainda tem muito por onde crescer e inovar.

É notório que existe um grande número de alternativas propostas, no entanto existem também algumas preocupações acerca, principalmente, da biocompatibilidade que alguns materiais e engenhos criados possam levantar no futuro, existindo por um lado uma necessidade urgente de inovação rápida e, por outro, uma necessidade de validação e preocupação entre a relação benefício/risco devido às lacunas no nosso conhecimento atual acerca dos efeitos destes tratamentos inovadores a longo prazo.

Algumas das propostas que foram feitas são brilhantes, e quanto mais me aprofundava no tema, mais compreendia o brilhantismo por detrás de todos estes processos, ficando claramente impressionado com o raciocínio demonstrado em algumas situações.

Espero ter conseguido cumprir o objetivo proposto, e fica a certeza de que o futuro reserva uma nova era, em que a nanotecnologia estará cada vez mais representada nas mais diversas áreas.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Calixto G, Fonseca-Santos B, Chorilli M, Bernegossi J. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:3719-3735.
- [2] Chang HI, Yeh MK. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:49-60.
- [3] Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, El-Sayed MA. Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. *Ther. Deliv*. 2012;3(4):457-478.
- [4] Feynman R. *Engineering and Science Magazine*. California Institute of Technology. USA (1960).
- [5] Galvin, Paul; Thompson, Damien; Ryan, Katie; McCarthy, Anna; Moore, Anne; Burke, Conor; Dyson, Maya; MacCraith, Brian; Gun'ko, Yurii; Byrne, Michelle; Volkov, Yuri; Keely, Chris; Keehan, Enda; Howe, Michael; Duffy, Conor; MacLoughlin, Ronan. Nanoparticle-based drug delivery: case studies for cancer and cardiovascular applications. *Cellular & Molecular Life Sciences*;Feb2012, Vol. 69 Issue 3, p389.
- [6] Khan I., Khan M, Umar MN, Oh DH. Nanobiotechnology and its applications in Drug delivery System: a review. *IET Nanobiotechnol*. 2015;9(6):396-400.
- [7] Laquintana V., Trapani A., Denora N., Wang F., Gallo J.M., Trapani G. New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2009;6:1017–1032. doi: 10.1517/17425240903167942.
- [8] Liu Y, Tan J, Thomas A, Ou-Yang D, Muzykantov VR. The shape of things to come: importance of design in nanotechnology for drug delivery. *Ther Deliv*. 2012;3(2):181–194.
- [9] Mei L, Zhang Z, Zhao L, Huang L, Yang XL, Tang J, Feng SS. Formatted: English (UK). Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;15;65(6):880-90.
- [10] Prabhu RH, Patravale VB, Joshi MD. Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: current insights. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1001–1018.
- [11] Safari J, Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of Health Design, a review. *Journal of Saudi Chemical Review*, 2013.
- [12] Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The Present and Future of Nanotechnology in Human Healthcare. *Nanomedicine*. 2007;3(1);20-31.

- [13] Sharma A, Madhunapantula SV, Robertson GP. Toxicological considerations when creating nanoparticle-based drugs and drug delivery systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(1):47–69. doi: 10.1517/17425255.2012.637916.
- [14] Zhang G, Zeng X, Li P. Nanomaterials in cancer-therapy Drug Delivery System. *J Biomed Nanotechnol.* 2013;9(5):741-50.