

Sandra Gonçalves dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoemulsões de Aplicação no Tratamento do Cancro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Fernando Manuel de Oliveira Terra, da Dra. Liliana Afonso de Almeida e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Foto de capa por Opinión&Salud em  
<http://www.opinionysalud.com/cancer-piel-vacuna-cuba/>

Sandra Gonçalves dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoemulsões de Aplicação no Tratamento do Cancro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Fernando Manuel de Oliveira Terra, da Dra. Lílíana Afonso de Almeida e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Eu, Sandra Gonçalves dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 260582239, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “**Nanoemulsões de aplicação no tratamento do cancro**” 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, 12 de setembro de 2017.

Sandra Gonçalves dos Santos

(Sandra Gonçalves dos Santos)

# Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais e irmãos por todo o amor e carinho e por tudo o que sempre fizeram por mim, sem eles nada disto teria sido possível. Obrigada também aos meus avós e a toda a minha família por todo o apoio, ajuda e força que me deram ao longo destes cinco anos.

Um enorme obrigada às minhas melhores amigas, Ana Reis e Sara Araújo, sois pessoas muito importantes para mim e terão sempre um lugar no meu coração. Um obrigada também ao Diego por todos os conselhos e momentos divertidos.

Um especial obrigado ao Fábio, por todo o carinho, apoio e essencialmente por me fazer muito feliz.

Aos meus amigos de sempre, Ana Figueiredo, Ana Ribeiro Cardoso, Bernardo Rodrigues, Bruno Mota, Davide Silva, Hugo Mendes, Jorge Lopes e Pedro Matos por estarem sempre presentes.

Quero agradecer também a toda a equipa da Farmácia Terra, ao Dr. Fernando Terra por amavelmente me ter acolhido para estágio, à Ana Reis, ao Armindo Coutinho, ao Fábio Bastos, à Isa Aveiro, à Lucy Freitas, à Marta Alves e à Tânia Pinho, obrigada a todos pelos ensinamentos, momentos divertidos, contribuíram imenso para o meu crescimento a nível profissional e sem qualquer sombra de dúvidas não poderia ter realizado o estágio em melhor lugar.

À Dr. Liliana Almeida agradecer pela oportunidade de estágio na Labesfal - Fresenius Kabi e aos meus colegas de estágio, Daniela Almeida, Sílvia Oliveira, Tiago Branco e Vanessa Sousa, todos os momentos de diversão, riso e companheirismo. Um obrigada também a toda a restante equipa do laboratório de controlo de qualidade físico-químico pela paciência, apoio e pelos ensinamentos.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Canotilho, obrigada pelo apoio e toda a orientação e ajuda que me ofereceu na realização da minha monografia.

Quero também agradecer a qualquer outra pessoa que não mencionei, mas que de qualquer forma contribuiu para o meu percurso e desenvolvimento académico e pessoal.

*Obrigada a todos do fundo do coração!*

# Índice

Lista de Abreviaturas .....	8
Índice de Anexos .....	11
Resumo .....	12
<i>Abstract</i> .....	13
Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	14
Introdução.....	15
Análise SWOT .....	15
Forças.....	16
Localização.....	16
Horário de funcionamento.....	16
Instalações e equipamentos .....	16
Recursos humanos.....	17
Sistema informático .....	18
Informação e consulta de documentação científica.....	18
Participação ativa em todas as tarefas .....	19
Utentes fidelizados e fichas de utentes .....	22
Apoio domiciliário.....	23
Fraquezas.....	23
Insegurança .....	23
Dificuldades na comunicação.....	23
Receitas manuais.....	23
Oportunidades .....	24
Fornecedores .....	24
Grupo de compras.....	24
Prescrição por DCI.....	25
Pluralidade de produtos.....	25
Farmácias portuguesas e cartão saúde .....	25
Formações complementares.....	26
Ameaças.....	26
Preparação de manipulados .....	26
Esgotados e produtos rateados .....	26
Erros de <i>stock</i> .....	27
Alterações constantes das compartições dos medicamentos.....	27
Crise económica e fraco poder de compra .....	27
Venda de MNSRM fora das farmácias.....	28
Casos Práticos.....	29
Caso Prático 1.....	29
Caso Prático 2.....	30

Conclusão.....	31
Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica .....	32
Introdução.....	33
História e localização.....	34
Principais mercados.....	34
Análise SWOT .....	35
Forças.....	35
Horário e apoio logístico.....	35
Recursos humanos.....	35
Circuito e manuseamento de amostras .....	36
Instalações e equipamentos .....	36
Ensaio e metodologias.....	37
Autonomia .....	37
Interesse pela indústria farmacêutica e percurso académico .....	37
Fraquezas.....	38
Período de estágio .....	38
Oportunidades.....	38
Contato com os antibióticos: penicilinas e cefalosporinas .....	38
Contato com outros setores.....	39
Funções do farmacêutico.....	39
Estágios curriculares ao longo do curso .....	39
Ameaças.....	40
Desconto de horas para possibilitar o estágio .....	40
Estágio não obrigatório.....	40
Especificidade do estágio .....	40
Conclusão.....	41
Parte III – Monografia em nanoemulsões de aplicação no tratamento do cancro.....	42
Introdução.....	43
Nanotecnologia, sua origem e evolução .....	44
Nanopartículas .....	45
Nanopartículas inorgânicas.....	45
Nanopartículas metálicas .....	45
Nanopartículas de sílica mesoporosa .....	46
Nanopartículas poliméricas .....	46
Nanoesferas.....	46
Nanocápsulas.....	47
Micelas poliméricas .....	47
Lipossomas.....	47
Dendrímeros .....	48

Nanotubos de carbono.....	48
Nanocristais.....	48
Hidrogéis.....	49
Nanoemulsões.....	50
Definição e tipos de nanoemulsões.....	50
Vantagens.....	50
Desvantagens.....	51
Composição.....	51
Óleo.....	51
Surfactante.....	52
Co-surfactante.....	53
Métodos de produção.....	53
Métodos de produção de alta energia.....	53
Métodos de produção de baixa energia.....	54
Principais vias de administração.....	55
Via oral.....	55
Via tópica.....	55
Via parentérica.....	55
Via nasal.....	56
Via ocular.....	56
Via pulmonar.....	56
Desafios e oportunidades atuais na terapia do cancro.....	57
Nanoemulsões na terapia do cancro.....	58
Passive targeting.....	59
Tamanho de partícula.....	59
Características da superfície da partícula.....	59
Carga da partícula.....	60
Active targeting.....	60
Formulações.....	61
Nanoemulsões conjugadas com anticorpos monoclonais.....	61
Nanoemulsões conjugadas com aptâmeros.....	63
Nanoemulsões conjugadas com ácido fólico.....	64
Nanoemulsões conjugadas com oligonucleótidos.....	64
Conclusão.....	66
Referências Bibliográficas.....	67
Anexos.....	74

## Lista de Abreviaturas

AH- Alliance Healthcare

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AMB8LK- *Anti-Human Ferritin Therapeutic Antibody*

ANF- Associação Nacional de Farmácias

A/O- Água em óleo

A/O/A- Água em óleo em água

APM- *Additional Primary Malignancies*

CAFs- *Cancer Associated Fibroblasts*

CEDIME- Centro de Informação sobre Medicamentos

CEFAR- Centro de Estudos e Avaliação em Saúde

CETMED- Centro Tecnológico do Medicamento

CIM- Centro de Informação do Medicamento

DC- *Dendritic Cells*

DCI- Denominação Comum Internacional

DDS- *Drug Delivery Systems*

DNA- *Deoxyribonucleic Acid*

EGFR- *Epidermal Growth Factor Receptor*

EIP- *Emulsion Inversion Point*

EL- *Effector Lymphocytes*

EPR- *Enhanced Permeability and Retention effect*

F- Fibroblastos

FC- Farmácia Comunitária

FOFA- Forças, Oportunidades, Fraquezas, Ameaças

FR- *Folate Receptor*

FT- Farmácia Terra

GRAS- *Generally Recognized as Safe*

HER2- *Human Epidermal Growth factor receptor-2*

HER3- *Human Epidermal Growth factor receptor-3*

HIF1A- *Hypoxia-inducible Factor 1-alpha*  
HLB- *Hydrophilic-Lipophilic Balance*  
HTN- *Hydrogel-thickened Nanoemulsion*  
IF- Indústria Farmacêutica  
Ig- Imunoglobulinas  
INFARMED- Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento  
LCQ- Laboratório de Controlo de Qualidade  
LEF- Laboratório de Estudos Farmacêuticos  
LNH- Linfoma não-Hodgkin  
MDR- *Multidrug Resistance*  
ME- Macroemulsão  
MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica  
NDDS- *Nanoscaled Drug Delivery System*  
NE- Nanoemulsões  
NK- *Natural Killer*  
O/A- Óleo em água  
O/A/O- Óleo em água em óleo  
OIPM- Observatório de Interações Planta-Medicamento  
PDGF- *Platelet-derived Growth Factor*  
PEC- *Polyelectrolyte Complex*  
PEG- Polietilenoglicol  
PGE<sub>2</sub>- *Prostaglandin E<sub>2</sub>*  
PIC- Preço Inscrito na Cartonagem  
PIK75- *Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor*  
PIT- *Phase Inversion Temperature*  
PLA- *Polylactic Acid*  
PLGA- *Polylactic-co-glycolic Acid*  
PVF- Preço de Venda à Farmácia  
RNA- *Ribonucleic Acid*

ROS- *Reactive Oxygen Species*

SEDDS- *Self-emulsifying Drug Delivery Systems*

SELEX- *Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment*

siRNA- *small interfering RNA*

SRE- *Sistema reticuloendotelial*

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TA- *Tumor-derived Antigens*

TAMs- *Tumor-associated Macrophages*

TGI- *Trato Gastrointestinal*

TKI- *Tyrosine-kinase Inhibitors*

TME- *Tumor Microenvironment*

T<sub>reg</sub>- *Regulatory T cells*

TU- *Tumor*

V- *Vasos sanguíneos*

VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor*

# Índice de Anexos

Anexo 1: Análise SWOT do estágio curricular em FC.....	74
Anexo 2: Exemplo de uma fatura diária da Plural .....	75
Anexo 3: Exemplo de uma nota de encomenda.....	76
Anexo 4: Gestão de devoluções no Sifarma2000®.....	77
Anexo 5: Lista de controlo de prazos de validades no Sifarma2000® .....	77
Anexo 6: Exemplo de um produto no grupo de compras .....	78
Anexo 7: Análise SWOT do estágio curricular em IF.....	79
Anexo 8: Tipos de nanopartículas .....	80
Anexo 9: Tipos de nanoemulsões.....	80
Anexo 10: Problemas de estabilidade associados às nanoemulsões .....	81
Anexo 11: Esquema resumo dos métodos de produção de nanoemulsões .....	81
Anexo 12: Homogeneizador de alta-pressão.....	82
Anexo 13: Tumor microenvironment e interações dos vários tipos de células.....	82
Anexo 14: Passive targeting recorrendo ao EPR effect .....	83
Anexo 15: Active targeting.....	83
Anexo 16: Produção de anticorpos monoclonais .....	84

## Resumo

Serão apresentadas duas análises SWOT: do estágio em farmácia comunitária na Farmácia Terra e do estágio em indústria farmacêutica, na Labesfal-Fresenius Kabi. A análise SWOT consiste em avaliar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças individualmente e no seu aspecto como um todo. Esta análise é feita em duas vertentes: interna e externa. Internamente analisam-se as forças e fraquezas e externamente têm-se em conta as oportunidades e as ameaças. De seguida será desenvolvido o seguinte tema: nanoemulsões de aplicação no tratamento do cancro. O cancro é uma doença sistémica onde células normais e saudáveis sofrem um processo de mutação maligna e ocorre a acumulação de mudanças genéticas e epigenéticas que levam à evasão do sistema imunitário. A área de tratamento do cancro apresenta alguns desafios e a nanotecnologia revolucionou-a com o uso das nanopartículas no transporte de fármacos, as quais podem ser divididas em inorgânicas e poliméricas. As nanoemulsões, um tipo de nanopartículas poliméricas, podem ser usadas no diagnóstico, imagem e terapia do cancro, devido às suas particularidades únicas como a capacidade de solubilizar fármacos pouco solúveis em meio aquoso e serem biocompatíveis e estáveis *in vitro* e *in vivo*. Possuem a habilidade de se depositarem em áreas com deficiente vascularização, de que são exemplo os tumores, através do *enhanced permeability and retention effect* ou *passive targeting*. De forma a ultrapassar as limitações do *passive targeting* surge o *active targeting* que consiste em adicionar à nanoemulsão um ligando com afinidade para um recetor na superfície da célula-alvo e desta forma levar à acumulação da nanoemulsão neste local. Existem atualmente quatro tipos de conjugados que podem ser associados com as nanoemulsões: anticorpos monoclonais, aptâmeros, ácido fólico e oligonucleótidos os quais demonstram ser opções promissoras e ferramentas úteis no tratamento do cancro. As nanoemulsões são sistemas de distribuição de fármacos atrativos e versáteis e devem continuar a ser alvo de estudos intensos, de modo a desenvolver ainda mais esta área da terapêutica, para que se aumente a taxa de cura e a melhoria da esperança de vida dos doentes com cancro.

**Palavras-chave:** nanoemulsões, cancro, nanopartículas, nanotecnologia, nanomedicina.

## Abstract

Two different SWOT analyses will be presented: from the internship in community pharmacy at Farmácia Terra and from the pharmaceutical industry internship at Labesfal-Fresenius Kabi. The SWOT analysis consists of evaluating the strengths, weaknesses, opportunities and threats one by one and as a whole. It takes in to account two points of view: internal and external. Internally, strengths and weaknesses are analyzed, and opportunities and threats are considered externally. The following theme will also be developed: application of nanoemulsions in the treatment of cancer. Cancer is a systemic disease where normal and healthy cells undergo a process of malignant mutation and the accumulation of genetic and epigenetic changes leads to the evasion of the immune system. The area of cancer treatment presents challenges and nanotechnology has revolutionized it with the use of nanoparticles in the transport of drugs, which can be divided into inorganic and polymeric. Nanoemulsions, a type of polymeric nanoparticles, can be used in the diagnosis, imaging and therapy of cancer because of their unique characteristics such as the ability to solubilize poorly soluble drugs in aqueous medium and biocompatibility and stability in vitro and in vivo. They can deposit in areas with poor vascularity, such as tumors, through enhanced permeability and retention effect or passive targeting. To overcome the limitations of passive targeting, active targeting arises by adding to the nanoemulsions an affinity ligand for a receptor on the surface of the target cell thus leading to accumulation of the nanoemulsion at this site. There are currently four types of conjugates that can be associated with nanoemulsions: monoclonal antibodies, aptamers, folic acid and oligonucleotides, all proved to be promising options and tools very useful in the treatment of cancer. Nanoemulsions are attractive and versatile drug delivery systems and should continue to be intensively studied to develop this area of treatment to increase the cure rate and improve the life expectancy of patients with cancer.

**Keywords:** nanoemulsions, cancer, nanoparticles, nanotechnology, nanomedicine.

Parte I

# Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Terra, Sever do Vouga

## **Introdução**

Com o culminar de cinco anos de aprendizagem surge o estágio curricular integrado no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Considero que foi uma experiência que me permitiu crescer quer a nível profissional, em termos de aprendizagem, aplicação e desenvolvimento de conhecimentos, quer também a nível pessoal.

De acordo com o artigo 9º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “O farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde”. O farmacêutico é, portanto, um especialista do medicamento e constitui o elo de ligação entre a saúde e o utente.

O presente relatório tomará a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) onde vou enunciar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças do estágio realizado na Farmácia Terra (FT), em Sever do Vouga, de janeiro a abril de 2017 sob orientação do Dr. Fernando Terra, proprietário e diretor técnico e com a incansável ajuda de toda a excelente equipa. É também parte integrante deste relatório a exposição e análise de alguns casos práticos com os quais fui confrontada durante este período de estágio.

## **Análise SWOT**

A análise SWOT ou análise FOFA, em português, consiste em avaliar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças individualmente e no seu aspeto como um todo. Esta análise é feita em duas vertentes: interna e externa. Internamente analisam-se as forças e fraquezas e externamente têm-se em conta as oportunidades e as ameaças.

Em anexo encontra-se a tabela resumo da análise SWOT do estágio curricular em Farmácia Comunitária (FC) (Anexo I).

## **Forças**

### **Localização**

A FT localiza-se no edifício Habivouga 2, na Rua Comendador Augusto Pereira, perto do centro da vila de Sever do Vouga no distrito de Aveiro. Os serviços abrangidos pela FT compreendem para além das várias unidades de saúde das freguesias do concelho, clínicas e consultórios privados, o centro de saúde de Sever do Vouga que apesar de não ser um serviço de atendimento permanente, presta serviço de consultas abertas durante a semana das 20h às 23h e aos fins-de-semana das 8h às 20h.

A localização é um ponto forte do meu estágio pois é próxima da casa dos meus pais e com a subjacente comodidade associada a tal, para além disso a sua localização privilegiada resulta em muito movimento e numa grande heterogeneidade social, o que me ajudou imenso na minha aprendizagem e adaptação ao mercado de trabalho.

### **Horário de funcionamento**

De forma a oferecer um alargado serviço de saúde, o horário de funcionamento é contínuo das 8h às 20h de segunda-feira a sábado. Na semana de serviço, que decorre a cada 8 dias, o horário de funcionamento estende-se até às 23h e após as 23h o serviço é prestado por chamada noturna.

O horário de funcionamento é um aspeto positivo do meu estágio pois permitiu-me possuir flexibilidade de horários. Durante o meu estágio realizei vários horários por exemplo das 9h às 18h com uma hora de almoço das 13h às 14h e das 9h às 19h com duas horas de almoço das 13h às 15h.

### **Instalações e equipamentos**

A FT está dividida em várias secções, funcionalmente distintas, entre elas, a zona de atendimento ao público, a zona de atendimento personalizado, a zona de receção de encomendas, a zona de armazenamento, o gabinete do diretor-técnico, a sala de descanso, a divisão do computador central, instalações sanitárias, cacifos para utilização do *staff* e laboratório.

A zona de atendimento ao público é o primeiro contato do utente com o interior da farmácia e é por isso de elevada importância, esta apresenta quatro balcões de atendimento, vários lineares organizados de E01 a E29, várias gôndolas e à entrada uma máquina própria para medição do peso, altura, IMC, tensão arterial e índice de gordura.

A zona de atendimento personalizado divide-se em duas secções: uma sala onde se realizam a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (tensão arterial, glicémia, colesterol total e triglicerídeos) e administração de injeções subcutâneas e intramusculares; e uma outra sala reservada para a conferência de receituário e onde se realizam as sessões de aconselhamento da Dieta EasySlim<sup>®</sup>, osteopatia, podologia e nutrição.

A zona de receção de encomendas, o chamado *back office*, encontra-se anexado à zona de atendimento ao público, dispõe de um computador no qual se realizam e rececionam as encomendas, várias prateleiras de arrumação onde se encontram catálogos, documentação científica e onde são arquivados documentos de que são exemplo as faturas e os registos de benzodiazepinas e psicotrópicos, uma fotocopiadora, vários telefones e todo o material de escritório necessário e imprescindível no dia-a-dia da farmácia.

A zona de armazenamento subdivide-se em dois setores: adjacente à zona de receção de encomendas encontram-se diversos gavetões com todas as especialidades farmacêuticas ordenadas alfabeticamente e por tipo de forma farmacêutica; na zona mais interna encontram-se vários deslizantes onde são armazenados as soluções e suspensões de uso interno, ampolas de uso interno, soluções, suspensões e emulsões e pós de uso externo, produtos de uso veterinário e quaisquer excedentes de produtos.

A FT encontra-se muito bem organizada e equipada desde serviços a instalações e equipamentos, considero um aspeto positivo do meu estágio pois posso dizer que tive aqui durante o meu estágio todas as ferramentas essenciais para a minha aprendizagem e para o meu desenvolvimento como profissional de saúde.

### **Recursos humanos**

No decurso do meu estágio tive a oportunidade de trabalhar com uma equipa multidisciplinar, jovem, dinâmica, pró-ativa, composta por ótimos profissionais que me ajudaram imenso no desenvolvimento das minhas capacidades e me acolheram de forma extraordinária. A equipa da FT é constituída por:

Dr. Fernando Manuel Oliveira Terra, Farmacêutico, proprietário e diretor técnico

Dr.<sup>a</sup> Ana Luísa Gonçalves e Reis, Farmacêutica

Dr. Fábio da Silva Tavares Bastos, Farmacêutico

Dr.<sup>a</sup> Isa Fabíola Pacheco Aveiro, Farmacêutica

Dr.<sup>a</sup> Lucy Regina de Freitas, Farmacêutica

Dr.<sup>a</sup> Marta Verónica Alves Ferreira, Farmacêutica

Dr. Armindo Fernandes Coutinho, Técnico de farmácia e responsável pelo apoio domiciliário

Dr.<sup>a</sup> Tânia Luzia Martins Pinho, Técnica de farmácia

Obrigada a toda a excelente equipa que desde o primeiro dia foram incansáveis comigo, sei hoje com toda a certeza que não poderia ter escolhido melhor local de estágio.

### **Sistema informático**

O sistema informático utilizado no decorrer do meu estágio foi o Sifarma2000<sup>®</sup> cujas principais aplicações são o atendimento ao público, a gestão de encomendas e sua receção, a gestão de lotes por faturar e a gestão de utentes e produtos.

Refiro o sistema informático como uma força do meu estágio pois desde cedo me familiarizei com esta ferramenta e considero-a como uma ferramenta imprescindível no dia-a-dia da farmácia e na sua gestão autossustentada.

### **Informação e consulta de documentação científica**

Foram diversas as fontes de informação utilizadas durante o meu estágio, entre elas a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, o *Simposium* Terapêutico, Mapa Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico e o Prontuário Terapêutico. Na prestação de serviços, contudo, existem mais fontes de informação que podem ser consultadas: a informação científica do Sifarma2000<sup>®</sup> é um exemplo, existindo ainda valiosas ferramentas *online* como o Prontuário Terapêutico *on-line*, o sítio do Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) e o sítio da Associação Nacional de Farmácias (ANF).

Estão também disponíveis vários centros de informação que são papel fundamental no quotidiano do farmacêutico comunitário tais como o Centro de Informação sobre Medicamentos da ANF (CEDIME), o Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos

Farmacêuticos (CIM), o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), o Centro Tecnológico do Medicamento (CETMED) e o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

### **Participação ativa em todas as tarefas**

Durante o meu estágio participei ativamente em todas as tarefas inerentes ao bom funcionamento da farmácia, desde atendimento do utente, aprovisionamento e gestão de *stocks*, realização, receção e verificação de encomendas, gestão de devoluções, gestão de reclamações, controlo de prazos de validade, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e preparação de preparações extemporâneas, entre outras atividades relacionadas com o dia-a-dia da farmácia.

#### ♦ Aprovisionamento e gestão de *stocks*

O aprovisionamento e a gestão de *stocks* são feitos com base em diversos fatores tais como a população-alvo, os hábitos de prescrição dos médicos, a época do ano (por exemplo antigripais no inverno, solares no verão) e o período do mês, ou seja, tendo em conta a média mensal de vendas de determinado produto e a altura do mês em que nos situamos. Avalia-se também os produtos publicitados na televisão, revistas e rádio e tem-se em conta a capacidade de armazenamento da farmácia assim como a satisfação dos utentes quando não temos determinado produto.

O *stock* mínimo e máximo de cada produto possui um papel preponderante na gestão de *stocks* uma vez que sugere determinada quantidade aquando da realização da encomenda sempre que os níveis se encontrarem abaixo desse limiar. É um instrumento indispensável no dia-a-dia da farmácia, durante o meu estágio tive a possibilidade de realizar o envio de algumas encomendas e é sem dúvida um *key element* aquando da execução da encomenda e na gestão das quantidades a encomendar.

#### ♦ Realização de encomendas

A realização de encomendas é feita diariamente e pontualmente. As encomendas diárias são geradas automaticamente pelo Sifarma2000<sup>®</sup> com base no *stock* mínimo e máximo de cada produto. Todos os produtos encontram-se parametrizados para determinado fornecedor e os que não estão parametrizados para nenhum em específico, vai caber ao operador que realizar a encomenda selecionar o fornecedor apropriado, quer seja o que nos possibilita um preço mais baixo ou tendo em consideração a rota e os horários de entrega. É igualmente

responsabilidade da pessoa que realiza a encomenda ter atenção a vários aspetos tais como o número de embalagens a enviar e a existência ou não de bonificações.

A realização de encomendas pontuais acontece quando não temos determinado produto para satisfazer um utente, regista-se no livro das faltas os produtos pendentes e estes podem ser encomendados por diversas vias: por encomenda instantânea para a Plural e Alliance Healthcare (AH) diretamente no Sifarma2000<sup>®</sup>, pelo gadget da OCP Portugal que possibilita saber se determinado produto está disponível e permite-nos encomendar diretamente no mesmo, via contato telefónico ou então simplesmente escrever no livro das faltas para mais tarde ser adicionada na encomenda diária. Por vezes a encomenda a determinados laboratórios é feita por *e-mail* ou resulta da visita dos delegados à farmácia.

- ♦ Receção e verificação de encomendas

No que diz respeito à receção e verificação de encomendas o procedimento de receção de encomendas difere consoante se trata de uma encomenda diária a um dos fornecedores ou de uma encomenda pontual a um laboratório embora ambas se rececionem usando o Sifarma2000<sup>®</sup>. Esta é uma das tarefas mais vezes realizada no dia-a-dia de uma farmácia, requer um operador entrosado com o sistema informático e é necessário ter em conta vários pontos.

Numa encomenda diária a sua receção inicia-se ao identificar o fornecedor da encomenda, o n<sup>o</sup> de fatura, o valor total da fatura e o número de embalagens (Anexo 2). Durante a receção dos produtos recebidos há várias coisas a ter em atenção, primeiramente devemos ter o cuidado de rececionar os produtos de frio para serem armazenados o mais rápido possível, observar o Preço Inscrito na Cartonagem (PIC) das embalagens se aplicável, datas de validade, adicionar códigos alternativos se necessário e ter atenção ao *stock* pois se este se encontrar negativo indica que foi encomendado especificamente para algum utente e deve ser colocado de parte.

Após o término da receção dos produtos, é introduzido no sistema o Preço de Venda à Farmácia (PVF), calcula-se as margens de venda dos produtos sem PIC inscrito na cartonagem e é verificado se as unidades enviadas estão conformes com as unidades faturadas e se o valor de faturação está também de acordo. Na FT e como os nossos 2 principais fornecedores são a Plural e a OCP, nas encomendas diárias da OCP as faltas são transferidas para a Plural e vice-versa. Finalmente arquiva-se a fatura original na pasta das faturas diárias. E segue-se a impressão de códigos de barras dos produtos parametrizados

com etiqueta na entrada no Sifarma2000® e o correto armazenamento dos produtos respeitando sempre a regra do *first in first out*.

Numa encomenda pontual a um laboratório ou outro fornecedor é tido em conta a nota de encomenda (Anexo 3) para desta forma averiguarmos se tudo veio conforme encomendado. Na FT geralmente cria-se uma encomenda manual com a nota de encomenda e a partir daí realiza-se a receção da encomenda. O procedimento a partir deste ponto é igual ao das encomendas diárias.

- ♦ Gestão de reclamações

No decorrer da receção de encomendas são por vezes detetados erros de aviamento ou de faturação os quais devem ser devidamente reclamados recorrendo aos canais de comunicação disponíveis. Por exemplo a Plural possui um *e-mail* e um número de telefone específico para efetuar reclamações. Normalmente e dependendo da situação é explicado o sucedido e é pedido a sua regularização o mais rápido possível quer por envio do produto em falta, por nota de crédito ou por envio da fatura em falta.

- ♦ Gestão de devoluções

Todos os produtos cuja validade expire nos dois meses subsequentes, produtos que tenham sido entregues numa encomenda apresentando danos nas embalagens primárias e/ou secundárias, produtos recebidos ou pedidos por engano são possíveis de ser devolvidos aos fornecedores. Particularmente leites e papas têm de ser devolvidos com 3 meses de antecedência e as tiras de medição da glicémia e produtos de veterinária com 6 meses.

A gestão de devoluções é feita no Sifarma2000® nesta janela (Anexo 4) devemos colocar o fornecedor, os produtos a ser devolvidos e o respetivo motivo de devolução. São impressas três vias da devolução, duas são enviadas juntamente com os produtos e a terceira deverá ser assinada pelo transportador e arquivada na farmácia. Cada uma das três cópias necessita de ser devidamente assinada e carimbada.

- ♦ Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é de extrema relevância na garantia de um serviço de qualidade e no bem-estar público. Mensalmente é efetuado um controlo de validade dos produtos em *stock*, fazendo um levantamento dos produtos, pelo sistema informático, cujo prazo de validade termine 6 meses após o mês atual. (Anexo 5). Na FT este levantamento realiza-se com 6 meses de antecedência de forma a haver possibilidade de escoar os

produtos, os que possuírem validade inferior a 2 meses são retirados das gavetas e expositores e colocados de parte para serem realizadas as devidas devoluções aos fornecedores.

- ♦ Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Durante o meu estágio realizei várias medições de parâmetros quer bioquímicos tais como colesterol total, triglicéridos e glicémia quer fisiológicos como é o caso da pressão arterial. A meu entender este tipo de serviços são uma mais-valia para a farmácia, ajudam e fidelizam utentes e onde o nosso aconselhamento é crucial.

- ♦ Preparação de preparações extemporâneas

Tive também a possibilidade de preparar inúmeras preparações extemporâneas de que são exemplo, os antibióticos, assim como verificar a dose prescrita pelo médico de forma a evitar erros de dosagem.

Durante todo o meu estágio realizei todas as tarefas inerentes e relacionadas ao farmacêutico de oficina, tendo isto em atenção é um aspeto bastante forte do meu estágio pois permitiu-me aprender imenso, perceber a dinâmica de funcionamento da farmácia e desde muito cedo toda a equipa me orientou e me apoiou a efetuar todas estas tarefas com êxito.

### **Utentes fidelizados e fichas de utentes**

A FT possui muitos utentes com ficha no Sifarma2000®, foi um aspeto muito positivo do meu estágio pois permitia-nos ter acesso a uma panóplia de informações acerca do utente como por exemplo dados biográficos e planos de participação.

Uma das grandes utilidades da ficha de utente é a secção de devoluções onde pode ser consultado o registo de produtos comprados na FT, esta ferramenta é essencial no atendimento, ao definir qual o laboratório habitual de determinado medicamento uma vez que era muito comum os utentes pedirem a “caixa” igual ou ao definir determinado produto, que o utente levou a algum tempo atrás, mas para o qual não se lembra do nome nem de nenhuma informação relevante.

## **Apoio domiciliário**

A FT presta apoio domiciliário, estando esta farmácia situada numa vila torna-se muito importante a chegada de medicamentos a pessoas que se encontram mais afastadas do centro, por exemplo em aldeias. Maioritariamente são pessoas que não possuem possibilidades de transporte quer por motivos económicos ou porque são pessoas idosas que não têm muita mobilidade nem hipóteses de se deslocar à vila sempre que necessitam.

Considero que este seja um aspeto positivo do meu estágio pois torna-se cada vez mais relevante este tipo de serviços, é uma grande forma de ajudar a população e o utente.

## **Fraquezas**

### **Insegurança**

Como estagiária senti algumas vezes falta de confiança na tomada de decisões relativas a algum diagnóstico ou na escolha do tratamento mais adequado, mas pude sempre contar com a ajuda de toda a equipa que esteve sempre pronta a ajudar-me e a esclarecer-me quaisquer dúvidas que poderiam surgir. O medo de errar esteve algumas vezes presente, algo que com a prática e com a conquista de confiança foi sendo superado.

### **Dificuldades na comunicação**

Por várias vezes tive dificuldades em interagir e explicar determinados assuntos ou situações a alguns utentes, e por vezes o “rótulo” de estagiária foi um entrave, pois alguns utentes, talvez por sentirem-se desconfiados ou inseguros, preferiam ser atendidos por outros colegas.

Inicialmente tinha também algum receio em estabelecer contato telefónico com médicos ou fornecedores por receio de errar, algo que consegui ultrapassar com o tempo.

### **Receitas manuais**

Outro dos meus pontos fracos durante o estágio foi sem dúvida as receitas manuais, hoje em dia com as receitas eletrónicas é tudo muito mais simplificado, por isso no processamento das receitas manuais tive algumas hesitações, principalmente a nível da interpretação da caligrafia do médico e do organismo e subsistemas de participação

associados. Este tipo de receitas requer atenção redobrada uma vez que há vários aspetos a ter em conta como: a validade da prescrição, o organismo, subsistemas de comparticipação e respetivo número de beneficiário, a exceção legal, a assinatura e vinheta do médico prescriptor e as quantidades que não podem exceder as duas por medicamento e quatro no total.

## **Oportunidades**

### **Fornecedores**

Os principais fornecedores da FT são a Plural e a OCP aos quais são feitas as encomendas diárias. Recorre-se unicamente à AH em último recurso quando determinado produto não está disponível na Plural ou na OCP.

Determinados produtos são comprados diretamente aos laboratórios, por exemplo GlaxoSmithKline, Bayer, Pierre Fabre, Laboratórios Expanscience e Artsana. Estas aquisições diretas permitem obter melhores condições de compra como descontos comerciais e a empatia com o delegado é também muito importante neste processo.

Outros fornecedores com os quais tive a oportunidade de contactar foram a Ortostar que comercializa material ortopédico, a Siloal que fornece medicamentos e produtos para uso veterinário e a Farmácia Homeopática de Coimbra.

Concluindo, foi uma oportunidade do meu estágio, pois a variedade de fornecedores que abastece a FT permite que consigamos responder às necessidades dos nossos utentes e todos os fornecedores estiveram sempre disponíveis para auxiliar e esclarecer quaisquer dúvidas existentes.

### **Grupo de compras**

A FT está inserida num grupo de compras, o grupo Unica, permitindo aquisições que oferecem maior rentabilidade e melhores margens de venda à farmácia. Os produtos que pertencem ao grupo estão assinalados a cor azul no Sifarma2000® (Anexo 6) e é sempre preferível a sua encomenda ao grupo de forma a termos maiores descontos e condições comerciais mais favoráveis aquando da compra.

Considero que foi uma oportunidade do meu estágio pois permitiu-me perceber a dinâmica e a gestão deste tipo de grupo de compras e o seu impacto no dia-a-dia da farmácia.

### **Prescrição por DCI**

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) foi uma oportunidade do meu estágio na medida em que permite ao utente escolher o medicamento que lhe mais interessa quer a nível económico quer a nível terapêutico, sendo também uma oportunidade para o farmacêutico rentabilizar a farmácia ao vender o produto que lhe gera mais lucro, de certa forma não estando circunscrito a um genérico ou marca, possibilitando a opção de escolha por ambas as partes.

### **Pluralidade de produtos**

A FT está muito bem equipada a todos os níveis, a variedade de produtos não éticos é imensa, desde medicamentos e produtos de uso veterinário, produtos fitoterapêuticos, produtos dietéticos e para alimentação especial, produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, dispositivos médicos, puericultura, higiene oral, entre muitos outros.

Esta diversidade de produtos permitiu-me desenvolver as minhas capacidades a vários níveis de atuação e foi uma mais-valia na minha evolução profissional.

### **Farmácias portuguesas e cartão sauda**

A FT pertence ao programa das farmácias portuguesas o qual têm associado o cartão sauda que permite a acumulação de pontos na compra de produtos ou serviços de saúde e bem-estar na relação de 1€ = 1 ponto. Posteriormente os pontos podem ser trocados por serviços farmacêuticos e produtos de saúde e bem-estar ou rebatidos sob forma de vale de desconto.

Este programa fideliza clientes e considero como oportunidade do meu estágio pois permitiu-me desenvolver competências e familiarizar-me com o sistema de rebate de pontos, com a criação de cartões sauda e eventuais alterações de dados e entre outros aspetos relacionados.

## **Formações complementares**

Durante o decurso do estágio tive diversas oportunidades de participar em diversas formações presenciais de vários laboratórios tais como da Pierre Fabre, ISDIN, Laboratórios Expanscience e Galderma. Estão também disponíveis diversas formações em vários sítios *online* de que são exemplo a Cosmética Activa da L'Oréal, o Emforma com Angelini e o Meet & Learn da Farmoz que foram cruciais e parte integrante da minha formação e desenvolvimento profissional.

Desta forma tornou-se um aspeto muito importante no meu estágio e foi sem dúvida uma oportunidade excelente proporcionada pela FT.

## **Ameaças**

### **Preparação de manipulados**

Segundo o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) os medicamentos manipulados podem ser classificados em dois tipos: “Fórmulas Magistrais quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina ou Preparados Oficiais quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário”.

Durante o dia-a-dia na farmácia surgiram alguns pedidos, embora raros, de manipulados, como por exemplo o manipulado de vaselina salicilada a várias concentrações e a solução alcoólica de ácido bórico. Uma vez que a FT recebe poucos pedidos de manipulados não se justifica a sua preparação *in situ*, desta forma os pedidos de manipulados que recebíamos eram pedidos a uma farmácia externa, à Farmácia Serpa Pinto no Porto que depois nos fazia chegar o manipulado por via de um dos nossos fornecedores, a AH.

Considero ser uma ameaça do meu estágio pois não tive tanto contato com a componente prática da preparação de manipulados, contudo acompanhei de perto todo o processo precedente e posteriormente.

### **Esgotados e produtos rateados**

Uma das ameaças do meu estágio foi a escassez ou mesmo a impossibilidade de encomendar determinado produto porque este se encontrava esgotado ou mesmo descontinuado. É uma

ameaça no sentido em que leva à insatisfação do utente pois este está inabilitado de prosseguir com a sua habitual terapêutica.

Há várias formas de atuar nestes casos: pode-se sugerir a troca por outro equivalente, ou seja, do mesmo grupo homogéneo, mas quando isto não for possível ou o produto esgotado em questão não possuir equivalente o utente deve recorrer ao médico para este recomendar uma alternativa ou se o utente assim o desejar é procedimento recorrente registar o nome e o contato do utente de forma a este ser avisado quando eventualmente recebermos o produto.

### **Erros de stock**

Os erros de *stock* definem-se como sendo discrepâncias entre o *stock* indicado no Sifarma2000® e o *stock* real na gaveta ou na prateleira.

Estes erros tornam o atendimento limitado pois desperdiça-se tempo útil à procura de um produto inexistente. Existe na FT uma folha de registo das diferenças de *stock*, posteriormente essas diferenças são corrigidas no sistema informático.

### **Alterações constantes das participações dos medicamentos**

Todos os meses ocorrem alterações das participações dos medicamentos, isto afeta o atendimento e considero ser uma ameaça pois a credibilidade do farmacêutico é posta em causa por parte de alguns utentes.

Um dos exemplos foi a entrada no mercado do genérico do Olsar®, com a chegada do genérico o valor participado pelo estado baixou, logo o preço do Olsar® aumentou radicalmente, o que provocou por vezes desconfianças e muitas dúvidas por parte dos utentes.

### **Crise económica e fraco poder de compra**

A crise económica que se vive afeta diretamente o setor de saúde e tem impacto na gestão da farmácia, alterações legislativas que têm sido aprovadas de que é exemplo a venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fora das farmácias e a hipótese de ser passível fazer descontos em medicamentos possibilitaram um aumento da

competitividade e uma diminuição da rentabilidade da farmácia com consequente diminuição das margens de comercialização e dos lucros obtidos, com isto muitas farmácias foram obrigadas a fechar portas.

No meu ponto de vista a crise económica trata-se de uma ameaça do meu estágio pois afeta diretamente o farmacêutico e o seu modo de atuação, por exemplo, utentes com baixas possibilidades económicas estão muito condicionados e por vezes os médicos prescrevem terapêuticas dispendiosas para as quais não possuem possibilidades económicas para as adquirir.

### **Venda de MNSRM fora das farmácias**

A venda de MNSRM fora das farmácias é uma ameaça direta ao farmacêutico de oficina, agente de saúde pública com formação indicada para a indicação e aconselhamento correto e seguro destes medicamentos. Nestas superfícies as compras são feitas em *bulk* o que possibilita a oferta de preços aliantes e atrativos ao utente, mas estes MNSRM são passíveis de causar efeitos adversos e possuem contraindicações, o seu aconselhamento deve ser feito de forma consciente e com base sustentada, e só o farmacêutico possui formação adequada para o efeito.

## Casos Práticos

### Caso Prático I

Senhora de 40 anos recorre à farmácia e refere que não consegue ir à casa de banho há 5 dias, menciona fezes duras e dor na tentativa de evacuar. Refere também que sofre normalmente de prisão de ventre.

Comecei por perguntar se estaria a tomar alguma medicação que poderia estar a causar obstipação como efeito secundário, como é o caso dos antidepressivos por exemplo. A resposta foi negativa. Avaliei igualmente se a senhora possuía algum problema de saúde e se tomava alguma medicação crónica que poderia interferir com a medicação que iria aconselhar.

Para a situação aguda e de forma a senhora ter alívio imediato, recomendei um clister de Microlax<sup>®</sup> que possui como substâncias ativas o citrato de sódio e o laurilsulfoacetato de sódio. O seu modo de ação consiste num fenómeno físico-químico em que há libertação da água existente e consequente liquefação das fezes.

O modo de administração consiste em quebrar o selo do clister, comprimir a bisnaga e introduzi-la no reto, de seguida comprimir completamente a bisnaga e por fim removê-la, mantendo-a sempre comprimida. O efeito ocorre dentro de 5 a 20 minutos e podem ser usados 1 tubo por dia e na obstipação marcada podem ser utilizados 2.

Para um tratamento da obstipação a longo prazo, aconselhei o Dulcosoft<sup>®</sup> solução oral, esta solução possui como componente ativo o Macrogol 4000, substância osmótica que retém a água no cólon, vai levar ao amolecimento das fezes secas e duras e ajudar na evacuação e no alívio da prisão de ventre a longo prazo. Deve ser feita uma única dose pela manhã, neste caso recomendei a dose intermédia de 30 ml. Dulcosoft<sup>®</sup> não deve ser tomado durante mais de 28 dias logo se a prisão de ventre persistir durante mais tempo, a causa deve ser investigada e a senhora deverá recorrer ao médico.

## Caso Prático 2

Homem de cerca de 30 anos dirige-se à farmácia e refere mau odor nos pés, muito prurido e apresenta pele descamativa principalmente na zona entre os dedos. Solicita algo prático, rápido e eficaz.

Comecei por recomendar a lavagem diária dos pés com o Cyteal<sup>®</sup>, um antisséptico e desinfetante, que possui na sua composição cloro-hexidina, hexamidina e clorocresol. Seguida de uma secagem eficaz de modo a evitar qualquer presença de humidade nos pés a qual propicia o desenvolvimento de infeções fúngicas.

Como forma de tratamento sugeri o Canespor<sup>®</sup> em *spray* porque é apenas necessária uma aplicação diária sendo uma forma de tratamento rápida e eficaz, aumentando assim a adesão à terapêutica. O tratamento deve ser diário e contínuo até ao desaparecimento total de todos os sinais e sintomas da micose devendo ainda assim reforçar o tratamento por mais 2 semanas para evitar a reincidência.

Indiquei também a aplicação diária do pó absorvente Akileine<sup>®</sup> nos pés, meias e sapatos, pó este que é mico-preventivo, absorve a humidade, reduz a transpiração e previne o aparecimento de infeções, mau-odor e irritações.

## **Conclusão**

O estágio em FC marcou o início do estágio curricular, o meu estilo de vida mudou radicalmente, tive oportunidade de estagiar numa ótima farmácia e de contatar e partilhar experiências e ideias com excelentes profissionais.

Através da análise da interação utente-farmacêutico e farmacêutico-farmacêutico, foi feita a ponte entre o ensino teórico lecionado na faculdade e a componente prática, cumprindo-se o propósito estabelecido. O crescimento pessoal e profissional acompanhou este processo, acoplado à realização contínua de formações que enriqueceram a minha estadia no estágio curricular.

O balanço da análise SWOT é bastante positivo, dou destaque às forças e oportunidades que ultrapassaram notoriamente as fraquezas e ameaças.

Concluindo, o estágio em FC foi uma valência muito importante no meu desenvolvimento pessoal e profissional, e encaro o papel do farmacêutico com mais clareza, como um agente de saúde pública que promove o bem-estar e a qualidade de vida da população.

Parte II

# Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica

Labesfal - Fresenius Kabi, Santiago de Besteiros

## **Introdução**

O estágio em indústria farmacêutica (IF) surge de forma a colmatar o meu desejo de conhecer outra realidade de trabalho para além da FC e para que deste modo pudesse complementar o meu percurso e alargar os meus conhecimentos no que diz respeito ao papel do farmacêutico em Portugal. Uma vez que a indústria farmacêutica sempre me despertou interesse não poderia deixar de agarrar esta oportunidade.

De maio a julho de 2017 integrei a equipa do laboratório de controlo de qualidade (LCQ) físico-químico mais especificamente na área dos antibióticos, penicilinas e cefalosporinas.

No presente relatório primeiramente vou elucidar um pouco da história, localização e principais mercados da empresa e de seguida vou realizar uma análise SWOT onde me vou debruçar sobre os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do meu estágio curricular na Labesfal - Fresenius Kabi.

## **História e localização**

A empresa teve a sua origem no laboratório de uma farmácia fundada em Campo de Besteiros no início da década de 50 pelo farmacêutico Dr. João Almiro. Em 2000 este laboratório passou o seu complexo logístico para a zona industrial do Lagedo com a construção da primeira unidade fabril (Unidade 1) destinada à produção de penicilinas. Dois anos mais tarde, em 2002, inaugurou a unidade 2 dedicada à produção de soluções injetáveis e em 2004 a unidade 3 reservada à produção de sólidos, semi-sólidos e colírios.

Posteriormente, no início de 2005, a empresa deu um salto determinante no seu processo de desenvolvimento, ao ser adquirida por uma multinacional alemã. Em 2007 foi inaugurada uma quarta unidade de produção, projetada e construída de raiz após a aquisição, dedicada a cefalosporinas injetáveis. Mais recentemente no ano de 2016 foi iniciada a construção da unidade 5, nova unidade de produção de penicilinas, que entrou em funcionamento em Junho de 2017. A empresa possui assim uma das mais modernas infraestruturas de produção farmacêutica.

## **Principais mercados**

A nível comercial, a atividade da empresa encontra-se orientada para 4 áreas de atuação fundamentais:

- ♦ O mercado hospitalar onde se destaca por ser o maior fornecedor nacional de medicamentos para os hospitais portugueses;
- ♦ O mercado de medicamentos genéricos onde se tornou no primeiro laboratório português a comercializar medicamentos genéricos integralmente produzidos em Portugal;
- ♦ O mercado internacional, assumindo-se como o maior exportador de medicamentos produzidos em Portugal, sendo a Europa o seu principal mercado;
- ♦ Na produção para terceiros o que reflete o reconhecimento da qualidade e capacidade técnica da empresa por parte de outros laboratórios.

## **Análise SWOT**

A análise SWOT ou análise FOFA, em português, consiste em avaliar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças individualmente e no seu aspeto como um todo. Esta análise é feita em duas vertentes: interna e externa. Internamente analisam-se as forças e fraquezas e externamente têm-se em conta as oportunidades e as ameaças.

Em anexo apresenta-se a tabela resumo da análise SWOT do estágio curricular em IF (Anexo 7).

### **Forças**

#### **Horário e apoio logístico**

Durante os meus três meses de estágio realizei o horário das 8:30h às 17:45h, com uma hora de almoço e quinze minutos para o lanche da manhã, perfazendo assim um total de 40 horas semanais. Na minha opinião, a carga horária foi adequada e possibilitou a minha aprendizagem e autonomia nas tarefas desempenhadas.

O apoio logístico do meu estágio foi excelente, para além de material e vestuário de trabalho, o almoço foi também disponibilizado pela empresa no seu refeitório. Considero um aspeto positivo do meu estágio pois mostra que a empresa valoriza o trabalho desempenhado pelos estagiários.

#### **Recursos humanos**

Como já referi anteriormente, durante o meu estágio integrei a equipa do LCQ físico-químico mais especificamente na área dos antibióticos, onde tive a oportunidade de trabalhar com uma equipa multidisciplinar e multifacetada.

A equipa é composta por um diretor de todo o laboratório, vários gestores de cada setor e diversos colaboradores, analistas e auxiliares de laboratório. Toda a equipa esteve sempre disposta a ajudar-me e contribuíram de forma excelente para a minha aprendizagem e desenvolvimento profissional.

### **Circuito e manuseamento de amostras**

O circuito das amostras analisadas no LCQ inicia-se na produção onde ocorre a recolha das amostras representativas de cada lote, de seguida estas amostras são rececionadas no laboratório e posteriormente armazenadas em locais próprios tendo em conta as condições de armazenamento necessárias.

Para cada lote existe uma instrução de inspeção ou *worksheet* onde se consultam quais os ensaios a realizar, o método de análise e onde posteriormente se registam os resultados. De modo a facilitar a gestão dos ensaios a realizar é elaborada para cada produto uma folha de ensaios de campanha onde constam todos os ensaios a realizar para cada lote desse mesmo produto assim como os métodos de análise associados.

Estando concluídos todos os ensaios a realizar as amostras de matérias-primas e produtos acabados são armazenadas na farmacoteca enquanto que as de semi-acabado são eliminadas consoante o tipo de resíduo. É de salientar a importância da gestão de resíduos, estes são devidamente separados em vidro contaminado, produto rejeitado, metal, plástico, resíduos contaminados ou resíduos para aterro.

Considero que para o sucesso do controlo de qualidade físico-químico o circuito e manuseamento das amostras têm um papel preponderante e foi uma parte integrante fundamental do meu estágio.

### **Instalações e equipamentos**

Outro ponto positivo do meu estágio foi sem dúvida as instalações e o laboratório bem equipado. Para além do laboratório físico-químico existem gabinetes, sala de lavagem, estufas e o laboratório de microbiologia.

O laboratório físico-químico, onde decorreu o meu estágio, encontrava-se altamente equipado com vários aparelhos tais como: espectrofotómetro de infravermelhos, agitadores magnéticos, contador de partículas sub-visíveis, osmómetro, polarímetro, turbidímetro, espectrofotómetro de ultravioleta, balanças, equipamento de cromatografia de alta pressão, equipamento de cromatografia gasosa, *hottes*, equipamento de Karl-Fischer, equipamento milli-Q, estava também munido com todo o material de laboratório. Na sala de lavagem existem também vários equipamentos: estufa de secagem, máquina de lavar, ultrassons, bomba de vácuo e o ponto de inspeção manual de partículas visíveis.

### **Ensaio e metodologias**

Durante o decorrer do meu estágio realizei vários ensaios e apliquei diversas metodologias, desta forma coloquei em prática os conhecimentos que adquiri ao longo do curso. Trata-se de uma valência vantajosa deste estágio pois com a aplicação dos meus conhecimentos fiquei com outra percepção da teoria já adquirida e foi importante enquadrar esta num contexto de trabalho apropriado.

Executei operações de pesagem, limpidez e grau de opalescência de líquidos, grau de coloração de líquidos, determinação potenciométrica do pH, poder rotatório, espectrofotometria de absorção no infravermelho, espectrofotometria de absorção no ultravioleta e no visível, osmolalidade, solubilidade, identificação de iões e de grupos funcionais, determinação de água pelo método de Karl-Fischer, contaminação de partículas visíveis e sub-visíveis e tempo de reconstituição.

Esta proximidade com o meio laboratorial associada à constante repetição dos ensaios permitiu um aprofundamento dos conhecimentos e fez-me perceber qual a função de cada um no processo de libertação dos antibióticos.

### **Autonomia**

Outro fator que considero ter sido positivo no meu estágio foi a autonomia e a confiança que me foi dada durante o estágio. Tal aspeto permitiu-me confiar mais nas minhas capacidades e ter sentido de responsabilidade. A componente prática do estágio superou bastante as minhas expectativas e contribuiu de forma colossal para a minha aprendizagem ao longo do estágio.

### **Interesse pela indústria farmacêutica e percurso académico**

No decorrer do curso do mestrado integrado em ciências farmacêuticas o meu interesse pela indústria farmacêutica surgiu desde muito cedo, fator este que me levaria a optar pelo estágio curricular nessa mesma área. Várias unidades curriculares tais como tecnologia farmacêutica, métodos instrumentais de análise e muitas outras fomentaram o meu gosto por esta área de intervenção farmacêutica e considero terem sido uma mais-valia para o meu estágio.

## Fraquezas

### Período de estágio

O LCQ desenvolve uma variada gama de análises de forma a verificar se os produtos farmacêuticos chegam ao mercado com as especificações e características inscritas no *dossier* de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Dependendo do produto e do seu mercado vamos ter diferentes protocolos de análise, ou seja, diferentes conjuntos de ensaios que são realizados com o objetivo final de efetuar a respetiva libertação desse mesmo produto.

Deste modo, considero os três meses de estágio, um intervalo de tempo reduzido para observar e compreender quais as funções do farmacêutico no setor do controlo de qualidade. Seria de grande importância estruturar o estágio de forma a termos acesso a todas as vertentes de atuação ou de facto aumentar o tempo de estágio.

## Oportunidades

### Contato com os antibióticos: penicilinas e cefalosporinas

No decorrer do estágio tive contato com dois subgrupos de antibióticos beta-lactâmicos: penicilinas e cefalosporinas. Em comum possuem o anel beta-lactâmico o qual confere a ação bactericida uma vez que possui a capacidade de interferir com a síntese do peptidoglicano, heteropolissacarídeo responsável pela integridade da parede bacteriana. Conforme a estrutura da cadeia lateral vão ser definidas as propriedades farmacológicas e o espectro de ação do antibiótico.

As penicilinas descobertas em 1928 por Fleming foram os primeiros “verdadeiros antibióticos” a serem introduzidos na prática clínica, atualmente continuam a desempenhar um papel relevante no tratamento das infeções bacterianas. Dividem-se em cinco grupos principais de acordo com o seu espectro de ação: penicilinas naturais ou benzilpenicilinas, aminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas ou penicilinas resistentes às penicilinasases, penicilinas antipseudomonas ou de largo espectro e amidinopenicilinas.

As cefalosporinas, antibióticos de amplo espectro, são estrutural e farmacologicamente relacionadas com as penicilinas, são classificadas em cefalosporinas de primeira, segunda, terça e quarta geração de acordo com o espectro de ação e características farmacológicas.

O contato com estes antibióticos permitiu o aprofundamento dos conhecimentos já adquiridos ao longo do curso o que se tornou uma mais valia para o meu percurso e futuro profissional.

### **Contato com outros setores**

No LCQ para além do setor dos antibióticos existem outros dois setores: estudos de estabilidade e o setor das validações. Embora não tenha feito parte integrante destes setores, durante o meu dia-a-dia no laboratório fui tendo alguma perceção do trabalho desenvolvido em cada um deles.

O setor de estabilidades monitoriza as características físicas, químicas, microbiológicas e organolépticas de um medicamento durante o seu prazo de validade enquanto que o setor das validações possui como função a validação dos métodos de análise de cada produto.

### **Funções do farmacêutico**

Como referi anteriormente nas fraquezas o período de estágio foi curto, deste modo não tive a perceção de todas as funções que o farmacêutico desempenha dentro da indústria farmacêutica.

O papel do farmacêutico é cada vez mais proeminente, a sua presença é de caráter obrigatório na direção técnica e possuem diversas funções tais como: o conhecimento da legislação farmacêutica em vigor, o cumprimento das boas práticas de fabrico, o controlo de qualidade e a adequação das condições de transporte e armazenamento aliado às especificidades dos produtos farmacêuticos.

### **Estágios curriculares ao longo do curso**

No meu ponto de vista é cada vez mais importante a realização de diversos estágios extracurriculares ao longo do curso, contudo seria mais vantajoso a incorporação de estágios curriculares de forma gradual no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), desta forma podíamos experienciar todas as realidades farmacêuticas e o fator tempo e número de horas não seriam tão decisivos na altura de escolher o estágio a realizar.

## **Ameaças**

### **Desconto de horas para possibilitar o estágio**

Uma das ameaças ao estágio é a necessidade de realizar horas extra de forma a possibilitar a sua realização, no meu ponto de vista e como vou referir posteriormente o estágio em IF deveria estar integrado no plano de estágio curricular do MICF.

### **Estágio não obrigatório**

A indústria farmacêutica cada vez mais é uma valência do farmacêutico, deste modo, considero de extrema relevância o estágio ser de carácter obrigatório ou estar integrado no plano de estágio curricular para todos os alunos do MICF. Cada vez mais o farmacêutico deixou de estar tão associado à farmácia de oficina e cada vez são mais os alunos a envergarem e a interessarem-se por outras áreas.

### **Especificidade do estágio**

Como já referi várias vezes, durante os meus 3 meses de estágio integrei a equipa do LCQ físico-químico mais especificamente na área dos antibióticos.

É uma ameaça ao meu estágio pois considero que teria sido crucial para o meu desenvolvimento académico a passagem pelos outros setores, estabilidades e validações de métodos, assim como, na microbiologia de modo a ter um conceito mais amplo das funções do farmacêutico na IF. Um plano de estágio deveria ser implementado para desta forma termos acesso a todas as áreas de atuação do farmacêutico na IF e assim o estágio ser ainda mais rico em conteúdo de aprendizagem.

## Conclusão

Com a conclusão do estágio em indústria farmacêutica, finalizo também o estágio curricular, é altura de reavaliar o meu percurso académico, 5 anos depois com muito estudo, dedicação e empenho estou prestes a terminar o curso.

O estágio em indústria farmacêutica foi uma experiência muito gratificante, cresci quer a nível profissional como a nível pessoal. Considero que o estágio correu bem, o balanço da análise SWOT é positivo, saliento apenas a especificidade do estágio como uma grande ameaça pois não tive contato com os outros setores o que na minha opinião teria sido uma mais-valia para a minha aprendizagem e crescimento profissional.

Concluindo, os três meses que passaram foram dias de muito trabalho e aprendizagem, mas também de muita diversão e companheirismo, obrigada a toda a equipa que me acolheu e a todos os meus colegas de estágio, foi uma experiência única. Recomendo a todos os estudantes do MICF realizarem um estágio extra ao estágio em FC uma vez que este estágio permite-nos abrir os nossos horizontes, e obter outra perspetiva do mercado de trabalho.

Parte III

# Monografia em nanoemulsões de aplicação no tratamento do cancro

## **Introdução**

O cancro define-se como sendo um conjunto de células que sofreram mutações no seu DNA, dividem-se por isso de forma descontrolada e podem disseminar-se para outros tecidos usando os sistemas circulatório e linfático, dando assim origem a metástases.

A investigação, numa área de intervenção tão importante como o cancro é, indiscutivelmente, necessária. Cada vez mais se conhece acerca das suas causas, sobre como se desenvolve e como progride. Novas formas de o prevenir, detetar e tratar estão a ser avaliadas de modo a melhorar a qualidade de vida das pessoas com cancro, durante e após o tratamento.

A quimioterapia é o tratamento geralmente utilizado, mas devido à sua falta de especificidade conduz a efeitos secundários prejudiciais, torna-se, portanto, relevante explorar outras formas de intervenção e tratamento.

A presente monografia visa e foca o seu tema na nanotecnologia, mais concretamente nas nanoemulsões (NE) as quais têm sido amplamente estudadas na terapia do cancro devido às suas inúmeras vantagens e respetiva particularidade de serem importantes no desenvolvimento de transportadores para fármacos citotóxicos.

Serão discutidos temas como os tipos de nanoemulsões existentes, respetivas vantagens e desvantagens, sua composição, métodos de produção, principais vias de administração e exemplos de formulações atualmente no mercado.

## Nanotecnologia, sua origem e evolução

A nanotecnologia, considerada a tecnologia do futuro, consiste no desenvolvimento de sistemas funcionais à escala molecular que possuem propriedades físicas, óticas e eletrônicas únicas. Como propriedades chave destacam-se: a sua dimensão de 1-100 nm, serem obtidos através de metodologias que permitem o controlo das propriedades físico-químicas das estruturas e a possibilidade de serem combinados em estruturas mais complexas (Safari e Zarnegar, 2014).

A sua origem remonta ao ano de 1959 quando Richard Feynmann numa palestra intitulada “*There is Plenty of Room at the Bottom*” apresentou o conceito que os materiais poderiam ser fabricados à escala atómica. Em 1974, Norio Taniguchi, um professor da universidade de Tóquio introduziu o termo nanotecnologia e em meados dos anos 80, Eric Drexler publicou um livro intitulado “*Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*” (Carbone et al., 2013).

A nanomedicina emergiu da utilização da nanotecnologia na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Veio permitir a distribuição de fármacos e compostos ativos a órgãos anteriormente inatingíveis devido à existência de barreiras biológicas específicas (Demetzos e Pippa, 2013).

O aumento da investigação nesta área nas últimas décadas levou a um aumento de fármacos no mercado e a um número crescente de fármacos na *pipeline*, ou seja, a uma expansão do mercado farmacêutico. Fármacos com propriedades farmacológicas fracas, por exemplo má solubilidade ou baixa permeabilidade através do epitélio intestinal ocorre diminuição da biodisponibilidade e estamos perante propriedades farmacocinéticas indesejáveis, desta forma, as empresas farmacêuticas reformulam os fármacos no mercado e estendem assim o tempo de vida dos seus produtos, melhorando a performance destes ao aumentarem a eficácia, segurança e adesão à terapêutica enquanto que diminuem também os custos de saúde envolvidos (Bamrungsap et al., 2012).

Em inícios dos anos 70 surgem os *Drug Delivery Systems* (DDS) que controlam a distribuição de fármacos à escala microscópica a uma taxa pré-determinada e a um período de tempo pré-definido. Transportam a quantidade necessária para o local de ação (tumores por exemplo) e diminuem os efeitos adversos nos outros tecidos. Maximizam a eficácia uma vez que detetam rapidamente e respondem consoante estejam diante uma célula saudável ou doente, ou seja, atuam conforme as condições fisiopatológicas (Safari e Zarnegar, 2014).

Em finais dos anos 70 entramos na era nano onde apareceram os *Nanoscaled Drug Delivery Systems* (NDDS) com capacidade para aumentar a estabilidade, solubilizar fármacos pouco solúveis, diminuir a toxicidade, promover a libertação controlada e alcançar o local de ação de vários fármacos com sucesso (Carbone *et al.*, 2013).

## **Nanopartículas**

As nanopartículas definem-se como estruturas sólidas coloidais de dimensões compreendidas entre 10 e 1000 nm nas quais o princípio ativo se encontra dissolvido, aprisionado, anexado, encapsulado e/ou adsorvido (Singh, R. e Lillard, 2009). Podem-se distinguir dois tipos de nanopartículas: nanopartículas inorgânicas e nanopartículas poliméricas (Caban *et al.*, 2014) (Anexo 8).

### **Nanopartículas inorgânicas**

Definem-se como sendo partículas compostas por óxido de metal ou partículas que possuem um componente metálico na escala nano. Caracterizam-se por possuir tamanho reduzido e são usadas na distribuição controlada de fármacos para alvos específicos, um exemplo são as nanopartículas de óxido de ferro (Caban *et al.*, 2014). Como desvantagens principais possuem o aspeto de causarem danos teciduais a longo prazo, possuem toxicidade, imunogenicidade e causarem carcinogénese e inflamação (Safari e Zarnegar, 2014).

Distinguem-se dois tipos de nanopartículas inorgânicas: nanopartículas metálicas e nanopartículas de sílica mesoporosa (Caban *et al.*, 2014; Safari e Zarnegar, 2014).

#### **Nanopartículas metálicas**

As nanopartículas metálicas são como o nome indica compostas por compostos metálicos e podem ser usadas em distribuição de fármacos, diagnóstico e imagem de doenças. Por exemplo as nanopartículas de ouro são usadas como forma de aprisionar fármacos hidrofóbicos no seu interior. Por sua vez as nanopartículas magnéticas, um subtipo das nanopartículas metálicas, são usadas como agentes de imagem em ressonâncias magnéticas (Caban *et al.*, 2014; Safari e Zarnegar, 2014).

As vantagens das nanopartículas metálicas incluem o tempo de semi-vida longo e como desvantagens apresentam toxicidade (Caban *et al.*, 2014; Safari e Zarnegar, 2014).

### **Nanopartículas de sílica mesoporosa**

As nanopartículas de sílica mesoporosa possuem estruturas altamente ordenadas e estáveis, o tamanho de poro e a área de superfície são elevados logo são uma ótima opção quando se trata de encapsular fármacos, proteínas ou outras moléculas biogénicas (Safari e Zarnegar, 2014).

Como principais vantagens apresentam o facto de possuírem tamanho de partícula ajustável, serem estáveis em condições anormais de pH e temperatura, o tamanho dos poros ser uniforme, terem capacidade de transportar grandes quantidades de fármaco e possuírem uma funcionalização seletiva devido à separação da fase externa da interna (Caban *et al.*, 2014).

### **Nanopartículas poliméricas**

De forma a ser possível o uso de polímeros na distribuição de fármacos, esses polímeros deverão ser biocompatíveis, ou seja, o seu modo de atuação deve ser tal que não prejudique os tecidos biológicos, estes polímeros muitas vezes são biodegradáveis e devem levar à formação de produtos biocompatíveis (Safari e Zarnegar, 2014).

Existem vários tipos de nanopartículas poliméricas: nanoesferas, nanocápsulas, micelas poliméricas, lipossomas, dendrímeros, nanotubos de carbono, nanocristais e hidrogéis (Caban *et al.*, 2014).

#### **Nanoesferas**

As nanoesferas possuem no seu interior partículas coloidais sólidas com tamanho compreendido entre 100 e 200 nm, apresentam como desvantagem o facto de a sua superfície ser hidrofóbica o que leva facilmente à sua opsonização. Os fármacos podem estar dissolvidos, aprisionados, encapsulados, ligados quimicamente ou adsorvidos à matriz do polímero (Caban *et al.*, 2014; Letchford e Burt, 2007).

## **Nanocápsulas**

As nanocápsulas definem-se como sendo sistemas nanovesiculares onde os fármacos sob a forma sólida, líquida ou de dispersão molecular, estão restringidos a uma cavidade a qual pode estar coberta por uma membrana ou por um revestimento. Alguns fatores importantes na farmacocinética destes sistemas compreendem o tamanho e a grossura da cápsula, a composição da membrana externa e o tipo de surfactante usado (Caban *et al.*, 2014).

De modo a melhorar a especificidade de ligação podem ser usados anticorpos ligados à membrana de superfície, para obter permeabilidade melhorada inserem-se canais e para aumentar a estabilidade de nanocápsulas lipídicas pode ocorrer conjugação com polímeros lipídicos (Caban *et al.*, 2014; Letchford e Burt, 2007).

## **Micelas poliméricas**

As micelas poliméricas possuem tamanho compreendido entre 10 e 100 nm e apresentam a singularidade de terem propriedades anfifílicas, ou seja, o seu interior é hidrofóbico o que permite solubilização de fármacos lipofílicos e o seu exterior é hidrofílico o que funciona como uma forma de escapar ao sistema reticuloendotelial (SRE). Existem vários tipos de micelas poliméricas por exemplo micelas que são sensíveis ao pH, temperatura e ao ambiente em que se inserem (Caban *et al.*, 2014; Safari e Zarnegar, 2014).

Este tipo de nanosistemas têm inúmeras vantagens tais como permitir aumentar a solubilidade e permeabilidade de fármacos, melhorando assim a biodisponibilidade; permitem a libertação controlada de fármacos e diminuem toxicidade e efeitos adversos. Outra aplicação das micelas é a possibilidade de se ligar um *targeting moiety* de forma a aumentar a especificidade para o local de ação (Caban *et al.*, 2014).

## **Lipossomas**

Os lipossomas são nanovesículas de forma esférica baseadas em fosfolípidos que possuem grande potencial como sistemas de distribuição de fármacos. Como principais características detêm baixa toxicidade e previnem que ocorra degradação precoce dos fármacos encapsulados no seu interior, baixa imunogenicidade e poucos efeitos adversos. Aspectos importantes na sua modulação como nanosistemas são a composição lipídica, o tamanho, a

carga da superfície e o método pelo qual são preparados (Caban *et al.*, 2014; Estanqueiro *et al.*, 2015).

Podem ser conjugados com anticorpos ou outro tipo de ligandos de forma a promover uma ligação do fármaco mais específica. São igualmente passíveis de serem adicionadas unidades de polietilenoglicol (PEG) de forma a aumentar o tempo de semi-vida dos lipossomas na corrente sanguínea e desta forma aumentar a biodisponibilidade (Caban *et al.*, 2014).

### **Dendrímeros**

Os dendrímeros são macromoléculas sintéticas que possuem um núcleo central com grupos funcionais na periferia. O seu interior pode ser hidrofílico e o exterior hidrofóbico ou vice-versa. Como principais vantagens apresentam o tamanho, facilidade de preparação, funcionalização e biocompatibilidade, a possibilidade de encapsulação de fármacos no seu interior e a facilidade de ligação de moléculas à sua superfície devido à presença de vários grupos funcionais carregados positivamente e negativamente (Caban *et al.*, 2014; Estanqueiro *et al.*, 2015; Singh, R. e Lillard, 2009).

### **Nanotubos de carbono**

Os nanotubos de carbono apresentam forma em agulha e possuem excelentes propriedades mecânicas, elétricas e de superfície. Como vantagens apresentam boa penetração transmembrana e como desvantagens o facto de serem insolúveis na maior parte dos solventes e de produzirem efeitos citotóxicos. Por estas características devem ser funcionalizados através de oxidação, por exemplo, de forma a aumentar a solubilidade e consequentemente a biodisponibilidade dos fármacos que transportam, os quais podem estar incorporados no seu interior ou ligados covalentemente na sua superfície (Caban *et al.*, 2014; Safari e Zarnegar, 2014).

### **Nanocristais**

Os nanocristais definem-se como sendo agregados moleculares que possuem uma estrutura cristalina na qual está integrada o fármaco, este tipo de nanopartículas é muito usado em fármacos pouco solúveis sob forma de nanosuspensões, comprimidos ou cápsulas. Permitem

aumentar a biodisponibilidade destes fármacos pois possibilitam o aumento da solubilidade e da bioadesão ao nível da parede intestinal (Caban *et al.*, 2014).

### **Hidrogéis**

Os hidrogéis são estruturas hidrofílicas tridimensionais com um núcleo hidrofóbico, cujas propriedades principais a serem otimizadas são a segurança, a biodegradabilidade, a capacidade de *drug loading* e capacidade de *drug release* (Caban *et al.*, 2014; Singh, R. e Lillard, 2009).

A libertação do fármaco do seu interior depende do coeficiente de difusão do mesmo. Uma particularidade interessante são os *smart* hidrogéis que podem ser projetados a alterar a sua estrutura aquando de alterações a nível do pH e da temperatura (Caban *et al.*, 2014; Singh, R. e Lillard, 2009).

## Nanoemulsões

### Definição e tipos de nanoemulsões

Uma emulsão é um sistema bifásico em que uma fase se encontra dispersa na outra sob forma de pequenas gotículas com diâmetro compreendido entre 0,1 e 100 µm. Compreende uma fase dispersa, fase interna ou descontínua que se encontra difundida na fase externa, meio dispersão ou fase contínua (Jaiswal, Dudhe e Sharma, 2015).

As NE são emulsões de tamanho compreendido entre 20 e 500 nm, esféricas, a sua superfície é lipofílica, amorfa e com carga negativa, caracterizam-se por serem sistemas isotrópicos termodinamicamente estáveis, transparentes ou translúcidos, onde dois líquidos imiscíveis se juntam para formar uma fase única recorrendo a um surfactante e a um co-surfactante com ação estabilizante (Ali *et al.*, 2017; Jaiswal *et al.*, 2015).

Podem-se destacar 3 tipos principais de NE (Anexo 9):

- ♦ Óleo em água (O/A) em que a fase externa é água e a fase interna óleo (Jaiswal *et al.*, 2015);
- ♦ Água em óleo (A/O) onde a fase contínua é composta por óleo e a fase descontínua por água (Jaiswal *et al.*, 2015);
- ♦ Bicontínuas que podem ser de dois tipos:
  - Óleo em água em óleo (O/A/O), emulsão O/A como fase dispersa e óleo como meio de dispersão (Ali *et al.*, 2017);
  - Água em óleo em água (A/O/A) com uma emulsão A/O como fase dispersa e água como meio de dispersão (Ali *et al.*, 2017).

### Vantagens

Como principais vantagens das NE temos a possibilidade de substituírem sistemas menos estáveis, de que são exemplo os lipossomas e vesículas (Jaiswal *et al.*, 2015); solubilizarem fármacos hidrofóbicos ou lipofílicos aumentando assim a sua biodisponibilidade (Kale e Deore, 2017); evitarem a irritação gástrica (Jaiswal *et al.*, 2015) e o efeito de primeira passagem inerente a alguns fármacos (Rajpoot, Pathak e Bali, 2011); terem estabilidade física melhorada o que evita normalmente problemas de estabilidade da formulação tais como a

floculação, coalescência, sedimentação e *creaming*; possuírem tamanho reduzido de partícula, maior área de superfície e conseqüentemente maior absorção (Ali *et al.*, 2017); hipótese de serem formuladas em espumas, cremes, líquidos e *sprays*; melhorarem o sabor da formulação e permitirem a produção em grande escala uma vez que requerem menos energia (Jaiswal *et al.*, 2015).

## **Desvantagens**

De entre as desvantagens das NE podemos enumerar o custo de produção elevado; o efeito Ostwald *ripening* que pode levar à instabilidade da formulação (Singh, Y. *et al.*, 2017); os surfactantes serem usados em concentrações elevadas o que leva a eventual toxicidade e a estabilidade da formulação ser influenciada pelo pH e temperatura (Ali *et al.*, 2017; Rajpoot *et al.*, 2011).

Uma NE instável pode ser caracterizada por vários problemas de estabilidade (Anexo 10) como a flocculação onde ocorre agrupamento das gotículas e formação de aglomerados ou flóculos que ao se disporem numa camada concentrada dão origem ao *creaming*; sedimentação; *cracking* ou separação de fases onde ocorre segregação da fase dispersa; inversão de fases onde ocorre alteração do tipo de emulsão de A/O para O/A ou vice-versa e o efeito de Ostwald *ripening* que se define como um fenómeno onde as gotículas menores difundem-se através do meio para encontrar gotículas maiores, como potencial químico menor, obtemos assim uma estrutura heterogénea. Enquanto que o *creaming* e a sedimentação podem ser facilmente corrigidos com agitação, a separação de fases leva a permanente instabilidade (Ali *et al.*, 2017; Jaiswal *et al.*, 2015; Singh, Y. *et al.*, 2017; Wooster, Golding e Sanguansri, 2008).

## **Composição**

Tendo em vista a preparação de NE e para esta ser bem-sucedida temos de ter presentes os componentes necessários: óleo, água, surfactante e co-surfactante (Ali *et al.*, 2017).

### **Oleo**

Os óleos ou lípidos escolhidos para a fase oleosa possuem um papel muito importante pois vão permitir a solubilização de fármacos lipofílicos e desta forma aumentar a sua absorção

no trato gastrointestinal (Kale e Deore, 2017). Em NE A/O são transportados fármacos hidrofílicos e em NE O/A fármacos lipofílicos, desta forma obtêm-se a menor concentração possível de óleo com vista à solubilização do fármaco, o que diminui a concentração necessária de surfactante para estabilizar a NE e desta forma diminui efeitos de toxicidade que seriam passíveis de ocorrer (Ali *et al.*, 2017).

Hoje em dia os óleos mais usados são derivados semi-sintéticos de cadeia média que possuem propriedades de surfactante como é o caso do betacaroteno, alfa-tocoferol, ácido mirístico, triacetato de glicerol, entre outros (Ali *et al.*, 2017).

### **Surfactante**

Os surfactantes ou tensioativos são moléculas anfipáticas que reduzem a tensão interfacial de modo a facilitar a dispersão de todos os componentes e a prevenir problemas de estabilidade das NE, por exemplo, a agregação de gotículas (Ali *et al.*, 2017). Existem 4 tipos principais de surfactantes: não-iónico, aniónico, catiónico e anfótero (Kale e Deore, 2017). Os surfactantes usados em NE de uso humano devem ser classificados como *Generally Recognized as Safe* (GRAS) (Souto, Nayak e Murthy, 2011).

Os surfactantes não-iónicos são os mais usados, são estabilizados pelo dipolo e por ligações de hidrogénio, o *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB) é um fator importante pois surfactantes com HBL entre 3 e 6 são usados preferencialmente na preparação de NE A/O, HBL entre 8 e 18 na preparação de NE O/A e surfactantes com HLB maior que 20 são usados como co-surfactantes. Exemplos deste tipo de surfactantes são: o Span 80, Span 85, Tween 20 e Tween 80 (Ali *et al.*, 2017; Kale e Deore, 2017).

Os surfactantes iónicos dividem-se em aniónicos e catiónicos e são estabilizados por ligações covalentes duplas e são afetados pela concentração de sal. Geralmente não são a primeira opção na escolha de um surfactante uma vez que apresentam problemas de estabilidade e de toxicidade (Kale e Deore, 2017).

Os tensioativos aniónicos possuem grupos carregados negativamente na parte hidrofílica da sua cadeia e quando ionizados em solução aquosa formam iões orgânicos negativos, o di-(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sódio é o mais utilizado particularmente para estabilizar NE A/O. São utilizados principalmente 4 tipos de tensioativos aniónicos: sulfonato de alquilbenzeno, alquilsulfatos, alquil-éter sulfatos e detergentes (Ali *et al.*, 2017).

Os surfactantes catiónicos por sua vez possuem grupos carregados positivamente na parte hidrofílica da sua cadeia e quando ionizados em solução aquosa formam iões orgânicos positivos. Alguns exemplos são os sais de amónio quaternário, ião amónio e o brometo de cetrimônio (Ali *et al.*, 2017).

Por último os surfactantes anfóteros ou zwitteriónicos possuem tanto grupos funcionais carregados negativamente como positivamente, são exemplos os fosfolípidos e os aminoácidos como a leucina e a isoleucina (Ali *et al.*, 2017).

### **Co-surfactante**

Faz também parte integrante das NE o co-surfactante que têm como função principal reduzir a concentração de surfactante necessária, atua ao fluidizar grupos com ligações insaturadas e ao destruir a estrutura cristalina ou em gel, alterando o valor de HLB de modo a facilitar a produção da NE. Exemplos destes constituintes são os álcoois de cadeia curta e média como o pentanol, etanol e o sorbitol (Kale e Deore, 2017).

## **Métodos de produção**

Na produção de NE estão envolvidos dois passos fundamentais, primeiramente a formação de uma macroemulsão (ME) que é depois convertida numa NE. Essa conversão pode ser feita por dois tipos de métodos: os que envolvem grandes quantidades de energia e os que usam baixas quantidades de energia (Gupta *et al.*, 2016) (Anexo II).

### **Métodos de produção de alta energia**

O primeiro passo consiste em preparar uma ME O/A que posteriormente pode ser convertida numa NE por vários processos tais como homogeneização a alta-pressão, microfluidização e ultrasonificação (Gupta *et al.*, 2016). Os métodos de produção de alta energia permitem a produção de NE O/A e A/O (Constantinides, Chaubal e Shorr, 2008).

Na homogeneização a alta-pressão (500 - 5000 psi) a ME é dispersa através de um orifício estreito obtendo-se assim gotículas com tamanho extremamente reduzido devido à intensa turbulência e cisalhamento hidráulico que se aplica. No entanto este método necessita de pressão e temperatura elevadas as quais estão inversamente relacionadas com o tamanho de

partícula, ou seja, quanto maior a pressão e os ciclos de homogeneização menor o tamanho de partícula (Ali *et al.*, 2017) (Anexo 12).

A microfluidização usa um microfluidizador a alta-pressão (500 - 20 000 psi) que possui uma câmara com vários microcanais onde se faz passar a ME dando origem a uma NE com tamanho de gotícula muito reduzido e uniforme (Kale e Deore, 2017).

A ultrasonificação atua por um mecanismo de cavitação onde as ondas de choque criam depressões mecânicas e compressões que propiciam a formação de bolhas de cavitação que ao implodirem permitem a formação de gotículas na escala nanomolecular (Gupta *et al.*, 2016).

### **Métodos de produção de baixa energia**

Em contraste com os métodos de produção de alta energia, o primeiro passo é a formação de uma ME A/O que depois é transformada numa NE O/A ocorrendo alterações a nível da composição ou da temperatura (Ali *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2016).

No método *Emulsion Inversion Point* (EIP) prepara-se a ME A/O a temperatura ambiente e esta é diluída progressivamente com água com ligeira agitação e a temperatura constante. O sistema passa pelo ponto de inversão onde ocorre a conversão para uma NE O/A. Este método é eficaz e de baixo custo (Ali *et al.*, 2017).

O método *Phase Inversion Temperature* (PIT) consiste na conversão da fase dispersa na fase contínua e vice-versa. A ME A/O é preparada a uma temperatura superior à temperatura de inversão de fases da mistura, quando arrefecido até à temperatura ambiente a mistura passa pela temperatura de inversão de fases e ocorre a conversão a NE O/A (Ali *et al.*, 2017; Jaiswal *et al.*, 2015).

Um dos métodos mais populares na preparação de NE a partir de polímeros pré-formados, por exemplo o *polylactic acid* (PLA) e o *polylactic-co-glycolic acid* (PLGA), é o método de evaporação do solvente. Neste método adiciona-se o fármaco e um solvente miscível com água ou uma mistura de solventes a uma solução aquosa com ligeira agitação magnética podendo ser adicionados também estabilizadores, os polímeros agregam-se em NE e os solventes difunde-se em água. Posteriormente o solvente é removido através de filtração por vácuo (Kale e Deore, 2017).

## Principais vias de administração

### Via oral

As NE podem ser usadas de forma a aumentar a absorção oral de fármacos pouco solúveis em água, podem também ser usadas de forma a aumentar a baixa disponibilidade e a diminuir a alta intra- e inter-variabilidade de compostos lipofílicos como antibióticos, hormonas, esteroides e citotóxicos. Fala-se em *self-emulsifying drug delivery systems* (SEDDS), os quais fornecem uma forma de proteger os fármacos das condições ambientais tais como a hidrólise enzimática, vão permitir maior permeação do fármaco, possuem maior área de superfície, o transporte linfático é melhorado, a taxa de dissolução é também maior e o metabolismo pelo trato gastrointestinal (TGI) é menor, tudo isto leva a que a absorção oral seja melhorada (Ali *et al.*, 2017).

Exemplos deste tipo de formulações comercializadas atualmente são o Sandimmune Neoral<sup>®</sup> (ciclosporina A), o Norvir<sup>®</sup> (ritonavir) e o Fortovase<sup>®</sup> (saquinavir) (Rajpoot *et al.*, 2011).

### Via tópica

Outra aplicação das NE é sob forma de veículo para aplicação tópica de fármacos, apresentam diversas vantagens tais como baixa irritação cutânea, alta permeação cutânea devido ao tamanho de partícula controlável, permitem libertação prolongada de fármacos e aumentam a hidratação e viscoelasticidade da pele. Permitem evitar o efeito de primeira passagem e os riscos e inconvenientes inerentes à terapia intravenosa (Rajpoot *et al.*, 2011; Singh, Y. *et al.*, 2017). Um exemplo desta aplicação é o dipropionato de betametasona que ao ser formulado numa *hydrogel-thickened nanoemulsion* (HTN) favorece maior fluxo e permeação do ativo através da pele quando comparado com o ativo na formulação normal (Ali *et al.*, 2017; Salim *et al.*, 2016).

### Via parentérica

A via parentérica é também uma via promissora para as NE, NE O/A tornam possível a solubilização de fármacos hidrofílicos, reduzem a dor e irritação aquando da injeção, reduzem a toxicidade, possuem biocompatibilidade e são relativamente estáveis (Rajpoot *et al.*, 2011). Um exemplo de um fármaco administrado por esta via é o clorambucil, usado no

tratamento do carcinoma do ovário e da mama e que é produzido por ultrasonificação e por homogeneização a alta-pressão (Ganta *et al.*, 2010).

### **Via nasal**

A via nasal tem capacidade de distribuir fármacos para o cérebro e é por isso uma via promissora para o tratamento de doenças associadas com o sistema nervoso central. As NE protegem o fármaco da degradação biológica e química e do transporte extracelular realizado pelas glicoproteínas P, logo a quantidade de fármaco a alcançar o local-alvo aumenta de forma significativa quando comparado com as vias usuais de administração (Ali *et al.*, 2017; Lu, Qi e Wu, 2012).

Em 2004, Kramer e colaboradores submeteram uma patente de zolpidem, um pró-fármaco, na forma de NE, desta forma é evitado o efeito de primeira passagem e o qual se caracteriza por possuir um perfil farmacocinético superior quando comparado com as vias de administração convencionais (Kramer e Fabre, 2008).

### **Via ocular**

A nível ocular deparamo-nos com vários entraves à biodisponibilidade local, devido quer a lacrimação quer devido à drenagem através do ducto nasolacrimal. Maior parte do fármaco é eliminado antes de poder penetrar na córnea e na esclera (Rajpoot *et al.*, 2011).

É aqui que as NE entram pois permitem distribuição sustentada e boa penetração do fármaco nas camadas oculares. Restasis<sup>®</sup> é um exemplo de uma emulsão comercializada com o intuito de aumentar a biodisponibilidade ocular da ciclosporina A e a NE ocular de dorzolamida, fármaco anti-glaucoma, possui eficácia terapêutica superior e efeito mais prolongado (Ali *et al.*, 2017; Ammar *et al.*, 2009; Lallemand *et al.*, 2003; Lu *et al.*, 2012).

### **Via pulmonar**

A via pulmonar é uma via de administração de fármacos muito importante, as NE possuem um papel preponderante pois permitem que a incidência de efeitos secundários seja diminuída. Ocorre a libertação controlada do fármaco permitindo reduzir a frequência de administração e assim aumentar a *compliance* do doente, ocorre distribuição uniforme nos

alvéolos e como estes possuem área de superfície enorme a sua absorção é também aumentada levando ao incremento da biodisponibilidade do fármaco (Ali *et al.*, 2017).

A anfotericina B foi formulada com duas NE (Intralipid® e Clinoleic®), observou-se aumento da deposição e do tempo de retenção do fármaco no pulmão e ao evitar o efeito de primeira passagem também se verificou eficácia terapêutica amplificada (Nasr, Nawaz e Elhissi, 2012).

## **Desafios e oportunidades atuais na terapia do cancro**

O cancro é uma das efemeridades que mais mortes provocou nos últimos anos, de entre os tipos de cancros mais mortais está o cancro do pulmão, mama, próstata, colón, ovários e pâncreas. O cancro caracteriza-se por ser uma doença sistémica onde células normais e saudáveis sofrem um processo de mutação maligna, ocorre acumulação de mudanças genéticas e epigenéticas que provocam a evasão do sistema imunitário. A motilidade e invasão destas células mutadas é aumentada e por sua vez ocorre divisão e crescimento celular independente de fatores de crescimento (Chen *et al.*, 2014; Linton *et al.*, 2016).

Um dos desafios da terapia do cancro consiste na heterogeneidade das células cancerígenas que fazem parte do tumor, ou seja, as células não apresentam as mesmas mutações e desta forma oferecem diferentes mecanismos de resistência aos fármacos usados no seu tratamento (Chen *et al.*, 2015).

O *tumor microenvironment* (TME) é originado pelo tumor e mantido por interações induzidas pelo mesmo. Fazem parte do TME as células proliferativas e o estroma tumoral, vasos sanguíneos, células normais ou saudáveis, células endoteliais, eritrócitos, leucócitos e trombócitos (Linton *et al.*, 2016; Whiteside, 2008). Muitas destas células associadas ao TME levam à progressão e desenvolvimento do cancro, os *tumor-associated macrophages* (TAMs) inibem as funções dos linfócitos ao libertarem citocinas como a Interleucina 10, prostaglandinas ou reactive oxygen species (ROS) enquanto que os *cancer associated fibroblasts* (CAFs) e as células endoteliais promovem o crescimento do tumor e a agressividade de vários tipos de cancro (Whiteside, 2008) (Anexo 13).

A angiogénese é necessária ao desenvolvimento tumoral, especialmente em tumores de grandes dimensões uma vez que a formação de novos vasos sanguíneos é essencial para ocorrer o fornecimento de nutrientes e oxigénio. Observa-se nesta característica uma

oportunidade e via de tratamento do cancro, ao inibirmos a angiogénese com os chamados inibidores da angiogénese (Mahato, 2017).

Exemplos de inibidores da angiogénese atualmente no mercado e a serem usados na terapia do cancro são:

- ♦ O bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), um anticorpo para o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), fator responsável pela regulação da angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores (VEGF-1 e 2) (Mahato, 2017).
- ♦ Os *tyrosine-kinase inhibitors* (TKI) dos recetores do VEGF, *platelet-derived growth factor* (PDGF) e do recetor do fator das células estaminais de que são exemplo o pazopanib (Votrient<sup>®</sup>), o sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) e o sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) (Mahato, 2017).

Promovem a anulação da atividade biológica do VEGF o que conseqüentemente leva à regressão da vascularização tumoral, normalização da vasculatura remanescente do tumor e inibição da neoangiogénese, impedindo assim o crescimento tumoral e a progressão metastática do cancro. No entanto os inibidores da angiogénese têm sido associados com problemas de toxicidade, resistências e problemas de distribuição (Carmeliet e Jain, 2011; Mahato, 2017).

O pH do tumor é ligeiramente ácido relativamente às células normais do hospedeiro que apresentam um pH neutro (7,4), encontra-se aqui uma oportunidade de desenvolvimento de sistemas de distribuição de fármacos para o tratamento do cancro que sejam sensíveis ao pH, ou seja, estáveis a pH neutro e que na presença de pH ligeiramente ácido, particularidade do ambiente tumoral, ocorra a libertação do fármaco (Mahato, 2017).

Atualmente existem várias alternativas no tratamento do cancro: terapia génica, quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, sendo a quimioterapia sistémica a mais usada mas a qual apresenta como principais desvantagens a necessidade de efetuar muitos ciclos de quimioterapia, os efeitos tóxicos produzidos nas células do hospedeiro e na qual a solubilidade aquosa de fármacos é reduzida (Souto *et al.*, 2011).

## **Nanoemulsões na terapia do cancro**

Cada vez mais as NE são usadas no diagnóstico, imagem e terapia do cancro, devido às suas particularidades únicas como a capacidade de solubilizar fármacos pouco solúveis em meio aquoso, biocompatibilidade, estabilidade *in vitro* e *in vivo* e a sua habilidade de se depositarem

em áreas com deficiente vascularização, de que são exemplo os tumores, através do *enhanced permeability and retention effect* (EPR) (Mahato, 2017).

Os fármacos convencionais usados em quimioterapia têm como principal desvantagem o facto de serem pouco seletivos e desta forma causam danos às células normais adjacentes às células cancerígenas, é preciso então um sistema de distribuição seletivo e é aqui que as NE se tornam numa ferramenta essencial e indispensável (Kumar e Divya, 2015).

### **Passive targeting**

A combinação da permeabilidade vascular aumentada e da pobre drenagem linfática dá origem ao EPR *effect*, o chamado *targeting*, ou seja, o transporte de fármacos para o local de ação é conseguido com recurso a este efeito (Mahato, 2017) (Anexo 14).

Existem 3 fatores principais que influenciam o *passive targeting*: o tamanho de partícula, as características de superfície da partícula e a carga da partícula (Ganta *et al.*, 2014).

#### **Tamanho de partícula**

Em relação ao tamanho de partícula este deve estar compreendido preferencialmente entre 10 e 100 nm. Deve ser suficientemente grande para não penetrar nos vasos sanguíneos adjacentes e desta forma evitar efeitos indesejáveis em tecidos saudáveis, mas deverá ser suficientemente pequeno para não ser reconhecido pelo sistema mononuclear fagocitário ou SER, no fígado e baço, e assim não sofrer opsonização. Concludentemente a semi-vida do fármaco encapsulado não será diminuída (Cho *et al.*, 2008; Linton *et al.*, 2016; Mahato, 2017).

#### **Características da superfície da partícula**

As características da superfície da partícula são também determinantes no controlo da semi-vida do fármaco encapsulado na NE especialmente quando esta possui um tamanho inferior a 10 nm e superior a 100 nm, a NE com tamanho maior que 100 nm ao ser revestida com um polímero hidrofílico de que é exemplo o PEG ou o poloxamer vai escapar ao reconhecimento por parte do SRE, o mesmo acontece para partículas com tamanho inferior a 10 nm que não vão ser adsorvidas pelas proteínas sanguíneas e não sofrem filtração renal.

Tudo isto leva a um aumento do tempo de semi-vida e consequentemente a um aumento da eficácia do fármaco (Cho *et al.*, 2008; Ganta *et al.*, 2014; Mahato, 2017).

### **Carga da partícula**

Outro componente crítico da NE é a sua carga que deverá ser positiva uma vez que se observa um tempo de retenção no tumor superior quando comparada com a carga neutra ou negativa. Isto acontece devido à presença na superfície das células cancerígenas de um resíduo carregado negativamente, a fosfatidilserina (Mahato, 2017; Yang *et al.*, 2009).

Como limitações o *passive targeting* apresenta a incapacidade de reconhecer ativamente o tipo de célula presente, a sua ação depende do nível de vascularização do tumor e da angiogénese que são aspetos que podem variar de tumor para tumor. O revestimento das NE com polímeros hidrofílicos pode diminuir o grau de interação entre a superfície celular e as NE e certos tumores não apresentam o *EPR effect* essencial no *passive targeting* (Bamrungsap *et al.*, 2012; Mahato, 2017).

### **Active targeting**

De forma a ultrapassar as limitações do *passive targeting* surge o *active targeting* que consiste em adicionar à NE um ligando com afinidade para um recetor na superfície da célula-alvo e desta forma levar à acumulação da NE neste local. Exemplo de ligandos que podem ser utilizados são anticorpos, peptídeos, aptâmeros e moléculas pequenas (Bamrungsap *et al.*, 2012; Ganta *et al.*, 2014).

Estes antigénios de superfície ou recetores nas células devem possuir características de forma a que seja possível aumentar a eficácia e a seletividade do fármaco. Como principal aspeto apresentam o facto de se sobre expressarem em células cancerígenas. Exemplos de recetores sobre expressos no cancro são o recetor da transferrina, do folato e o *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (Ganta *et al.*, 2014). Estes recetores devem também estar expressos de forma uniforme para que a sua especificidade de ação seja aumentada e específica e por último não devem ser extraviados na corrente sanguínea (Bamrungsap *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2008).

A internalização do fármaco para o interior da célula acontece por endocitose mediada por ligação ao recetor, com a formação de um endossoma aquando da invaginação da membrana plasmática. De seguida ocorre transferência para os organelos específicos onde o fármaco é libertado quer por ação enzimática de lisossomas ou pelo pH ácido que se faz sentir no seu interior. O fármaco entra no citoplasma e é transcolado para o seu local de ação podendo ocorrer mecanismos de *multidrug resistance* (MDR). Decorre posteriormente exocitose do nanossistema e respetiva reciclagem do recetor da célula (Bamrungsap *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2008) (Anexo 15).

Foi demonstrado que uma NE de *phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor* (PIK75) com ligandos específicos para o EGFR e para o recetor do folato presentes em células do adenocarcinoma ovário apresentam *uptake* do fármaco superior, citotoxicidade aumentada para as células cancerígenas e menos efeitos adversos quando comparado com NE sem *active targeting* (Ganta *et al.*, 2014; Mahato, 2017; Talekar *et al.*, 2013).

## Formulações

### Nanoemulsões conjugadas com anticorpos monoclonais

Anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) definem-se como sendo glicoproteínas de tamanho reduzido, que fazem parte do sistema imunitário, cuja estrutura em forma de Y é constituída por 2 domínios para reconhecimento antigénico e outros 2 para funções efetoras. Possuem 2 cadeias leves e 2 cadeias pesadas ligadas por pontes de dissulfureto, as quais determinam o tipo de imunoglobulina presente, nos vertebrados podem-se distinguir 5 tipos: IgG, IgE, IgD, IgA e IgM (Arruebo, Valladares e González-Fernández, 2009).

Os linfócitos B, um subtipo de leucócitos, apresentam na sua membrana imunoglobulinas como recetores, ao acontecer a ativação destas células mediada pela ligação de um antígeno a esses recetores (vírus, bactérias ou parasitas) e com a ajuda de outras células integrantes do sistema imunitário tais como os linfócitos T, os linfócitos B vão começar a produzir anticorpos. Esses anticorpos possuem funções relevantes entre elas a neutralização de patógenos e toxinas, a ativação do complemento, a opsonização e a fagocitose, a citotoxicidade dependente de células *natural killer* (NK), a proteção das mucosas e a capacidade de transportar vários elementos como toxinas, fármacos, fluorcromos e nanopartículas. São portanto usados no diagnóstico e na terapia como “arma” para destruir determinado alvo (Arruebo *et al.*, 2009).

A fusão de linfócitos B produtores de anticorpos com células tumorais (mielomas) dá origem a um hibridoma responsável pela produção de anticorpos monoclonais (Anexo I 6).

Os anticorpos monoclonais são reconhecidos como ótimas ferramentas no diagnóstico e no tratamento do cancro, são vários os exemplos de anticorpos monoclonais já aprovados e a serem usados em doentes e muitos ainda se encontram em fase de ensaios clínicos (Mahato, 2017):

- ♦ O trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), anticorpo específico para o *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) é usado no tratamento do cancro da mama onde se observa uma sobreexpressão deste recetor;
- ♦ O bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) inibidor da angiogénese liga-se ao VEGF;
- ♦ O rituximab (Rituxan<sup>®</sup>) usado no tratamento do linfoma não-Hodgkin (LNH);
- ♦ O cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) que se liga ao EGFR, é usado no tratamento do cancro colorretal avançado.

As NE conjugadas com anticorpos monoclonais originam um produto híbrido uma vez que ocorre a junção das propriedades únicas de ambos e deste modo obtém-se um produto versátil e específico onde o *uptake* celular e a estabilidade intracelular estão aumentados (Arruebo *et al.*, 2009; Mahato, 2017).

Goldstein *et al.* conjugaram um anticorpo monoclonal, o *anti-human ferritin therapeutic antibody* (AMB8LK), com uma emulsão catiónica para o tratamento de tumores com sobreexpressão de ferritina-H. O conjugado possui maior *uptake* e ligação às células quando comparadas com a NE sem o anticorpo monoclonal, sendo por isso a possibilidade de sucesso terapêutico superior (Goldstein *et al.*, 2005).

Outro grupo de investigadores usou um conjugado do *anti-hypoxia-inducible factor 1-alpha antibody* (HIF1A) com especificidade para as células MGC-803 presentes no cancro do estômago, com uma nanomicela incorporada com paclitaxel, um citotóxico usado frequentemente no tratamento de vários tipos de cancro. Concluíram que este conjugado possui a capacidade de alcançar o alvo de forma específica e seletiva e destruir as células cancerígenas MGC-803 diminuindo os efeitos adversos associados frequentemente com o paclitaxel (Mahato, 2017; Song *et al.*, 2010).

### Nanoemulsões conjugadas com aptâmeros

Os aptâmeros são ácidos oligonucleicos, ou seja, fragmentos curtos de cadeia simples de ácido nucleico (*deoxyribonucleic acid* - DNA ou *ribonucleic acid* - RNA), geralmente com 20 ou menos bases que se ligam ao seu alvo com alta afinidade e seletividade ao transformarem-se em estruturas secundárias e terciárias distintas (Cerchia e Franciscis, 2010; Mahato, 2017; Parashar, 2016; Tan *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2010).

Os aptâmeros são diferentes dos anticorpos monoclonais, mas, no entanto, possuem propriedades semelhantes. Os aptâmeros tornaram-se num foco de atenção no tratamento do cancro devido às suas propriedades particulares e vantagens críticas em relação aos anticorpos monoclonais: possuem tamanho reduzido, a sua síntese é reprodutível e vantajosa, detêm biocompatibilidade e estabilidade, possuem ausência de toxicidade e imunogenicidade e oferecem rápida penetração ao nível dos tecidos (Cerchia e Franciscis, 2010; Mahato, 2017; Parashar, 2016; Tan *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2010).

Em 1990 desenvolveu-se o *systematic evolution of ligands by exponential enrichment* (SELEX), um processo interativo *in vitro* que seleciona o aptâmero de uma biblioteca de sequências de cadeias simples de DNA e RNA consoante a molécula-alvo (Cerchia e Franciscis, 2010; Mahato, 2017).

Por exemplo é possível conjugar um nanopartícula encapsulada com docetaxel com um aptâmero de forma a alcançar os antígenos específicos com maior afinidade e seletividade. Existem diversos aptâmeros contra várias proteínas relacionadas com o cancro tais como o PDGF, o VEGF, o *Human Epidermal Growth factor receptor-3* (HER3) entre outras (Mahato, 2017).

Wu e seus colaboradores ligaram uma cauda lipídica, ou seja, hidrofóbica ao final da cadeia do aptâmero de modo a obter uma maior eficiência no *targeting* às células cancerígenas. O aptâmero neste caso teve função de *building block* para a nanoestrutura e função de reconhecimento para o alvo específico. Conclui-se que o conjugado aptâmero-NE possui maior afinidade de ligação quando comparado com o aptâmero livre sob as mesmas condições. Conheceu-se desta forma as aplicações deste tipo de conjugados na distribuição e no *targeting* de fármacos com sucesso e respetiva baixa toxicidade (Wu *et al.*, 2010).

### **Nanoemulsões conjugadas com ácido fólico**

As isoformas alfa e beta do *folate receptor* (FR) são proteínas que ligam o ácido fólico, uma pequena molécula, com alta afinidade para este recetor. O recetor do folato medeia o *uptake* do ácido fólico para o interior da célula através de endocitose (Mahato, 2017; Parker *et al.*, 2005).

Uma das razões pelo qual o FR têm sido alvo de estudo na terapia do cancro está relacionada com a sobreexpressão do mesmo em cancros como o do ovário, mama, colo do útero, endométrio, rim, pulmão, bexiga, pâncreas, cólon e alguns tumores cerebrais. Em tecidos saudáveis é possível encontra-lo restringido aos pulmões, placenta, rins e plexo coroide (Cho *et al.*, 2008; Mahato, 2017).

Sabe-se também que a densidade deste recetor aumenta à medida que a doença evolui (Mahato, 2017). Torna-se, portanto, importante avaliar o nível de expressão deste recetor nos tecidos a tratar usando por exemplo um radioligando para antecipar o sucesso desta terapia (Parker *et al.*, 2005).

O ácido fólico é usado na síntese das bases azotadas, possui por isso um papel preponderante na sobrevivência e proliferação da célula eucariótica. Têm sido usados em combinação com o ácido fólico diversos fármacos e várias formas de distribuição que possuem como principais vantagens o facto de serem baratos e de não possuírem toxicidade nem imunogenicidade. Alguns exemplos são toxinas, fármacos usados em quimioterapia, oligonucleótidos, lipossomas, nanopartículas, dendrímeros e micelas (Mahato, 2017; Parker *et al.*, 2005; Quintana *et al.*, 2002).

Hong *et al.* concluíram que a doxorrubicina encapsulada numa micela com ácido fólico possuía maior eficácia a alcançar o alvo e um *uptake* melhorado pelas células do carcinoma hepático quando comparados com micelas sem ácido fólico (Hong *et al.*, 2008).

### **Nanoemulsões conjugadas com oligonucleótidos**

Os oligonucleótidos possuem algumas desvantagens: são instáveis, possuem semi-vida curta nos fluidos biológicos e a sua penetração celular é reduzida. A transformação de ligações fosfodiéster em ligações fosforotioato melhora a estabilidade química, mas nenhum efeito produz no *uptake* celular. De forma a ultrapassar estas dificuldades várias foram as estratégias propostas: conjugação de *small interfering RNA* (siRNA) com PEG, criação de

sistemas de distribuição de que são exemplo os lipossomas catiónicos, o *polyelectrolyte complex* (PEC) *micelle-based*, os nanosistemas sensíveis ao pH e os complexos plasmídeos-DNA/lípidos (Kumar e Divya, 2015; Mahato, 2017).

Um exemplo deste tipo de sistemas é o desenvolvido por Zhu et al., uma micela catiónica biodegradável formada por um co-polímero de baixo peso molecular em três blocos PDMAEMA-PCL-PDMAEMA com o intuito de co-distribuir paclitaxel e siRNA em células do carcinoma da próstata. Conclui-se que este sistema oferece distribuição e eficácia melhorada e apresenta como vantagens a facilidade de preparação, o facto de ser biodegradável e de possuir baixa citotoxicidade (Mahato, 2017; Zhu et al., 2010).

## Conclusão

A nanotecnologia proporcionou uma revolução na área do *drug delivery* com o aparecimento de vários tipos de nanosistemas cada um com as suas respetivas vantagens e desvantagens. De entre eles podemos salientar as nanopartículas metálicas e de sílica mesoporosa, as nanoesferas, as nanocápsulas, as micelas poliméricas, os lipossomas, os dendrímeros, os nanotubos de carbono, os nanocristais, os hidrogéis e por fim as NE.

As NE são cada vez mais consideradas como uma arma muito poderosa no tratamento do cancro e são empregadas de forma muito variada numa panóplia de sistemas farmacêuticos. Oferecem diversas áreas de aplicação e inúmeras vantagens como por exemplo:

- ♦ Mascararem o sabor desagradável de alguns fármacos
- ♦ Proteger os fármacos de degradação enzimática e química
- ♦ Possibilitar o aumento da solubilidade
- ♦ A melhoria da biodisponibilidade

As NE são associadas com a redução da toxicidade e em alguns casos com um aumento da eficácia quando comparado com a administração do mesmo fármaco sem este estar formulado numa NE. A sua alta especificidade de ação permite alcançar apenas as células cancerígenas diminuindo efeitos adversos do tratamento uma vez que os tecidos saudáveis não são afetados.

Existem atualmente quatro tipo de conjugados que podem ser associados com as NE: anticorpos monoclonais, aptâmeros, ácido fólico e oligonucleótidos os quais demonstram ser opções promissoras e ferramentas úteis no tratamento do cancro.

Assim se conclui que as NE são sistemas de distribuição de fármacos atrativos e versáteis e devem continuar a ser alvo de estudos intensos, de modo a desenvolver ainda mais esta área da terapêutica, para que se aumente a taxa de cura e a melhoria da esperança de vida dos doentes com cancro.

## Referências Bibliográficas

ALLERGAN - Prescribing Information of Restasis®. EUA: Irvine, 2017. [Acedido a 15 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [https://www.allergan.com/assets/pdf/restasis\\_pi.pdf](https://www.allergan.com/assets/pdf/restasis_pi.pdf)

ALI, A., ANSARI, V. A., AHMAD, U., AKHTAR, J., JAHAN, A. - Nanoemulsion: an advanced vehicle for efficient drug delivery. *Drug Research*. (2017).

AMMAR, H. O., SALAMA, H. A., GHORAB, M., MAHMOUD, A. - Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*. 10,3 (2009) 808–19.

ANVISA - Antimicrobianos: principais grupos disponíveis para uso clínico. 2007. [Acedido a 17 de Julho de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/lactamicos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/lactamicos.htm)

ARRUEBO, M., VALLADARES, M., GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, A. - Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Nanomaterials*. (2009).

BAMRUNGSAP, S., ZHAO, Z., CHEN, T., WANG, L., LI, C., FU, T., TAN, W. - Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine*. 7,8 (2012) 1253-1271.

CABAN, S., AYTEKIN, E., SAHIN, A., CAPAN, Y. - Nanosystems for drug delivery. *OA Drug Design & Delivery*. 2,1 (2014) 1-7.

CARBONE, C., CUPRI, S., LEONARDI, A., PUGLISI, G., PIGNATELLO, R. - Lipid-based nanocarriers for drug delivery and targeting: a patent survey of methods of production and characterization. *Pharmaceutical Patent Analyst*. 2,5 (2013) 665-677.

CARMELIET, P., JAIN, R. K. - Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 473,7347 (2011) 298-307.

CERCHIA, L.; FRANCISCIS, V. - Targeting cancer cells with nucleic acid aptamers. *Trends in Biotechnology*. 28,10 (2010) 517-525.

CHEN, F., QI, X., QIAN, M., DAI, Y., SUN, Y. - Tackling the tumor microenvironment: what challenge does it pose to anticancer therapies? *Protein and Cell*. 5,11 (2014) 816-826.

CHEN, F., ZHUANG, X., LIN, L., YU, P., WANG, Y., SHI, Y., HU, G., SUN, Y. - New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Medicine*. 13,45 (2015).

CHO, K., WANG, X., NIE, S., CHEN, Z., SHIN, D. M. - Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research*. 14,5 (2008) 1310-1316.

CONSTANTINIDES, P. P., CHAUBAL, M. V., SHORR, R. - Advances in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60,6 (2007) 757-767.

DEMETZOS, C., PIPPA, N. - Advanced drug delivery nanosystems ( aDDnSs ): a mini-review. *Drug Delivery*. 7544 (2013) 1-8.

EMA - Resumo das características do medicamento Fortovase®. Reino Unido: Londres, 2003. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/2005082410179/anx\\_10179\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/2005082410179/anx_10179_pt.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Norvir®. Reino Unido: Londres, 2006. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000127/WC500028728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Herceptin®. Reino Unido: Londres, 2010. [Acedido a 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Nexavar®. Reino Unido: Londres, 2011. [Acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Votrient®. Reino Unido: Londres, 2013. [Acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001141/WC500094272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Avastin®. Reino Unido: Londres, 2015. [Acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx\\_137926\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx_137926_pt.pdf)

EMA - Resumo das características do medicamento Sutent<sup>®</sup>. Reino Unido: Londres, 2016. [Acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf)

ESTANQUEIRO, M., AMARAL, M. H., CONCEIÇÃO, J., LOBO, J. M. S. - Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 126 (2014) 631-648.

GANTA, S., SHARMA, P., PAXTON, J. W., BAGULEY, B. C., GARG, S. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in long-circulating nanoemulsion. *Journal of Drug Targeting*. 18,2 (2010) 125-133.

GANTA, S., TALEKAR, M., SINGH, A., COLEMAN, T. P., AMIJI, M. M. - Nanoemulsions in translational research: opportunities and challenges in targeted cancer therapy. *AAPS PharmSciTech*. 15,3 (2014) 694-708.

GOLDSTEIN, D., NASSAR, T., LAMBERT, G., KADOUCHE, J., BENITA, S. - The design and evaluation of a novel targeted drug delivery system using cationic emulsion: antibody conjugates. *Journal of Controlled Release*. 108 (2005) 418-432.

GUPTA, A., ERAL, H. B., HATTON, T. A., DOYLE, P. S. - Nanoemulsions: formation, properties and applications. *The Royal Society of Chemistry*. 12,11 (2016) 2826-2841.

HONG, G., YUAN, R., LIANG, B., SHEN, J., YANG, X., SHUAI, X. - Folate-functionalized polymeric micelle as hepatic carcinoma-targeted, MRI-ultrasensitive delivery system of antitumor drugs. *Biomedical Microdevices*. 10,5 (2008) 693-700.

INFARMED - Folheto informativo Cyteal<sup>®</sup>. Portugal, 2008. [Acedido a 27 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2286&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2286&tipo_doc=fi)  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2286&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2286&tipo_doc=fi)

INFARMED - Folheto informativo Intralipid<sup>®</sup> 10% e 20%. Portugal, 2009. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4575&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4575&tipo_doc=fi)

INFARMED - Folheto informativo Canespor<sup>®</sup>. Portugal, 2010. [Acedido a 27 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5845&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5845&tipo_doc=fi)

INFARMED - Folheto informativo ClinOleic® 20%. Portugal, 2011. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1957&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1957&tipo_doc=fi)

INFARMED - Prontuário Terapêutico. Portugal, 2012. ISBN: 978-989-8369-11-6

INFARMED - Folheto informativo Sandimmun Neoral®. Portugal, 2015. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7745&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7745&tipo_doc=fi)

INFARMED - Medicamentos Manipulados. Portugal, 2016. [Acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

INFARMED - Folheto informativo Microlax®. Portugal, 2017. [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5588&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5588&tipo_doc=fi)

IUPAC - Ostwald ripening. 2014. [Acedido a 6 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://goldbook.iupac.org/html/O/O04348.html>

JAIWAL, M., DUDHE, R., SHARMA, P. K. - Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech.* 5,2 (2015) 123-127.

KALE, S. N., DEORE, S. L. - Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 8,1 (2017) 39-47.

KRAMER, S. J., FABRE, L. F. - Nasally administrable composition of zolpidem and methods of use. (2008).

KUMAR, G. P., DIVYA, A. - Medicinal chemistry nanoemulsion based targeting in cancer therapeutics. *Medicinal Chemistry.* 5,6 (2015) 272-284.

LABORATOIRES ASEPTA - Pó absorvente Akileine. França: Mônaco, 2017. [Acedido a 27 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.asepta.com/pt/nossos-produtos/les-gammes/akileine/akileine-soins-verts/poudre-absorbante/>

LALLEMAND, F., FELT-BAEYENSA, O., BESSEHIRB, K., BEHAR-COHENC, F., GURNY, R. - Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 56,3 (2003) 307-318.

- LETCHEFORD, F., BURT, H. - A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 65,3 (2007) 259-269.
- LINTON, S. S., SHERWOOD, S. G., DREWS, K. C., KESTER, M. - Targeting cancer cells in the tumor microenvironment: opportunities and challenges in combinatorial nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 8,2 (2015) 208-222.
- LU, Y., QI, J., WU, W. - Absorption, disposition and pharmacokinetics of nanoemulsions. *Current Drug Metabolism*. 13,4 (2012) 396-417.
- MAHATO, R. - Nanoemulsion as targeted drug delivery system for cancer therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 3,2 (2017) 83-97.
- NASR, M., NAWAZ, S., ELHISSI, A. - Amphotericin B lipid nanoemulsion aerosols for targeting peripheral respiratory airways via nebulization. *International Journal of Pharmaceutics*. 436,1-2 (2012) 611-616.
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código deontológico da ordem dos farmacêuticos. Portugal. [Acedido a 02 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
- PARASHAR, A. - Aptamers in therapeutics. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10,6 (2016) 1-6.
- PARKER, N., TURK, M. J., WESTRICK, E., LEWIS, J. D., LOW, P. S., LEAMON, C. P. - Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. *Analytical Biochemistry*. 338,2 (2005) 284-293.
- QUINTANA, A., RACZKA, E., PIEHLER, L., LEE, I., MYC, A., MAJOROS, I., PATRI, A. K., THOMAS, T., MULÉ, J., BAKER, J. R. - Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. *Pharmaceutical Research*. 19,9 (2002) 1310-1316.
- RAJPOOT, P., PATHAK, K., BALI, V. - Therapeutic applications of nanoemulsion based drug delivery systems: a review of patents in last two decades. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*. 5 (2011) 163-172.

SAFARI, J., ZARNEGAR, Z. - Advanced drug delivery systems: nanotechnology of health design a review. *Journal of Saudi Chemical Society*. 18,2 (2014) 85-99.

SALIM, N., AHMAD, N., MUSA, S. H., HASHIM, R., TADROS, T. F., BASRI, M. - Nanoemulsion as a topical delivery system of antipsoriatic drugs. *RSC Advances*. 6,8 (2016) 6234-6250.

SANOFI - Dulcosoft®. Portugal, 2017. [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft.html>

Shiseido Group - Formulation Technology. [Acedido a 03 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.shiseidogroup.com/rd/development/formulation.html>

SINGH, R., LILLARD, J. W. - Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology*. 86,3 (2009) 215-223.

SINGH, Y., MEHER, J. G., RAVAL, K., KHAN, F. A., CHAURASIA, M., JAIN, N. K., CHOURASIA, M. K. - Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 252 (2017) 28-49.

SONG, H., HE, R., WANG, K., RUAN, J., BAO, C., LI, N., JI, J., CUI, D. - Anti-HIF-1 $\alpha$  antibody-conjugated pluronic triblock copolymers encapsulated with paclitaxel for tumor targeting therapy. *Biomaterials*. 31,8 (2010) 2302-2312.

SOUTO, E. B., NAYAK, A. P., MURTHY, R. S. R. - Lipid nanoemulsions for anti-cancer drug therapy. *Pharmazie*. 66,7 (2011) 473-478.

TALEKAR, M., GANTA, S., AMIJI, M., JAMIESON, S., KENDALL, J., DENNY, W. A., GARG, S. - Development of PIK-75 nanosuspension formulation with enhanced delivery efficiency and cytotoxicity for targeted anti-cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 450,1-2 (2013) 278-289.

TAN, W., WANG, H., CHEN, Y., ZHANG, X., ZHU, H., YANG, C., YANG, R., LIU, C. - Molecular aptamers for drug delivery. *Trends in Biotechnology*. 29,12 (2011) 634-640.

WHITESIDE, T. L. - The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 27,45 (2008) 5904-5912.

WHO – Definition of cancer. 2017. [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>

WOOSTER, T. J., GOLDING, M., SANGUANSRI, P. - Impact of oil type on nanoemulsion formation and ostwald ripening stability. *Langmuir*. 24,22 (2008) 12758-12765.

WU, Y., SEFAH, K., LIU, H., WANG, R., TAN, W. - DNA aptamer-micelle as an efficient detection/delivery vehicle toward cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107,1 (2010) 5-10.

YANG, R., YANG, S., SHIM, W., CUI, F., CHENG, G., KIM, I., KIM, D., CHUNG, S., SHIM, C. - Lung-specific delivery of paclitaxel by chitosan-modified PLGA nanoparticles via transient formation of microaggregates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 98,3 (2009) 970-984.

ZHU, C., JUNG, S., LUO, S., MENG, F., ZHU, X., PARK, T. G., ZHONG, Z. - Co-delivery of siRNA and paclitaxel into cancer cells by biodegradable cationic micelles based on PDMAEMA-PCL-PDMAEMA triblock copolymers. *Biomaterials*. 31,8 (2009) 2408-2416.

# Anexos

## Anexo I: Análise SWOT do estágio curricular em FC

<b>Ambiente interno</b>	<i>Strengths</i> (Forças)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Localização</li> <li>♦ Horário de funcionamento</li> <li>♦ Instalações e equipamentos</li> <li>♦ Recursos humanos</li> <li>♦ Sistema informático</li> <li>♦ Informação e consulta de documentação científica</li> <li>♦ Participação ativa em todas as tarefas</li> <li>♦ Utentes fidelizados e fichas de utentes</li> <li>♦ Apoio domiciliário</li> </ul>
	<i>Weaknesses</i> (Fraquezas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Insegurança</li> <li>♦ Dificuldades na comunicação</li> <li>♦ Receitas manuais</li> </ul>
<b>Ambiente externo</b>	<i>Opportunities</i> (Oportunidades)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Fornecedores</li> <li>♦ Grupo de compras</li> <li>♦ Prescrição por DCI</li> <li>♦ Pluralidade de produtos</li> <li>♦ Farmácias portuguesas e cartão saúde</li> <li>♦ Formações complementares</li> </ul>
	<i>Threats</i> (Ameaças)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Preparação de manipulados</li> <li>♦ Esgotados e produtos rateados</li> <li>♦ Erros de <i>stock</i></li> <li>♦ Alterações constantes das comparticipações dos medicamentos</li> <li>♦ Crise económica e fraco poder de compra</li> <li>♦ Venda de MNSRM fora das farmácias</li> </ul>

## Anexo 2: Exemplo de uma fatura diária da Plural



### Plural - Cooperativa Farmacêutica, Crl

Rua Manuel Madeira, n° 35 - Apartado 8144  
3025-047 Coimbra  
Reg CRCC / NIF 500349142  
Capital social variável

Tel: 239499400  
Fax: 239499440  
e-Mail: geral@plural.pt  
Url: www.plural.pt

#### Fatura

Doc Nº: 2200 1/8202970917  
Data: 22-08-2017  
Cliente: 13364  
NIF: PT506926955  
Código AT: 5479742058  
Carga: Coimbra  
Descarga: Sever do Vouga  
Moeda: EUR1336044333



Farmácia Terra  
FARMÁCIA TERRA, LDA FARMÁCIA TERRA  
R. Comendador Augusto M. Pereira  
3740-254 Sever do Vouga

Original  
Página 1 de 1

Código - Processado por programa certificado n.º 531/A7

Maque	Cód.	Designação	Lote	P.Val (RMSA)	Qnc	UFora	PVP	PVA (a)	PVP	Desc %	Prtiqua %	IVA %	Valor
Referência: 209154													
192415	5078357	TOPPHAYO TOMIX NG COMP REV 100MG X 20	MH041A	0019	1	1	10,50	13,60		50,00	6,83	6	6,83
Referência: VVH209134													
15	2841989	LOVENOX PU SER 80MG X 0,2ML X 6 AMP	7L43DA	0420	1	1	38,46	27,07	29,77		29,77	6	29,77
												Sub-Total	36,00

Art.36º, n.º5, Al. f) CIVA - Os bens e serviços constantes deste documento foram colocados à disposição do adquirente na data do mesmo.

Taxa	Base	Margem PVA(b)	Incidência	Valor IVA	Sujeito ded.		Incidência	
6 %	36,60	0,20	36,80	2,21	29,77		36,00	
					N sujeito ded.	14,99	IVA	2,21
					Desconto	0,16	TOTAL	39,01
					Margem PVA	0,20		
Total das unidades fornecidas:				2 UN				

(a) PVA acrescido da taxa sobre a comercialização de medicamentos.  
(b) Produtos de portfólio e net sobre o qual incide a margem PVA. Não sujeito a dedução. Desconto incide sobre PVA - 7% tafarmed (5,4%).  
Se a fatura for liquidada até 26.08.2017 beneficia de um desconto financeiro de 2,11 Eur.  
O prazo para reclamação é de 5 dias após data da emissão. O documento é considerado confirmado no final desse período.  
Para mais informações consulte a sua área de cliente em [www.plural.pt](http://www.plural.pt)



## Anexo 4: Gestão de devoluções no Sifarma2000®

Edição de Devoluções

**Guia de Devolução**

Fornecedor:  ... NIF:  **CRIAÇÃO**

Local de Descarga:

Nº Guia:  Data:  Hora:  Custo total s/lva:  Veículo:

Início do Transporte: 24-08-2017 16:43 Local de Carga: FARMACIA TERRA

Notas:

**[ Detalhe ]**

Produtos adquiridos entre  e  Valorar na Impressão  P.V.P.  Preço de Custo

Produto	Lote	Qt dev.	Stock	Preço Custo	P.V.P.	IVA	Motivo Devolução	Out	Origem

Código do Produto:

[F2] Aprovar [F3] Suspender [F4] Produto [F7] Hist. Compras [F5] Outras Dev. [F6] Validades Produto x de y

[Esc] Sair

an\*online Pesquisa ANFOne SANDRA 2.9.3 012 ...

## Anexo 5: Lista de controlo de prazos de validades no Sifarma2000®

Previsão de Impressão do Sifarma 2000

**FARMACIA TERRA**  
Avª Com. Augusto Martins Pereira, 151 NIF: 508926955  
3740-254 SEVER DO VOUGA Telefone: 234597033/234558304  
Dir. Téc. Dr. Fernando Manuel Oliveira Terra

### Lista de Controlo de Prazos de Validades

Expiram entre 08-2017 e 02-2018 no local FARMACIA TERRA

Ord.	Código	Designação	Lote	Stock	Pratel.	Validade	Correcção
1	7395657	Absorvit Ferro Plus Xarope 300ml xars mL	LOTE ÚNICO	3	E23	12-2017	___ - ___
2	2577385	Acabel, 8 mg x 50 comp rev est	LOTE ÚNICO	2	A03	01-2018	___ - ___
3	7747865	Acido Borico Po 1kg Vencilab	LOTE ÚNICO	1	L	08-2017	___ - ___
4	7749556	Acido Salicilico 250g Labsolve	LOTE ÚNICO	1	L	02-2018	___ - ___
5	5934989	Ácido Valpróico Rafiopharm MG, 500 mg x 60 comp lib prol	LOTE ÚNICO	2	A03	01-2018	___ - ___
6	2538387	Acular, 0,5 mg/mL x 5 sol col	LOTE ÚNICO	2	G22	10-2017	___ - ___
7	6945964	A-Derma Sensifui Geleia Mic Olhos100ml	LOTE ÚNICO	1	E26	09-2017	___ - ___
8	3506888	Aerius, 5 mg x 20 comp rev est	LOTE ÚNICO	8	A03	02-2018	___ - ___
9	6643692	Akileine Transp Cr 50ml	LOTE ÚNICO	1	E10	02-2018	___ - ___
10	6491787	Akileine Transp Vap Bi Ativ o 100ml	LOTE ÚNICO	1	E10	02-2018	___ - ___

## Anexo 6: Exemplo de um produto no grupo de compras

FICHA DO PRODUTO

Código: 5245014 Designação: Aerius, 2,5 mg x 30 comp orodisp  Comercialização Autorizada Registo: 0 de 1

Grupo Activo: Desloratadina 2,5 mg Comprimido orodispersível Situação actual: Situação Inicial IVA (%): 6 Grupo: 2 CNPEM: 50046292

Info. Sifarma | Info. Farmácia | Info. Compras/Vendas | Observações | Info. Preço | Grupo Compras

Armazenista: Armazenista desconhecido

Última Actualização:

Última Compra:

**Stk Grupo Compras**

Quant. Disp.	Preço Compra	Dias Stock
<input type="text"/>	0,00€	<input type="text"/>

**Stk Geral Armazenista**

Quant. Disp.	Preço Compra	Dias Stock
<input type="text"/>	0,00€	<input type="text"/>

**Outros Tipos Stock**

Tipo Stk	Preço	Qt. Disp.
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Observações do Stock do Grupo de Compras**

[F2] Encomendas em Curso [F3] Info. Científica [F4] Códigos Alternativos [F6] Bonificacoes

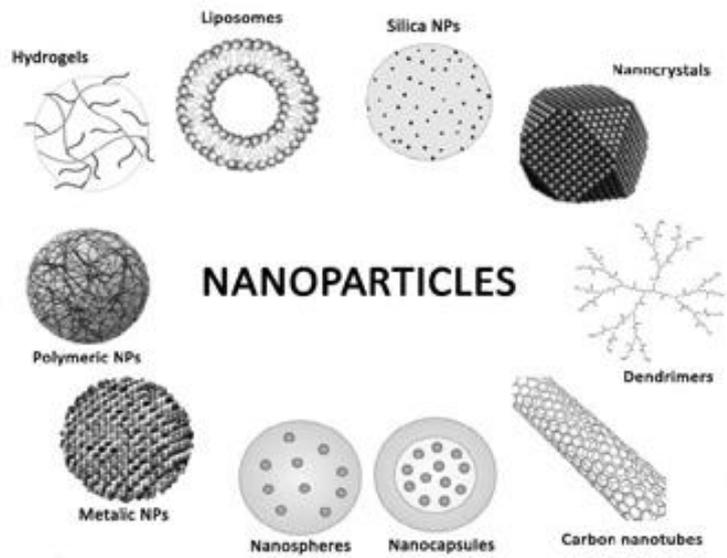
[F7] Alt. Niveis Stock [F8] Inf. Lotes/Stk [F10] Imprimir Cod Barras

an online iSaúde - Diskus Pesquisa ANFOnline ANA 2.9.3 012

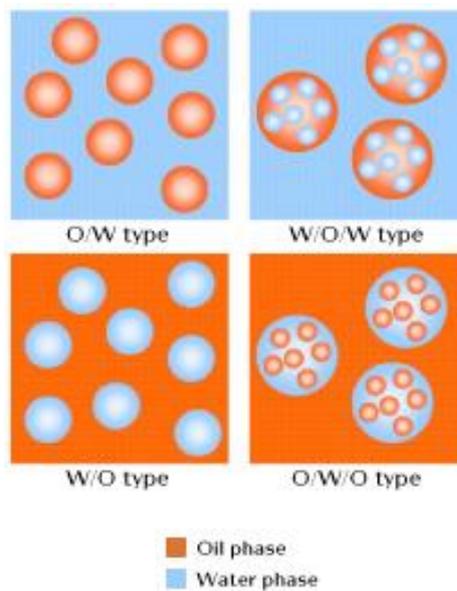
## Anexo 7: Análise SWOT do estágio curricular em IF

<b>Ambiente interno</b>	<i>Strengths</i> (Forças)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Horário e apoio logístico</li> <li>♦ Recursos humanos</li> <li>♦ Circuito e manuseamento de amostras</li> <li>♦ Instalações e equipamentos</li> <li>♦ Ensaio e metodologias</li> <li>♦ Autonomia</li> <li>♦ Interesse pela indústria farmacêutica e percurso académico</li> </ul>
	<i>Weaknesses</i> (Fraquezas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Período de estágio</li> </ul>
<b>Ambiente externo</b>	<i>Opportunities</i> (Oportunidades)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Contato com os antibióticos: penicilinas e cefalosporinas</li> <li>♦ Contato com outros setores</li> <li>♦ Funções do farmacêutico</li> <li>♦ Estágios curriculares ao longo do curso</li> </ul>
	<i>Threats</i> (Ameaças)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Desconto de horas para possibilitar o estágio</li> <li>♦ Estágio não obrigatório</li> <li>♦ Especificidade do estágio</li> </ul>

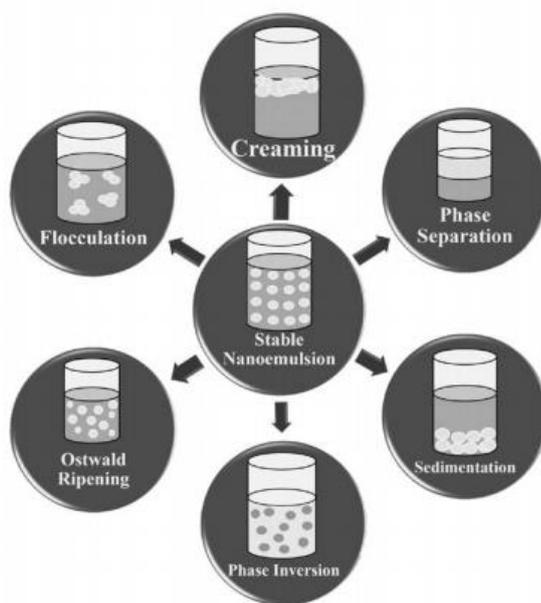
**Anexo 8:** Tipos de nanopartículas (Caban *et al.*, 2014)



**Anexo 9:** Tipos de nanoemulsões. Adaptado de <https://www.shiseidogroup.com/rd/development/formulation.html>.



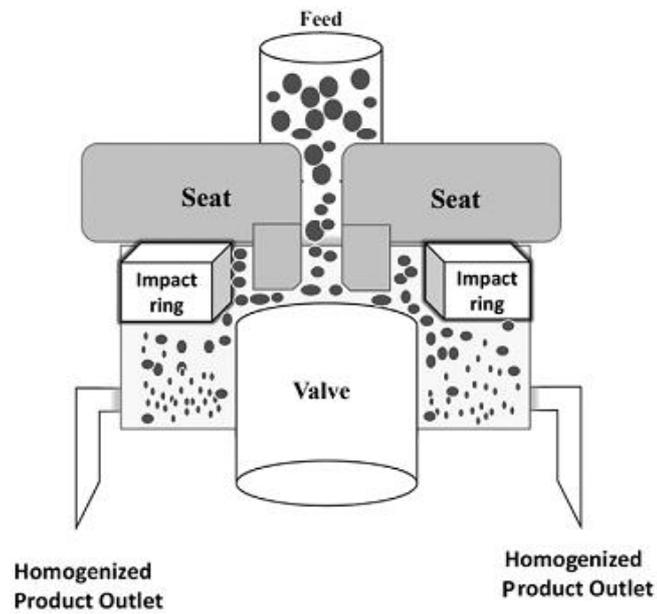
**Anexo 10:** Problemas de estabilidade associados às nanoemulsões (Ali et al., 2017).



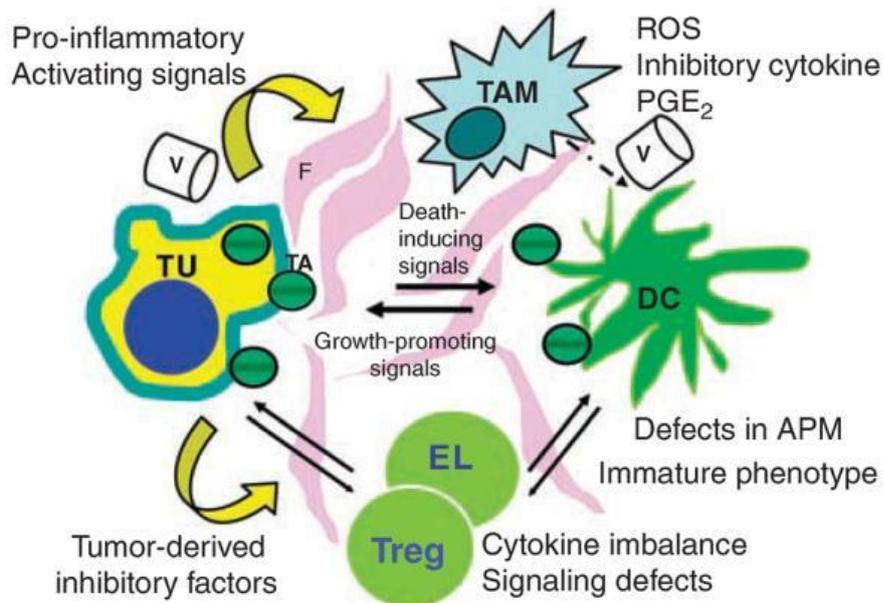
**Anexo 11:** Esquema resumo dos métodos de produção de nanoemulsões. Adaptado de (Ali et al., 2017).



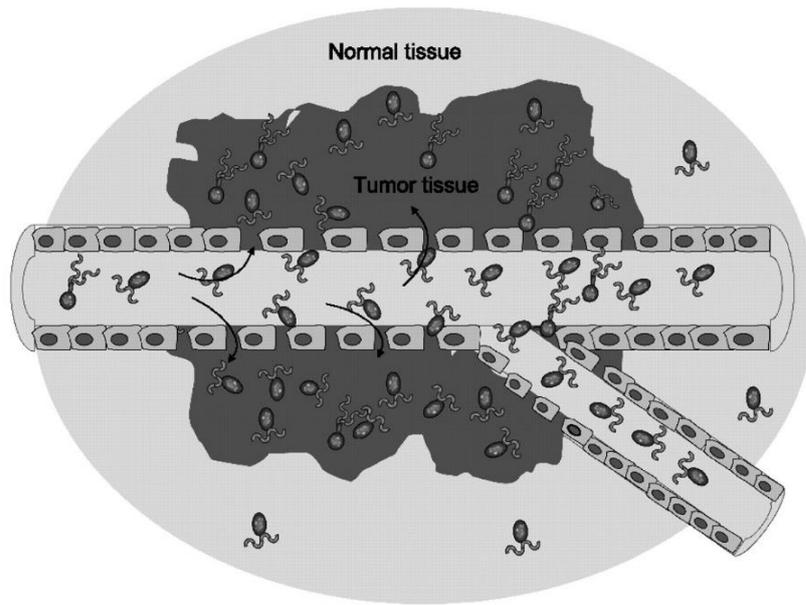
**Anexo 12:** Homogeneizador de alta-pressão (Ali et al., 2017).



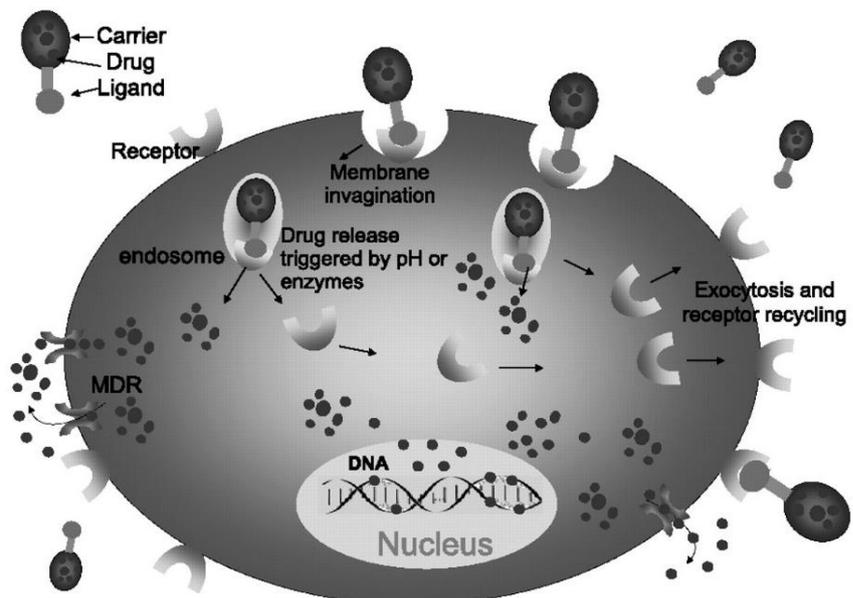
**Anexo 13:** Tumor microenvironment e interações dos vários tipos de células: fibroblastos (F), vasos sanguíneos (V), tumor (TU), *tumor-associated macrophages* (TAM), *dendritic cells* (DC), *effector lymphocytes* (EL), *regulatory T cells* ( $T_{reg}$ ), *tumor-derived antigens* (TA), *reactive oxygen species* (ROS), *prostaglandin E<sub>2</sub>* (PGE<sub>2</sub>), *additional primary malignancies* (APM) (Whiteside, 2008).



**Anexo 14:** Passive targeting recorrendo ao EPR effect (Cho et al., 2008).



**Anexo 15:** Active targeting (Cho et al., 2008).



**Anexo 16:** Produção de anticorpos monoclonais (Arruebo et al., 2009).

