



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rui Pedro Neves da Silva

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Marta Costa e da Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “O 5-Fluorouracilo como fármaco oncológico” sob a orientação da Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciência Farmacêutica.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rui Pedro Neves da Silva

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Marta Costa e da Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “O 5-Fluorouracil como fármaco oncológico” sob a orientação da Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciência Farmacêutica.

Setembro 2023

Eu, Rui Pedro Neves da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018294301, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O 5-Fluorouracilo como Fármaco Oncológico.” 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, salvaguardado sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2023.

Rui Pedro Neves da Silva

(Rui Pedro Neves da Silva)

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais e irmã por estarem sempre presentes e serem um apoio incondicional. Estou eternamente grato por tudo o que sacrificaram para tornar tudo isto possível.

À minha irmã Mariana, foi um exemplo de persistência e trabalho, que sem dúvida me ajudou a atingir os meus objetivos.

À Eduarda, que transformou o meu caminho neste curso e me trouxe momentos muito especiais e vontade de me tornar melhor nos momentos mais difíceis.

À minha família de praxe por tão bem me terem acolhido e estado presentes nos momentos mais marcantes.

Aos amigos de Coimbra, em particular ao Xano e Guilherme, por terem crescido comigo durante 5 anos e se tornarem família, independente do que o futuro nos traga.

À minha cadela Blue, que todas as semanas, estava na estação de comboios ansiosamente à espera do meu regresso.

À Professora Doutora Ana Telmo Cabral, orientadora da minha monografia, por toda a ajuda, disponibilidade e amabilidade.

À Farmácia São Martinho pela paciência, partilha de conhecimentos e por me demonstrarem o verdadeiro significado desta nobre profissão que é ser farmacêutico.

À Bluepharma, especialmente à equipa dos Assuntos Regulamentares, pela excelente oportunidade e por todas as ferramentas e ensinamentos que me transmitiram.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelas experiências e ensinamentos que me fizeram crescer como pessoa e futuro profissional.

A ti, Coimbra, por teres sido a melhor escolha da minha vida. O teu sol, a tua tradição e os teus estudantes, fazem de ti a mais bela das cidades. A ti, agradeço-te por me teres feito aprender, lutar e crescer. É um orgulho ter feito parte da tua história, vais ser sempre a saudade que nunca esquecerei.

A todos vós, o meu sincero obrigado.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1.	Introdução	8
2.	Enquadramento – Farmácia São Martinho	8
2.1.	Localização e Horário de Funcionamento	8
2.2.	Instalações	9
3.	Análise SWOT	9
3.1.	Pontos Fortes	10
3.1.1.	Localização da farmácia	10
3.1.2.	Disponibilização de medicação para Instituições	10
3.1.3.	Inventário da farmácia	10
3.1.4.	Integração na equipa	10
3.1.5.	Prestação de serviços farmacêuticos	11
3.2.	Pontos Fracos	11
3.2.1.	Estacionamento	11
3.2.2.	Publicidade e informação excessiva	11
3.2.3.	Falta de armazenamento	12
3.2.4.	Associação entre o nome comercial do medicamento e a prescrição por Denominação Comum Internacional	12
3.3.	Oportunidades	12
3.3.1.	Serviços de farmacoterapia e aconselhamento farmacêutico	12
3.3.2.	Formações	13
3.4.	Ameaças	13
3.4.1.	Rutura de <i>stock</i>	13
3.4.2.	Pedidos de venda de medicamentos sujeitos a receita médica sem apresentação da devida prescrição	13
3.4.3.	Parafarmácias	14
4.	Casos Práticos	14
5.	Conclusão	16
	Bibliografia	17

Parte II - Relatório de Estágio Indústria Farmacêutica

	Abreviaturas	19
1.	Introdução	20
2.	Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.	20
2.1.	Departamento de assuntos regulamentares	21
3.	Análise SWOT	21
3.1.	Pontos Fortes	22
3.1.1.	Acolhimento e integração na equipa	22
3.1.2.	Disponibilização do material de trabalho	23
3.1.3.	Envolvimento nas tarefas	23
3.2.	Pontos Fracos	23
3.2.1.	Duração do estágio	23
3.3.	Oportunidades	24
3.3.1.	Formação inicial	24
3.3.2.	Contacto com um Dossier	24

3.4.	Ameaças	24
3.4.1.	Acessibilidade ao estágio.....	24
4.	Conclusão.....	25
	Bibliografia.....	26

Parte III - "O 5-Fluorouracilo como fármaco oncológico"

	Abreviaturas.....	28
	Abstract	29
	Resumo	30
1.	Introdução.....	31
2.	O que é o cancro?.....	31
2.1.	<i>Hallmarks</i> do cancro.....	32
2.1.1.	Manutenção de um sinal proliferativo.....	32
2.1.2.	Evasão de supressores de crescimento.....	33
2.1.3.	Resistência à apoptose.....	34
2.1.4.	Imortalidade (replicação eterna).....	34
2.1.5.	Angiogénese.....	35
2.1.6.	Invasão e metastização.....	36
2.1.7.	Instabilidade genómica.....	36
2.1.8.	Desregulação energética da célula.....	37
2.1.9.	Evasão ao sistema imunitário.....	38
2.1.10.	Inflamação promotora do desenvolvimento do tumor.....	38
3.	Epidemiologia do cancro em Portugal e na União Europeia.....	39
4.	Fatores de risco.....	40
5.	5-Fluorouracilo.....	41
5.1.	Indicações Terapêuticas.....	41
5.2.	Posologia e Modo de Administração.....	41
5.3.	Mecanismo de ação.....	43
5.4.	Efeitos adversos.....	43
5.5.	Contra-indicações.....	44
5.6.	Toxicidade.....	44
5.7.	Melhoria dos prognósticos.....	45
6.	Mecanismos de resistência ao 5-FU.....	45
7.	Conclusão.....	46
	Bibliografia.....	48

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Martinho

Sob orientação da Dra. Marta Costa

Abreviaturas

DCI: Denominação Comum Internacional

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FSM: Farmácia São Martinho

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM: Medicamentos sujeitos a receita médica

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

De acordo com o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), os estudantes do 5º ano realizam, no 2º semestre, um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária por um período mínimo de 670 horas.

Durante este período formativo, o estudante recebe a oportunidade de contactar com a realidade profissional e de consolidar e aplicar todos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, experienciando também em primeira mão a atividade que, por muitas vezes, é a primeira linha prestadora de cuidados de saúde à população.

O presente relatório de estágio apresenta uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de forma a realizar uma apreciação crítica do meu período de estágio em Farmácia Comunitária realizado entre o período de 9 de janeiro e 28 de abril de 2023, sob orientação da Dra. Marta Costa, Diretora Técnica da Farmácia São Martinho.

2. Enquadramento – Farmácia São Martinho

2.1. Localização e Horário de Funcionamento

A Farmácia São Martinho (FSM) faz parte do grupo Farmácias Salrifarma - Produtos Farmacêuticos Lda., sendo a diretora técnica do grupo a Dra. Marta Costa. A FSM localiza-se na Rua da Escola Agrícola, em São Martinho do Bispo, pertencente ao distrito de Coimbra. O seu horário de funcionamento é de segunda-feira a domingo, das 8:30h às 20h de segunda a sábado, sem interrupção para almoço, e funcionando ao domingo das 8.30h às 13h. A equipa é composta por 5 colaboradoras, 4 farmacêuticas, 1 técnica auxiliar de farmácia e 1 auxiliar operacional.

Dado à sua longa existência, a FSM tem vários utentes fidelizados, especialmente pela relação de familiaridade e amizade criada com os membros da equipa que trabalham para a farmácia há bastantes anos. É este ambiente que permite que se conheça melhor as histórias clínicas dos utentes, melhorando a resposta para cada um deles.

É também importante realçar que a farmácia recebe vários estagiários, tanto profissionais como curriculares, que ajudam no desenvolvimento de novas ideias e progressão tecnológica da farmácia.

2.2. Instalações

As instalações da FSM obedecem às Boas Práticas de Farmácia Comunitária e ao Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, que estabelece o atual regime jurídico das farmácias de oficina [4,5]. O Artigo 29.º do Decreto-Lei mencionado, explana o dever das farmácias em possuir instalações apropriadas garantindo a segurança, conservação e preparação dos medicamentos, bem como, a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal.

3. Análise SWOT

A tabela seguinte (Tabela I) representa uma análise SWOT que abrange o meu período na FSM. Neste contexto, foram identificados os elementos positivos, ou seja, os Pontos Fortes (*Strengths*), bem como as áreas que requerem atenção e aprimoramento, os Pontos Fracos (*Weaknesses*). São também destacadas as perspetivas favoráveis para o crescimento, representadas pelas Oportunidades (*Opportunities*), e os desafios a ultrapassar, denominados Ameaças (*Threats*).

Tabela I: Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na FSM.

Strengths <ul style="list-style-type: none">• Localização da farmácia• Disponibilização de medicação para instituições• Inventário da farmácia• Integração na equipa• Prestação de serviços farmacêuticos	Weaknesses <ul style="list-style-type: none">• Estacionamento• Publicidade e informação excessiva• Falta de espaço de armazenamento• Associação entre o nome comercial do medicamento e a prescrição por denominação comum internacional• Problemas de comunicação com outras farmácias do grupo
Opportunities <ul style="list-style-type: none">• Serviços de farmacoterapia e aconselhamento farmacêutico• Realização de consultas de nutrição e osteopatia• Formações	Threats <ul style="list-style-type: none">• Rutura de stock• Pedidos de venda de medicamentos sujeitos a receita médica sem apresentação da devida prescrição• Parafarmácias

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização da farmácia

A FSM possui uma localização estratégica na localidade de São Martinho do Bispo, uma vez que se encontra perto de uma residência de estudantes, uma escola primária, um banco, uma igreja e uma pastelaria. Esta localização privilegiada, além de aumentar a visibilidade da farmácia, torna-a um ponto de referência importante na comunidade local. A diversidade de serviços que se encontram perto da FSM proporciona um público alvo com diferentes faixas etárias, criando assim uma maior diversidade de situações com as quais tive a oportunidade de contactar.

3.1.2. Disponibilização de medicação para Instituições

A FSM fornece, atualmente, medicamentos a lares de terceira idade e para o Centro Educativo dos Olivais, o que se revelou uma valiosa oportunidade de aprendizagem.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar no processo de dispensa de medicamentos, sendo envolvido em todas as etapas do processo, nomeadamente a preparação da medicação, gestão de preços e métodos de pagamento.

Esta interação direta com lares de terceira idade e o centro educativo demonstrou a importância da farmácia comunitária, reforçando o seu papel como um pilar fundamental de saúde e bem-estar dos residentes destas instituições.

3.1.3. Inventário da farmácia

O inventário da FSM é notavelmente abrangente, englobando uma ampla gama de referências que incluem medicamentos, produtos de dermocosmética, suplementos alimentares e produtos de uso veterinário. Durante o meu estágio tive a oportunidade de explorar essa diversidade de produtos em colaboração com a restante equipa da FSM. Este envolvimento permitiu-me ter contacto direto sobre como aconselhar os utentes a respeito desses produtos. Esta experiência valiosa contribuiu significativamente para a consolidação dos conhecimentos que adquiri ao longo do MICF.

3.1.4. Integração na equipa

Quando cheguei à FSM encontrei uma equipa jovem que me recebeu extremamente bem e me integrou na equipa desde o primeiro dia. Encontrei um ambiente acolhedor e

descontraído, caracterizado por uma comunicação fluida e uma sensação de conforto para esclarecimento de qualquer dúvida, o que contribuiu para um ambiente de trabalho agradável.

3.1.5. Prestação de serviços farmacêuticos

A FSM disponibiliza serviços farmacêuticos que incluem a determinação de parâmetros bioquímicos, tais como, a medição da glicemia, colesterol total e triglicéridos. Estas avaliações eram realizadas em gabinete ou no *back-office*, garantindo assim o conforto e a privacidade dos utentes. Este aspeto merece destaque, uma vez que é uma prática valiosa de adição aos serviços prestados, proporcionando às pessoas não apenas a medição desses parâmetros, mas também aconselhamento sobre mudanças do estilo de vida que possam melhorar os seus valores. Esta prática não apenas beneficia os utentes, como também fortalece a relação entre eles e a equipa técnica, aprimorando a conexão entre ambas as partes.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Estacionamento

Apesar da sua localização privilegiada em São Martinho do Bispo, a FSM enfrenta um desafio significativo devido à disponibilidade limitada de lugares de estacionamento. Esta limitação é indiscutivelmente uma fraqueza notável, especialmente porque a FSM está situada numa das zonas mais movimentadas. Deste modo, potenciais clientes, ao não encontrarem estacionamento disponível, acabam por seguir para a farmácia concorrente.

Esta situação ressalta a importância de considerar a comodidade e acessibilidade dos clientes. A limitação de estacionamento pode afetar negativamente o fluxo de clientes e a competitividade da farmácia.

3.2.2. Publicidade e informação excessiva

A FSM disponibiliza aos seus utentes uma panóplia de serviços e promoções. Assim, é necessário fazer publicidade a estes serviços e promoções, recorrendo principalmente à afixação de cartazes e *flyers* em zonas estratégicas da farmácia.

No entanto, devido à grande quantidade de informações apresentadas, ocorre um efeito contraproducente, resultando num excesso de informações visuais que acaba por tornar difícil para os utentes identificar qualquer informação específica. A solução para este problema envolveria uma seleção mais criteriosa das informações a serem apresentadas aos utentes.

3.2.3. Falta de armazenamento

Tal como referido anteriormente a FSM disponibiliza uma grande diversidade de produtos. No entanto, o espaço para armazenamento é reduzido criando dificuldades na organização da farmácia, principalmente no *back-office*, o que acaba por gerar, por vezes, alguma dificuldade na procura do medicamento que o utente pretende, especialmente para membros da equipa menos familiarizados com o método de armazenamento, e em última análise pode levar à ocorrência de erros de *stock*.

3.2.4. Associação entre o nome comercial do medicamento e a prescrição por Denominação Comum Internacional

Atualmente, a prescrição médica é realizada através da Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, permitindo que os utentes escolham medicamentos pertencentes ao grupo homogêneo prescrito. Durante o MICF, adquiri conhecimentos sobre as substâncias ativas e as suas classes farmacológicas, mas raramente foram abordados nomes comerciais dos medicamentos.

No início do meu estágio, encontrei alguma dificuldade em associar a DCI aos nomes comerciais dos medicamentos de referência. No entanto, ao longo do meu período de estágio na FSM e, com a ajuda da equipa, consegui superar esta lacuna.

A orientação e o apoio da equipa foram fundamentais para me ajudar a adquirir esta habilidade e garantir um atendimento mais eficiente aos utentes. Esta experiência ilustra como a prática no campo profissional pode complementar a formação académica, proporcionando uma compreensão mais completa e prática do mundo farmacêutico.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Serviços de farmacoterapia e aconselhamento farmacêutico

Para além dos serviços previamente mencionados, podiam ser implementadas consultas de farmacoterapia e aconselhamento farmacoterapêutico, considerando que a farmácia dispõe de 4 farmacêuticas. Isto é especialmente importante devido à grande parte dos utentes da FSM serem idosos, sendo a maioria deles polimedicados.

3.3.2. Formações

A participação em formações externas desempenha um papel crucial no desenvolvimento da profissão, permitindo ao farmacêutico acompanhar as tendências atuais do mercado, constituído uma oportunidade de adquirir novos conhecimentos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações, realizadas *online* na plataforma Bids. Estas formações proporcionaram a aquisição de novos conhecimentos, enriquecendo assim a minha base de informação.

3.4. Ameaças

3.4.1. Rutura de stock

Em 2023, Portugal enfrentou um desafio significativo relacionado à rutura de *stock* de medicamentos, uma situação que teve impactos notáveis na vida dos cidadãos. A falta de disponibilidade de medicamentos essenciais tornou-se uma preocupação para os utentes, profissionais de saúde e autoridades governamentais.

A nível da farmácia foram vários os momentos em que o utente não conseguiu adquirir o produto que procurava devido à rutura de *stock*. Para certos produtos a farmácia criou uma lista de espera, ficando de contactar o utente assim que chegasse o produto. No entanto, alguns produtos estiveram esgotados durante bastante tempo, tornando essas listas longas e demoradas e gerando descontentamento da parte dos clientes.

3.4.2. Pedidos de venda de medicamentos sujeitos a receita médica sem apresentação da devida prescrição

Durante o meu estágio, ocorrem diversas situações em que os utentes chegavam à farmácia solicitando medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem a devida prescrição. Na FSM, a política estabelecida era restrita quanto à não dispensa de MSRM sem a prescrição adequada. Esta abordagem reflete um compromisso com a segurança e bem-estar dos utentes, bem como o cumprimento das regulamentações que visam proteger a saúde pública.

No entanto, muitos utentes mostravam-se descontentes com a decisão da farmácia, argumentando que na farmácia que costumam ir lhes disponibilizam esse produto sem problema e que, por isso, não voltam a ir à FSM.

3.4.3. Parafarmácias

As parafarmácias são locais onde é permitido a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e que trouxe uma maior competitividade às farmácias. As parafarmácias destacam-se pela capacidade em proporcionar um melhor preço para o mesmo produto quando comparado com as farmácias. Assim, um número considerável de pessoas opta por adquirir estes produtos em parafarmácias, mesmo que isso signifique abdicar de um aconselhamento especializado.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

S.S., utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 25-35 anos, dirige-se à FSM para adquirir um produto para a irritação da muda fralda do seu bebé. Comecei por questionar sobre a idade do bebé ao qual me respondeu que tinha 4 meses. Recomendei o uso de Mitosyl Pomada Protetora® por ser uma opção de uso diário, com ação adstringente e absorvente devido ao óxido de zinco presente na sua composição e ação hidratante conferida pelo óleo de fígado de bacalhau, protegendo assim a pele da assadura provocada pelo uso da fralda e prevenindo e acalmando a vermelhidão.¹

Caso Prático II

F.P., utente do sexo masculino com idade compreendida entre os 50-60 anos, com histórico de asma, dirige-se à FSM para aviamento de uma receita de ibuprofeno, paracetamol e compra de produtos de higiene oral na sequência de uma extração dentária. Sendo este um utente habitual da farmácia tinha já conhecimento da sua história de asma pelo que o questionei se tinha referido ao seu médico dentista a sua condição. O utente respondeu que não. Uma vez que os anti-inflamatórios não esteroides, tais como o ibuprofeno, podem precipitar uma crise asmática, pela sua ação broncoconstritora aconselhei o doente a não o utilizar. Como alternativa recomendei que tentasse fazer o controlo da dor apenas com o paracetamol. O utente mostrou alguma preocupação com a possibilidade do paracetamol não ser suficiente para o controlo da dor e que, em situações muito pontuais, já tinha usado ibuprofeno e que não sofreu nenhuma reação adversa. Uma vez que sabia que o utente utilizava uma bomba inalatória sugeri, caso o paracetamol não fosse suficiente no controlo da dor, a toma de ibuprofeno e de uma dose profilática da sua bomba.²

Caso Prático III

B.P., utente do sexo feminino com idade compreendida entre os 20-30 anos, dirige-se à FSM para adquirir a pílula do dia seguinte na sequência de um episódio diarreico. Questionei a utente sobre quantas horas tinham passado desde a toma da pílula contraceptiva, da relação sexual e do episódio diarreico. A utente respondeu que tomou a sua pílula contraceptiva às 20h, que a relação sexual ocorreu por volta das 21h e o episódio diarreico por volta das 23:30h do dia anterior.

Perante esta situação expliquei que a absorção do seu método contraceptivo poderá ter sido inferior, colocando em causa a sua eficácia. Como a relação sexual tinha ocorrido há menos de 72h optei pela dispensa de Postinor[®], recomendado que em caso de novo episódio diarreico ou vómitos, 3 a 4 horas após a toma, deveria tomar o mais rápido possível outro comprimido.³

Caso Prático IV

P.L., utente do sexo feminino com idade entre os 50-60 anos dirige-se à FSM com queixa de prisão de ventre. Questionei há quantos dias apresentava esta sintomatologia à qual me respondeu terem começado há 3 dias. Questionei também sobre o consumo de fibras e de água. Respondeu que tinha um consumo baixo de ambos. Em primeiro lugar, como medida não farmacológica, recomendei o aumento do consumo de fibras e de água e prática de exercício físico. Aconselhei também o uso do Laevolac[®] e Doce Alívio[®], um laxante osmótico e de contacto, respetivamente. Esta associação permite um efeito imediato resultante do laxante de contacto, necessário para o período de latência do laxante osmótico, o qual será fundamental para aumentar a fluidez das fezes. Esta associação é também importante pois, o uso do laxante de contacto está limitado a 2-3 dias devido à obstipação crónica causada pelo seu abuso.^{4,5}

Caso Prático V

M.D., utente do sexo masculino, com idade entre os 30-40 anos dirige-se à FSM com queixas de tosse e nariz entupido, mas sem rinorreia. Questionei sobre há quantos dias apresentava os sintomas. Respondeu que já estava assim há 3 dias. De seguida questionei sobre a presença de expetoração, à qual a utente respondeu ter. Por fim, perguntei se tinha alguma patologia, nomeadamente se era diabética, a qual respondeu que não.

Perante a situação de tosse com expetoração recomendei Grintuss Adult[®], 2 a 4 vezes por dia, durante 5 a 7 dias. Para a situação de congestão nasal recomendei Vibrocil Actilong[®],

um descongestionante nasal em *spray*, 1 *puff* em cada narina de 8 em 8 horas, durante não mais que 5 dias devido ao efeito *rebound*.^{6,7}

Aconselhei a ingestão abundantemente de água como medida não farmacológica.

5. Conclusão

O estágio realizado na FSM proporcionou-me uma experiência valiosa e enriquecedora que me permitiu aplicar e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF. Durante os quatro meses que integrei a equipa da FSM fui exposto a diversas situações e desafios que exigiram não só conhecimentos científicos, mas também competências interpessoais e de gestão. A interação com os utentes e a equipa técnica permitiu-me desenvolver uma compreensão mais profunda das necessidades e preocupações dos utentes, além de melhorar as minhas habilidades de aconselhamento e comunicação.

Este estágio não consolidou apenas o meu conhecimento teórico, mas também me deu uma visão mais abrangente da importância do farmacêutico na comunidade e na promoção da saúde.

Acredito que este estágio foi uma oportunidade inestimável para o meu crescimento profissional e pessoal. Grato pela oportunidade, resta-me agradecer à equipa da FSM pela sua orientação e apoio ao longo deste período.

Bibliografia

1. MITOSYL® - **Mitosyl Pomada Protetora**. [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.mitosyl.pt/produto/mitosyl-pomada-protetora/index.html>.
2. INFARMED, I.P. – **Ibuprofeno® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. INFARMED, I.P. – **Postinor® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
4. INFARMED, I.P. – **Laevolac® Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED, I.P. - **Doce Alívio® Resumo das Características do Medicamento**. - [Consult. 23 mai. 2023]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>.
6. ABOCA - **Grintuss® Xarope Adulto**. [Consult. 5 set. 2023]. Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>.
7. INFARMED, I.P. – **Vibrocil Actilong Resumo das Características do Medicamento**. [Consult. 23 mai. 2023] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFO MED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.



Sob orientação da Dra. Maria Miguel Bandeira

Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AR: Assuntos Regulamentares

BLGN: Bluepharma Genéricos Comércio de Medicamentos, S.A.

BLPH: Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

EUA: Estados Unidos da América

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IF: Indústria Farmacêutica

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

I. Introdução

De acordo com o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), os estudantes do 5º ano, para além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, têm a oportunidade de realizar um segundo estágio no setor farmacêutico da sua escolha, tendo como várias opções, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica (IF), Investigação, Análises Clínicas, entre outras.

Isto é uma mais valia para os alunos, uma vez que o espectro de saídas profissionais ligadas ao MICF é muito extenso.

De modo a complementar a minha formação e perseguir o meu interesse na área, optei por realizar um estágio na IF, mais especificamente, em Assuntos Regulamentares (AR). Esta escolha foi fundamentada com base no meu crescente interesse na área da IF ao longo do decorrer do curso, especialmente após frequentar a disciplina de AR e do interesse em conhecer mais sobre uma área em constante evolução e que apresenta uma importância notória para a área farmacêutica.

Assim, realizei o meu estágio curricular na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (BLPH), no departamento de AR, iniciado a 2 de maio e terminado a 28 de julho de 2023, sob orientação da Dra. Maria Miguel Bandeira.

O presente relatório de estágio apresenta uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), de forma a realizar uma apreciação crítica do meu período de estágio que decorreu ao longo de 3 meses.

2. Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

A BLPH é uma IF portuguesa fundada em 2001, após a aquisição da unidade industrial da multinacional alemã Bayer e desde então encontra-se sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra.

O Grupo Bluepharma é atualmente constituído por 20 empresas, distribuídas mundialmente, empregando mais de 750 colaboradores. A empresa tem experienciado um crescimento enorme a nível internacional, tendo estabelecido colaboradores em vários países, como os Estados Unidos da América, Angola e Moçambique. Além disso, cerca de 89% da produção da Bluepharma é exportada para mais de 40 territórios.¹

A Bluepharma participa em todo o ciclo de vida do medicamento focando-se em três grandes áreas: investigação de desenvolvimento, produção de medicamentos próprios e para terceiros e comercialização de medicamentos genéricos.¹

2.1. Departamento de Assuntos Regulamentares

Devido aos exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança, não é surpresa que o setor farmacêutico seja um dos campos com maior necessidade regulamentar a nível mundial. Assim, é necessária a existência de uma equipa de farmacêuticos que tenham conhecimentos dos padrões exigidos e que devem assegurar o seu devido cumprimento.

Na Bluepharma, o departamento de AR está dividido em duas equipas: BLPH e Bluepharma Genéricos Comércio de Medicamentos, S.A. (BLGN).

Estas duas equipas são responsáveis por diferentes fases do ciclo de entrada e manutenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A equipa BLPH é responsável por todo o ciclo de vida do medicamento até à sua aprovação. A atividade desta equipa passa pela preparação dos *dossiers* para introdução no mercado e também pelo acompanhamento e resolução de possíveis questões levantadas pelas autoridades responsáveis previamente à aprovação do medicamento. Assim, para este dossier ficar coeso e robusto, a equipa necessita de estar em constante contacto com vários departamentos da empresa, com a autoridade reguladora e com os clientes. Após a aquisição da AIM, a continuidade da manutenção da mesma é da responsabilidade do departamento de *Compliance*.

A equipa da BLGN, está responsável maioritariamente pelo mercado nacional e pelo mercado de Moçambique, Angola e Cabo Verde, e as suas funções baseiam-se no controlo de todo o ciclo do medicamento, desde o portfólio interno até ao externo, que é proveniente de clientes.

3. Análise SWOT

De seguida, apresento uma avaliação crítica do meu estágio realizado na Bluepharma. Com esse propósito, apresento uma análise SWOT (Tabela I), que auxilia na identificação de Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e potenciais Ameaças (*Threats*).

Tabela I: Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na Bluepharma.



3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento e integração na equipa

Ao longo do estágio curricular, toda a equipa da Bluepharma realizou um ótimo trabalho para integrar os novos estagiários, recebendo-os no primeiro dia nas instalações de São Martinho do Bispo. Esta sessão foi realizada por um membro da equipa dos Recursos Humanos onde nos foi apresentada a empresa e o seu modo de funcionamento.

A receção no departamento dos AR foi feita de forma excepcional, a equipa mostrou uma enorme disponibilidade em integrar os estagiários desde o primeiro momento e de nos fazer sentir parte da equipa. A equipa dos AR pode ser caracterizada pelo profissionalismo, dinamismo, vontade de aprendizagem e espírito de equipa.

Após uma apresentação da equipa e do trabalho que realizam, foi apresentado o plano de formação dos AR, de forma a apresentar como se processam as tarefas realizadas pela equipa.

Alguns dias após o início do estágio, foi organizada uma sessão apresentada pelo Dr. Paulo Barradas Rebelo, Presidente da Bluepharma, onde foi apresentada aos estagiários a história da empresa e a sua evolução, os objetivos futuros e os seus valores. Após a sessão, os estagiários tiveram a oportunidade de participar numa visita guiada às instalações de São Martinho do Bispo, o que permitiu conhecer melhor os diversos departamentos e atividades realizadas nas instalações.

É importante realçar que apesar da realização deste estágio em regime híbrido, como estagiário nunca senti uma falta de suporte da equipa para realizar as minhas tarefas e de responder a certas questões sobre o funcionamento da IF.

3.1.2. Disponibilização do material de trabalho

Foi disponibilizado a cada estagiário todo o material tecnológico necessário para a execução do trabalho, incluindo um computador portátil.

Considerando que todo o trabalho realizado pelo departamento dos AR é feito através do computador, a disponibilização deste equipamento permite aos estagiários realizarem todas as tarefas sem se preocuparem em arranjar material para o fazerem.

Todo o equipamento fornecido poderia ser levado para casa, aspeto relevante uma vez que, no caso do departamento de AR, o estágio é realizado de forma híbrida.

3.1.3. Envolvimento nas tarefas

Ao longo do estágio, foram atribuídas diversas tarefas variando em complexidade e em formas de interação com os restantes membros da equipa dos AR.

Estas atividades foram cruciais para o desenvolvimento de autonomia e espírito crítico e permitiram-me participar em atividades mais complexas, acompanhado com outros membros da equipa o que foi essencial para o desenvolvimento da capacidade de trabalho em equipa.

Foram delegadas tarefas com diferentes graus de dificuldade o que me permitiu desenvolver o meu espírito crítico e autonomia. O esclarecimento de dúvidas durante a realização destas tarefas e posterior *feedback* da equipa foi essencial para o desenvolvimento do espírito de equipa e para perceber áreas em que podia melhorar.

A diversidade de tarefas permitiu ficar com um conhecimento amplo do trabalho realizado por uma equipa de AR.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do estágio

Ao longo do curso são várias as unidades curriculares que abordam temas importantes da IF e a possibilidade de realização de um estágio em IF permite aprimorar os conhecimentos adquiridos durante o MICF e adquirir outros. Contudo, sendo uma área tão extensa, que engloba a necessidade de realização de várias formações para uma correta execução das tarefas, considero que a duração do estágio é reduzida. Uma duração mais prolongada do estágio certamente permitiria ao estagiário realizar ainda mais tarefas, com diversos graus de dificuldade.

3.3.Oportunidades

3.3.1. Formação inicial

Devido à introdução do estagiário a uma realidade completamente diferente do que o curso consegue proporcionar é fundamental a realização de uma formação sobre métodos da Bluepharma e do seu modo de funcionamento.

Na Bluepharma é disponibilizado a todos os profissionais e estagiários que entram na empresa uma formação inicial. Esta formação é bastante extensa e engloba todas as áreas de atuação da Bluepharma. Uma vez que se trata de uma formação tão grande e abrangente, na minha opinião, há conteúdo que embora relevante acaba por ser excessivo numa fase inicial do estágio. Adicionalmente, o departamento de AR disponibilizou uma formação específica da área, o que considero ser a chave inicial.

Na minha opinião, uma oportunidade de melhoria, seria a realização desta formação inicial de uma forma mais faseada com o intuito de permitir, numa primeira fase, o foco na área de trabalho e, posteriormente, alargar o conhecimento sobre outras áreas da empresa, permitindo assim uma melhor consolidação dos conhecimentos.

3.3.2. Contacto com um *Dossier*

A familiaridade de um estudante de MICF com o *Dossier* do medicamento é muito reduzida, sendo este estágio uma mais-valia para o futuro profissional do estagiário. No entanto, penso que na minha experiência pessoal, a introdução do dossier foi um pouco tardia. Ainda assim, acredito que se tivesse sido proposto à equipa a introdução mais precoce do *Dossier*, esta se tinha mostrado disponível a proporcionar esta experiência.

3.4.Ameaças

3.4.1. Acessibilidade ao estágio

A Bluepharma apresenta, atualmente, 3 unidades na cidade de Coimbra, localizadas em São Martinho do Bispo, em Taveiro e em Eiras, sendo que o departamento de AR pertence à unidade em Taveiro. O facto desta unidade ser deslocada do centro da cidade (zona onde normalmente os estudantes vivem) pode-se tornar um desafio para a deslocação de estudantes que não possuem viatura própria. No entanto, a possibilidade de realização do estágio em regime híbrido ajuda a minimizar este problema. Adicionalmente, membros da equipa disponibilizaram-se para ajudar na deslocação.

4. Conclusão

A experiência de realizar um estágio em IF foi extremamente enriquecedora. Durante este estágio tive a oportunidade de mergulhar no complexo mundo da IF, especialmente da área de AR, testemunhando em primeira mão os desafios desta área.

Ao longo do estágio realizei uma variedade de tarefas que contribuíram para a melhorar o meu conhecimento acerca da área de AR.

Uma das lições mais valiosas que levo deste estágio é a importância do compromisso com a excelência em todas as etapas da produção farmacêutica. Além disso, este estágio permitiu-me desenvolver habilidades práticas e competências profissionais que certamente serão aplicadas no meu futuro profissional. Aprendi a trabalhar em equipa, lidar com desafios e procurar soluções para os mesmos.

Estou profundamente grato pela oportunidade concedida pela Bluepharma, em especial à equipa de AR, pelo apoio e orientação. Esta experiência foi fundamental para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

Bibliografia

1. **Bluepharma** - [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt>.

Parte III

Monografia

“O 5-Fluorouracilo como Fármaco Oncológico”

Sob Orientação da Professora Doutora Ana Telmo Cabral.

Abreviaturas

5-FU: 5-Fluorouracilo

ATP: Adenosina trifosfato

DNA: Deoxyribonucleic Acid

dTMP: Monofosfato de deoxitimidina

FDA: Food and Drug Administration

FdUMP: Monofosfato de fluorodesoxiuridina

RNA: Ribonucleic Acid

TS: Timidilato sintetase

UE: União Europeia

Abstract

Cancer is a complex and multifaceted disease which stems from the transformation of healthy cells into cancer cells, having a huge impact on the quality of life of patients.

Nowadays it is generally accepted that there are 10 cancer hallmarks. These hallmarks represent biological characteristics and processes that are found commonly found in cancer cells, which allows us to distinguish cancer from healthy cells. Knowledge about these hallmarks is crucial for better understanding cancer pathophysiology and developing effective therapeutic strategies.

One of these strategies involves the use of 5-fluorouracil (5-FU), an oncology drug that primarily targets DNA (deoxyribonucleic acid) replication. This treatment is approved for addressing various types of cancer. However, its efficacy is quite limited, particularly when utilized as a monotherapy.

The following monograph addresses the cancer hallmarks, its epidemiology, risk factors, the role of 5-FU in cancer treatment and possible strategies to improve treatment outcome.

Keywords: Cancer, Hallmarks, Epidemiology, 5-Fluorouracilo, 5-FU.

Resumo

O cancro é uma doença complexa e multifacetada que resulta da transformação de células saudáveis em células cancerígenas e com grande impacto na qualidade de vida daqueles que sofrem com esta doença.

Atualmente são conhecidos 10 *hallmarks* do cancro. Entende-se por *hallmarks* do cancro as características biológicas fundamentais que permitir distinguir as células e tecidos cancerígenos dos saudáveis. O conhecimento destes *hallmarks* é crucial para perceber melhor a fisiopatologia do cancro e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes.

Uma dessas estratégias passa pelo uso do 5-Fluorouracilo (5-FU), um fármaco oncológico que atua sobretudo a nível da replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), o qual está aprovado para o tratamento de vários tipos de cancro. Contudo, a sua eficácia é reduzida, especialmente quando utilizado em monoterapia.

A presente monografia aborda os *hallmarks* do cancro, a sua epidemiologia, os fatores de risco, o papel do 5-FU no tratamento do cancro e possíveis estratégias para melhorar o prognóstico dos doentes com cancro.

Palavras-chave: Cancro, *Hallmarks* do cancro, Epidemiologia, 5-Fluorouracilo, 5-FU.

1. Introdução

O cancro, também conhecido como neoplasia maligna, é uma doença complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, tendo um impacto na saúde humana inigualável. Compreender os mecanismos subjacentes à formação do cancro e as suas características distintivas é crucial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes.

A presente monografia explora diversos aspetos do cancro, abrangendo desde as suas bases biológicas, também conhecidas por *hallmarks* do cancro, as tendências epidemiológicas, fatores de risco e, por fim, a utilização do 5-FU como agente quimioterapêutico amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de cancro. Será abordada a forma como o 5-FU atua a nível celular, os seus efeitos adversos, toxicidade, contra-indicações e os mecanismos de resistência.

Em conjunto, esta monografia pretende fornecer uma compreensão abrangente do cancro, abordando tanto as suas bases moleculares quanto as suas implicações clínicas. Ao explorar as *hallmarks* do cancro, as tendências epidemiológicas e o uso do 5-FU como fármaco oncológico, espera-se contribuir para a crescente base de conhecimento na área da medicina e, assim, auxiliar na melhoria de estratégias de tratamento do cancro.

2. O que é o cancro?

O cancro é uma doença complexa multifacetada e uma das mais desafiadoras enfrentadas pela medicina moderna. Envolve vários mecanismos celulares e moleculares, tendo como característica principal o crescimento anormal das células, as quais se denominam células cancerígenas. A transformação de células saudáveis em células cancerígenas resulta de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e do estilo de vida, podendo afetar pessoas com qualquer idade. O aparecimento e desenvolvimento do cancro resulta de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida.

O cancro pode desenvolver-se em vários locais do corpo, interferindo com o normal funcionamento dos tecidos e órgãos afetados. São vários os processos envolvidos, nomeadamente a proliferação celular descontrolada, a angiogénese, a invasão, e metastização e a capacidade em escapar ao sistema imunitário. Os tipos específicos de cancro são classificados de acordo com o tipo de células envolvidas e com a região do corpo onde se desenvolvem. Alguns exemplos incluem o cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do pâncreas, cancro da pele, entre muitos outros. Consoante o tipo de cancro os sintomas, prognóstico e tratamento são diferentes.

Atualmente, têm sido estudadas formas de prevenir, detetar e tratar o cancro, tendo sempre em vista a melhoria da qualidade de vida dos doentes, não só durante o tratamento, mas também a longo prazo. Para tal, tem sido essencial o estudo dos *hallmarks* do cancro que representam as características biológicas fundamentais que permitem distinguir as células e os tecidos cancerígenos das células e tecidos normais e que serão apresentados de seguida.

2.1. Hallmarks do cancro

Atualmente são definidos 10 *hallmarks* do cancro os quais serão abordados seguidamente.

2.1.1. Manutenção de um sinal proliferativo

Um dos principais *hallmarks* do cancro diz respeito à capacidade de a célula se tornar auto-suficiente e ativar sinais que mantêm um contínuo processo de proliferação.¹ Os sinais/estímulos mitogénicos (ativação de vários mecanismos que conduzem a uma expressão de proteínas que estimulam a progressão do ciclo de vida da célula) e a sua regulação são processos complexos, e a sua atividade parece ser controlada a partir de uma célula para as outras através do “*paracrine signaling*”, (um sistema que permite às células comunicarem entre si através da libertação de moléculas de sinalização e ativação de células circundantes).² Em células cancerígenas o processo está melhor compreendido e as células mutantes ganham a habilidade de se replicarem de várias maneiras distintas.^{3; 4; 5; 6; 7}

Os estímulos mitogénicos podem ser gerados por via de um receptor *upstream* ou *downstream* e por circuitos intracelulares.

Num circuito *upstream* as células tumorais podem induzir as células circundantes a suportar o seu crescimento através de vários fatores de crescimento.^{8; 9; 10} As células cancerígenas podem possuir a capacidade de aumentar o número de recetores transmembranares, tornando-as hiper-responsivas a fatores de crescimento que se ligam e aumentam a proliferação das mesmas. Estes recetores possuem geralmente ações tirosina quinase intracelulares (são subclasses de tirosina quinases que estão envolvidas na mediação entre comunicação entre células e controlam um vasto complexo de funções biológicas tais como crescimento celular, diferenciação e metabolismo).

Os mecanismos *downstream* citoplasmáticos podem ser independentes dos fatores de crescimento e resultam numa ação de proliferação contínua. Incluem mutações somáticas que ativam mais circuitos *downstream*, tendo sido demonstrado por Davies e Samuels que 40% dos

melanomas apresentam algum tipo de mutação na proteína B-Raf que resulta numa sinalização contínua gerada pela ativação do Raf até à proteína *mitogen-activated* (MAP-kinase). Também as mutações na isoforma da proteína PI3-quinase podem hiperestimular o mecanismo de sinalização.^{11; 12} Outro mecanismo de *downstream* está relacionado com as perturbações nos mecanismos de feedback negativo que vão atenuar o sinal proliferativo. Ocorre o controlo da sinalização antiproliferativa e, por consequência, manutenção da homeostase celular pela inibição da proliferação.^{13; 14; 15; 16} Falhas no mecanismo de feedback negativo vão permitir que a célula se replique indefinidamente. Por exemplo, a oncoproteína Ras vai aumentar a atividade do sinal, mas, no entanto, tira implicações na ação da enzima Ras GTPase, a qual é responsável pela sinalização transitória no mecanismo do Ras. A mutação vai comprometer o feedback negativo, levando a uma ativação contínua.¹⁷

2.1.2. Evasão de supressores de crescimento

As células normais, possuem proteínas denominadas supressores de crescimento que têm a função de regular e controlar o ciclo celular, impedindo a sua proliferação anormal. Nas células cancerígenas os mecanismos regulatórios encontram-se alterados, permitindo às células escapar aos supressores de crescimento e, conseqüentemente, dividirem-se de forma descontrolada.¹⁸

O gene TP53 codifica a proteína p53, a qual atua como um supressor de crescimento. Mutações no gene TP53 são as mais comuns em câncros humanos, verificando-se uma ocorrência superior a 50% em todos os tipos de cancro.^{19; 20}

A proteína p53 tem a capacidade de detetar alterações ao nível do DNA, sinalizando para a interrupção do ciclo celular, de modo a que seja possível proceder à reparação do DNA. Desta forma, a proteína p53 permite que as alterações não sejam passadas às células-filhas. Quando as alterações ao nível do DNA são irreparáveis, a proteína p53 pode desencadear a apoptose (processo de morte celular programada) e, assim, impedir que células potencialmente cancerígenas se multipliquem.²⁰

Adicionalmente, a proteína p53 pode interferir com o processo de angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos), limitando assim o fornecimento de oxigénio e nutrientes necessários à sobrevivência das células.^{18; 20}

Quando o gene TP53 se encontra mutado, a capacidade da proteína p53 em detetar alterações ao nível do DNA e, posteriormente corrigi-las, encontra-se comprometida. Desta forma, as

células com alterações a nível do DNA conseguem escapar aos mecanismos de supressão, conduzindo a um acumular de células com a mesma mutação.

A proteína p53 tem também um papel crucial na migração, invasão e metastização das células cancerígenas, pelo que o seu comprometimento facilita o processo de metastização destas células.¹⁸

As células cancerígenas necessitam de evitar sinais de anti-crescimento para prosperarem.² As células tumorais escapam do controlo anti-proliferativo devido à perda de função de genes como o TP53 ou alterações na sua resposta aos seus reguladores.¹⁸

2.1.3. Resistência à apoptose

Ao contrário das células normais, que possuem vários mecanismos de autodestruição, as células cancerígenas podem adquirir a capacidade de evitar a apoptose, tornando este processo um dos *hallmarks* do cancro.²¹

A apoptose diz respeito a um processo natural que permite que as células que já não são mais necessárias ou estão danificadas sejam eliminadas do organismo, mantendo assim a sua homeostase. Em células cancerígenas as vias que conduzem à apoptose podem ser alteradas ou até mesmo desativadas, permitindo que estas evitem a sua destruição.²¹

Tal como referido anteriormente a inativação ou mutações a nível da proteína p53 permitem às células tumorais resistir à morte celular.²¹

É também comum encontrar mutações em genes da família Bcl-2, os quais regulam processos de sinalização da apoptose. Algumas células cancerígenas podem apresentar níveis elevados de proteínas anti-apoptóticas, como Bcl-2M, que bloqueiam os sinais de morte celular.²¹

O facto de as células cancerígenas adquirirem a capacidade de evitar a apoptose permite-lhes um crescimento contínuo e de forma descontrolada.²¹

Diversas terapias anticancerígenas estão relacionadas com a indução da apoptose nas células tumorais, um processo denominado morte celular programada. Assim, o entendimento dos mecanismos associados à resistência à apoptose é crucial no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.²¹

2.1.4. Imortalidade (replicação eterna)

A capacidade das células tumorais em atingir a imortalidade ou replicação eterna é uma característica notável que as distingue das células normais e que constitui mais um *hallmark* do

cancro. As células normais possuem um limite máximo de vezes em que se podem dividir. Já as células cancerígenas têm capacidade de se multiplicar indefinidamente, podendo atingir um crescimento macroscópico.¹

Vários estudos identificaram o papel central da manutenção dos telómeros (estruturas protetoras que se localizam nas extremidades dos cromossomas) como fator necessário para ultrapassar o processo natural de envelhecimento celular.^{22; 23} O encurtamento progressivo do telómero, que ocorre após múltiplas divisões celulares, regula o tempo de vida útil das células e a sua capacidade de replicação.²⁴ Geralmente, ao fim de 50 a 60 ciclos celulares os telómeros atingem um comprimento crítico e a célula perde a capacidade de se dividir ocorrendo a senescência celular (processo irreversível caracterizado pela cessação da divisão celular).^{23; 24; 25}

Na carcinogénese, as células podem ativar os mecanismos de manutenção dos telómeros para evitar a senescência celular ou apoptose. Um desses mecanismos é a ativação da telomerase, uma enzima que permite “estender” os telómeros de forma a garantir que a replicação não é interrompida.²⁶

2.1.5. Angiogénese

A angiogénese é um processo fisiológico que envolve a formação de novos vasos sanguíneos a partir dos vasos preexistentes.²⁷

No contexto da oncologia, a angiogénese assume um papel crucial. Após algum crescimento, as células cancerígenas necessitam de uma fonte extra para obter o oxigénio e nutrientes necessários ao seu crescimento. Para tal, estas células secretam fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento endotelial vascular, responsável pela formação de novos vasos sanguíneos, o que permite às células obterem os recursos que necessitam.²⁷

A angiogénese tumoral é um processo com várias etapas, que se inicia com a hipóxia presente nas células tumorais resultado da limitação da circulação sanguínea.^{28; 29}

Assim, a angiogénese apresenta um papel fundamental para o desenvolvimento do cancro e de acordo com a literatura atual, os fatores angiogénicos estão correlacionados com a agressividade do tumor, tendo assim um papel preditivo forte.^{1; 30}

Adicionalmente, a angiogénese tem também um papel relevante na disseminação do cancro. Através da formação de novos vasos torna-se mais fácil a entrada de células cancerígenas na corrente sanguínea, permitindo que estas se espalhem pelo organismo, processo denominado de metástase (e que será abordado de seguida).³⁰

2.1.6. Invasão e metastização

O processo de invasão diz respeito à capacidade das células cancerígenas penetrarem e infiltrarem os tecidos circundantes. Estas células podem desencadear mudanças no ambiente que as rodeia, nomeadamente a nível da matriz extracelular, que é a estrutura de suporte que mantém as células “no seu lugar”. A produção de enzimas que decompõem a matriz extracelular permite às células cancerígenas invadirem os tecidos e espaços adjacentes.³¹

A metastização é a *hallmark* do cancro responsável pela maior parte das mortes relacionadas com o cancro.¹ É o processo através do qual as células tumorais se separam do tumor primário, deslocam-se pela corrente sanguínea ou sistema linfático para um local distante onde se alojam e desenvolvem tumores secundários em outros órgãos.^{1;31}

Um conhecimento aprofundado das dinâmicas desta *hallmark* irá ajudar a identificar alvos de terapias moleculares que vão interromper ou possivelmente reverter o crescimento do cancro e metástases.³²

2.1.7. Instabilidade genómica

Ao contrário das células normais, que possuem mecanismos de reparação do DNA, as células cancerígenas, geralmente, apresentam deficiências nestes mecanismos o que se traduz numa maior taxa de mutações e instabilidade genómica.

A epigenética é definida como modificações hereditárias na expressão genética através de alterações na estrutura da cromatina, removendo porções da sequência de DNA.^{33; 34} Evidência científica indica que, sem alterações genéticas, mecanismos epigenéticos estão envolvidos na aquisição de fenótipos malignos.³⁵

O resultado de uma falha num grupo de proteínas que protege o DNA do genoma de ser alterado ou reprogramado através de mutações denomina-se mutações oncogénicas, as quais ultrapassam várias capacidades associadas a *hallmarks* a células cancerígenas.

Fontes endógenas de mutações e características epigenómicas promovem instabilidade genómica durante a evolução do cancro.³⁶ Estudos mostraram que mesmo em células capazes de auto-reparação o stress endógeno e oncogénico pode ocasionalmente sobrecarregar os mecanismos normais de manutenção do genoma.³⁶

2.1.8. Desregulação energética da célula

Em células normais a produção de energia ocorre ao nível da mitocôndria através de um processo denominado fosforilação oxidativa. Neste processo ocorre a quebra da glucose e outros nutrientes de forma a produzir energia na forma de adenosina trifosfato (ATP).³⁷

Já as células cancerígenas mostram preferência por outro mecanismo metabólico, designado glicólise. A glicólise é um processo de obtenção de energia menos eficiente, que produz energia sem a utilização de oxigénio, sendo, por isso, considerado um mecanismo anaeróbico.³⁸

Mesmo na presença de oxigénio suficiente para obtenção de energia por via aeróbia (com utilização de oxigénio), as células cancerígenas continuam a preferir utilizar a glicólise. Este é o efeito da *hallmark* Warburg.³⁷

A razão por detrás do efeito de Warburg e o metabolismo energético alterado nas células cancerígenas são complexos e não se encontram completamente elucidados. No entanto foram apontados vários potenciais benefícios que a célula cancerígena dispõe ao realizar a glicólise, nomeadamente:

- Obtenção rápida de energia: a glicólise consegue produzir ATP mais rapidamente do que a fosforilação oxidativa, o que auxilia numa rápida divisão das células;³⁷
- Biossíntese: os compostos intermédios gerados durante a glicólise podem ser utilizados para a biossíntese, fornecendo os compostos necessários para o crescimento e proliferação celular;³⁷
- Microambiente ácido: A produção de ácido láctico durante a glicólise pode levar à formação de um microambiente ácido à volta das células cancerígenas. Este ambiente pode ajudar a proteger as células cancerígenas da “supervisão imunológica” e promove a invasão dos tecidos;³⁷
- Sinalização: O metabolismo alterado pode influenciar várias vias de sinalização que contribuem para a sobrevivência, proliferação e resistência das células cancerígenas à morte celular.³⁷

É importante realçar que nem todos os cancros demonstram o efeito Warburg da mesma maneira e alguns tumores podem utilizar a fosforilação oxidativa para produção de energia.^{33; 34}

Compreender as diferenças metabólicas entre as células normais e cancerígenas tem conduzido ao desenvolvimento de terapias direcionadas a estas diferenças.³²

2.1.9. Evasão ao sistema imunitário

A evasão à imunidade anti-tumoral representa uma etapa fundamental para a progressão tumoral e a sua sobrevivência e deve ser considerada um dos *hallmarks* do cancro, uma vez que lhes permite escapar do reconhecimento e destruição pelo sistema imunitário do indivíduo.^{39; 40} O sistema imunitário, idealmente, identifica e elimina as células anormais ou invasoras, incluindo as células cancerígenas. Contudo, as células cancerígenas conseguem escapar à imunidade, permitindo-lhes sobreviver e proliferar.

O tumor consegue escapar à imunidade através de vários mecanismos:

- Os fatores derivados do tumor convertem células mielóides em células mielóides supressoras responsáveis pela supressão da resposta imune.⁴¹
- O tumor recruta células imunitárias criando um micro-ambiente permissivo para o tumor.⁴²
- O tumor modula células do baço e da medula óssea criando um macro-ambiente permissivo.⁴²
- O tumor impede a função das células T e produz monócitos que impedem o reconhecimento do tumor pelas células do sistema imunitário.⁴³

Nesta era da imunoterapia, múltiplos estudos estão a ser realizados para melhorar a terapia anti-cancerígena baseada nestes mecanismos do cancro para escapar ao sistema imunitário.³²

2.1.10. Inflamação promotora do desenvolvimento do tumor

A inflamação é uma resposta normal do sistema imunitário a um ferimento ou infeção, no entanto, a inflamação crónica ou prolongada no microambiente tumoral pode contribuir para a progressão e metastização do cancro.³²

A inflamação envolve a ativação das células imunitárias, libertando citocinas e alterando as células do sangue de forma a promover o recrutamento das células imunes para o local do ferimento ou infeção. No entanto, no contexto do cancro, a inflamação que ocorre no microambiente tumoral pode criar um ambiente promotor do crescimento do tumor e da sua sobrevivência.³²

Estes são os mecanismos que auxiliam o desenvolvimento e crescimento do cancro:

- Recrutamento de células imunitárias: a inflamação crónica é responsável por atrair as células imunitárias para o local do tumor. Apesar das células imunitárias fazerem parte

da defesa do organismo contra o cancro, certas células como os macrófagos podem ser “raptadas” pelo tumor de forma a promover o seu crescimento através da libertação de fatores que estimulam a proliferação celular e angiogénese;⁴⁴

- Libertação de citocinas: As células responsáveis pela inflamação libertam citocinas, que são moléculas de sinalização que afetam as células vizinhas. Algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6 IL-6 podem promover a sobrevivência das células tumorais, a sua proliferação e resistência à morte celular;⁴⁴
- Angiogénese: A inflamação pode promover o crescimento de novos vasos sanguíneos, fornecendo ao tumor oxigénio e nutrientes necessários para o seu crescimento;⁴⁴
- Alteração dos tecidos: A inflamação pode levar à alteração dos tecidos circundantes do tumor, de forma a favorecer o comportamento invasivo das células cancerígenas, facilitando a sua disseminação para outras partes do corpo;⁴⁴
- Mutação e dano do DNA: Os processos da inflamação podem conduzir à criação de espécies reativas de oxigénio e outros agentes que danificam o DNA. Este dano no DNA vai levar a mutações genéticas que promovem o desenvolvimento de cancro;⁴⁴
- Supressão da vigilância imunitária: A inflamação crónica limita a habilidade do sistema imunitário reconhecer e destruir as células cancerígenas, facilitando a sua evasão às respostas imunes.⁴⁴

A compreensão do papel da inflamação no cancro conduziu ao desenvolvimento de terapêuticas direcionadas à resposta imune e aos processos inflamatórios dentro do microambiente do tumor. Inibidores dos *checkpoints* imunológicos têm como objetivo melhorar a capacidade do organismo reconhecer e atacar as células cancerígenas. Adicionalmente, fármacos anti-inflamatórios e terapias direcionadas às vias de sinalização inflamatórias estão a ser exploradas como potenciais estratégias de mitigação dos efeitos promotores do tumor provenientes da inflamação.⁴⁴

3. Epidemiologia do cancro em Portugal e na União Europeia

Atualmente, a incidência estimada do cancro em Portugal é uma das mais baixas da UE (União Europeia) mas, no entanto, o cancro continua a ser a segunda principal causa de morte, tendo-se verificado poucas melhorias para diminuir a taxa de mortalidade do cancro na última década.⁴⁵

Dados relativos ao ano de 2020 revelam que os cancros com maior incidência nos homens portugueses são o cancro da próstata, colorretal e do pulmão, padrão semelhante ao da UE. Já nas mulheres portuguesas os cancros com maior incidência dizem respeito ao cancro da mama, colorretal e do pulmão e também aqui há um padrão semelhante com o da UE.⁴⁵

Relativamente à taxa de mortalidade provocada pelo cancro, em Portugal, esta foi de 245 mortes por 100 000 habitantes, valor semelhante à média da UE (247 por 100 000 habitantes). No entanto, verificou-se que no período entre 2011 e 2019 as taxas de mortalidade diminuíram 1% em Portugal, em contraste com uma diminuição de 8% na UE. Adicionalmente, verifica-se que o cancro do pulmão e do colorretal são responsáveis por uma grande parte das mortes associadas ao cancro em Portugal.⁴⁵

De forma a mitigar este problema, o Sistema Nacional de Saúde financia programas de rastreio populacional para o cancro da mama, do colo do útero e do colorretal. Em Portugal, quando comparado com a UE, verifica-se uma maior adesão ao rastreio do cancro da mama. Já no que concerne o cancro do colorretal verifica-se uma situação inversa.⁴⁵

Com a situação pandémica provocada pela pandemia Covid-19, que implicou alterações na logística dos serviços de saúde, a realização de rastreios foi fortemente impactada, gerando uma grande preocupação por parte dos profissionais de saúde. Com o regresso à normalidade, o número de rastreios realizados tem sido retomado rapidamente.⁴⁵

A nível mundial, as previsões da prevalência do cancro são preocupantes. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer*, da Organização Mundial de Saúde, estima-se que no ano de 2070 os casos de cancro dupliquem em relação ao ano de 2020.⁴⁶

4. Fatores de risco

O cancro é uma doença complexa que pode afetar qualquer pessoa independentemente do género, idade ou contexto social. Contudo, há uma série de fatores de risco bem estabelecidos que podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento do cancro, entre os quais^{47; 48}:

- Envelhecimento;
- Tabaco;
- Exposição solar;
- Dieta pobre;
- Falta de atividade física ou excesso de peso;
- Radiação ionizante;

- Determinados químicos e outras substâncias (amianto, benzeno, cádmio, níquel ou cloreto de vinilo);
- Infecções por alguns vírus e bactérias (Vírus do Papiloma humano, Vírus da hepatite B e C, Vírus dos linfomas T humanos, Vírus da imunodeficiência humana, Vírus de Epstein-Barr, Vírus do Herpes Humano 8, *Helicobacter pylori*);
- Algumas hormonas;
- Álcool.

Em Portugal, o consumo de álcool, o excesso de peso e a obesidade são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do cancro.⁴⁵

Compreender a influência destes fatores de risco é fundamental para a prevenção e diagnóstico precoce do cancro.

5. 5-Fluorouracilo

5.1. Indicações Terapêuticas

O 5-Fluorouracilo (5-FU) é um agente quimioterápico utilizado no tratamento de diversos tumores malignos. Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), o uso sistémico do 5-FU está aprovado para o tratamento do adenocarcinoma gástrico, pancreático, mamário e colorretal.⁴⁹ Adicionalmente, a FDA aprova também o seu uso tópico para o tratamento de várias condições dermatológicas, nomeadamente lesões cutâneas metastáticas provenientes de melanomas, ceratoacantoma e vitiligo que se mostra resistente ao tratamento convencional.⁵⁰

5.2. Posologia e Modo de Administração

A dose de 5-FU e o esquema de tratamento dependem, entre vários fatores, do estado de saúde geral do doente e do regime terapêutico escolhido. Os regimes terapêuticos variam na associação do 5-FU com outros agentes quimioterápicos. O número de ciclos de tratamento realizados deve ser discutido pela equipa médica, de acordo com os protocolos de tratamento e normas orientadoras locais, tendo sempre em conta a tolerabilidade de cada doente e o sucesso do tratamento.⁵¹

Na Tabela I apresenta-se a posologia e modo de administração do 5-FU para vários tipos de cancro.

Tabela I: Posologia e modo de administração do 5-FU para vários tipos de cancro.

Cancro	Associação	Dose do 5-FU Esquema posológico	Número de ciclos	Ref
Cancro do colorretal	Preferencialmente com o ácido folínico Outras opções: irinotecano, oxaliplatina ou irinotecano e oxaplatina em associação	Intervalo de dose: 200 - 600 mg/m ² de superfície corporal A dose pode variar de acordo com a administração em bólus intravenosa ou perfusão intravenosa contínua. A dose de 5-FU pode ser repetida semanalmente, quinzenalmente ou mensalmente.	Dependente do esquema terapêutico e da tolerabilidade	51
Cancro da mama	-Ciclofosfamida e metotrexato, -Epirrubicina e ciclofosfamida, -Metotrexato e leucovorina.	Intervalo de dose: 500 - 600 mg/m ² , administrado em bólus intravenoso. Repetido a cada 3 a 4 semanas, conforme necessário	3 a 4 ciclos de tratamento Poder-se-à prolongar por 6 ciclos no caso do cancro da mama invasivo primário.	51
Cancro gástrico e cancro da junção gastroesofágica	-Cisplatina, -Cisplatina e epirrubicina -Epirrubicina e oxaliplatina	Intervalo de dose: 200 - 1000 mg/m ² / dia, administrado por perfusão intravenosa contínua	Dependente do regime terapêutico	51
Cancros envolvendo a parte inferior do esófago	Epirrubicina e cisplatina	Intervalo de dose: 200 mg/m ² / dia, administrado por perfusão intravenosa contínua 3 semanas e repetida de forma cíclica	-----	51
Cancro do pâncreas	Acido folínico ou gemcitabina	Intervalo de dose: 200 - 500 mg/m ² / dia, administrado por injeção em bólus ou perfusão intravenosa Repetida de forma cíclica	-----	51
Cancro da cabeça e do pescoço	Cisplatina ou carboplatina	Intervalo de dose: 200 - 600 mg/m ² / dia, por perfusão intravenosa contínua Durante vários dias e repetida de forma cíclica	-----	51

5.3. Mecanismo de ação

Após a administração, o 5-FU entra na célula através do mecanismo de transporte facilitado e é convertido em monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP). O FdUMP vai complexar com a enzima timidilato sintetase (TS), inibindo a produção do composto monofosfato de deoxitimidina (dTMP). O dTMP é essencial para a replicação e reparação do DNA, e a diminuição deste composto resulta num desequilíbrio dos nucleótidos intracelulares que levam à quebra da dupla cadeia de DNA pela enzima endonuclease.⁵²

Uma vez incorporado nas moléculas de DNA, o 5-FU atua como um análogo do nucleótido pirimidina, originando erros no processo de replicação. O dano excessivo da “maquinaria” de reparação do DNA causado por estes mecanismos leva à morte de células de proliferação rápida, o que significa que dificulta a capacidade das células cancerígenas de se proliferarem.

Para além de afetar a replicação do DNA, o 5-FU interfere também com a síntese de RNA (*ribonucleic acid*), sendo este essencial para a produção de proteínas. Assim, ao inibir a síntese de RNA, o 5-FU impede que as células cancerígenas produzam as proteínas necessárias para o seu funcionamento e crescimento.⁵³

Adicionalmente, o 5-FU pode também levar ao aumento da expressão do p53, proteína cuja relevância no processo oncológico já foi discutida. Através do dano causado pelo 5-FU ao DNA é possível que ocorra uma ativação do p53 como parte da resposta do organismo aos danos provocados. Desta forma, o p53 pode contribuir para a supressão do crescimento tumoral.^{49; 53}

Este mecanismo pode ser concomitantemente responsável pela eficácia do 5-FU no tratamento de condições dermatológicas relacionadas com alterações da expressão de p53, nomeadamente a queratose actínica e o carcinoma de células escamosas.⁵³

O uso tópico do 5-FU demonstra um efeito citotóxico seletivo em pele actínica e apenas inibição parcial da pele normal.⁵³

5.4. Efeitos adversos

O 5-FU quando administrado a nível sistémico apresenta vários efeitos adversos, sendo a diarreia o efeito adverso mais comum. Outros efeitos adversos incluem vômitos, náusea e desidratação.^{51; 54}

Relativamente aos efeitos adversos mais preocupantes e que requerem acompanhamento dos doentes inclui-se neutropenia, pirexia, embolismo pulmonar, trombocitopenia e leucopenia. De salientar que a leucopenia, associada ao imunocomprometimento destes doentes, pode resultar numa pneumonia secundária ou septicémia.^{51; 54}

A probabilidade de efeitos secundários decorrentes do tratamento tópico com 5-FU é reduzida devido à absorção limitada do fármaco por esta via. O efeito adverso mais frequente associado à aplicação tópica é a irritação localizada da pele, que pode, eventualmente, resultar em ulceração e por sua vez tornar o indivíduo mais suscetível a infeções. Outros efeitos adversos associados à utilização tópica do 5-FU incluem prurido, dor, vermelhidão, formação de crostas e reações eczematosas da pele.^{49; 50}

5.5. Contra-indicações

As contra-indicações para o tratamento com 5-FU inclui doentes com um défice documentado da enzima di-hidropirimidina desidrogenase.^{51; 53}

Esta enzima é responsável por cerca de 80% da conversão do 5-FU em metabolitos biologicamente inativos e, assim, uma deficiência desta enzima pode levar a uma toxicidade potencialmente mortal.⁵³

O uso sistémico do 5-FU por lactentes está contraindicado. No entanto, alguns estudos da literatura sugerem que uma terapia intermitente pode ser executada de forma segura.⁵⁵

O uso tópico do 5-FU na zona do peito de mulheres a amamentar não está contraindicado mas, é necessário tomar certas precauções para evitar o contato da pele em tratamento com a pele do bebé durante a amamentação.⁵⁵

Mais recentemente tem-se demonstrado que o 5-FU interage com diversos agentes farmacológicos. Por este motivo, as interações medicamentosas devem ser avaliadas antes do início do tratamento com o 5-FU.⁵⁶

5.6. Toxicidade

Os doentes que experienciarem efeitos adversos severos resultantes do tratamento com 5-FU devem, no espaço de 4 dias desde a toma, receber por via oral um fármaco denominado uridina triacetato, que é um análogo da pirimidina. O mecanismo de retrocesso da toxicidade ocorre devido à elevada concentração de uridina triacetato que irá competir com os metabolitos do 5-FU para se ligar ao DNA e RNA. Esta competição leva a uma diminuição da ligação dos metabolitos ativos do 5-FU, reduzindo assim a sua toxicidade.

Contudo, não há informação quanto à segurança da uridina triacetato, nem se é eficaz após 4 dias da administração do 5-FU.^{57; 58}

5.7. Melhoria dos prognósticos

A utilização clínica do 5-FU para tratamento de situações malignas viscerais tem mostrado baixa eficácia devido aos vários mecanismos de resistência ao fármaco.⁵²

A resposta geral do cancro colorretal (um dos principais cancros em Portugal e na UE) avançado à monoterapia, com 5-FU é apenas de 10-15%, aumentado para valores entre 40 e 50% quando combinado com outros agentes quimioterapêuticos.^{45; 52}

A terapia com 5-FU requer os esforços de uma equipa multidisciplinar.

O médico oncologista é responsável pela prescrição do medicamento, embora fosse vantajoso obter assistência adicional de farmacêuticos especializados em oncologia uma vez que estes podem prestar auxílio na seleção da terapia adequada, reavaliar as dosagens, verificar interações medicamentosas e potenciais efeitos adversos. Também o auxílio de enfermeiros com especialização em oncologia seria uma mais valia pelas suas capacidades de administração de medicamentos, acompanhamento e avaliação da eficácia do tratamento e monitorização de eventuais reações adversas.⁵²

Esta equipa deve ter linhas de comunicação de forma a que qualquer problema encontrado seja partilhado com toda a equipa de forma a resolver da forma mais apropriada.⁵²

Uma equipa multidisciplinar irá permitir uma optimização da terapêutica, culminando numa melhoria dos prognósticos dos doentes.

6. Mecanismos de resistência ao 5-FU

Tal como referido anteriormente, no caso do cancro colorretal verifica-se que a eficácia do 5-FU é baixa. Tal factor resulta, em parte, dos mecanismos de resistência do cancro ao 5-FU. Foram identificados diversos mecanismos de resistência ao tratamento sistémico com 5-FU. Esses incluem:

- Modificações nas bombas de transporte do fármaco, que interferem com a influxo e efluxo do fármaco, isto é, se o fármaco não consegue entrar na célula não irá exercer o seu efeito;
- Mutações nos alvos terapêuticos do 5-FU;

- Alterações na atividade enzimática, resultando na redução da eficácia do tratamento, como a expressão aumentada da enzima TS e o aumento da atividade da DPD, o que leva a um maior catabolismo do medicamento.

Mediante esta problemática têm sido estudados métodos para diminuir a resistência do cancro à ação do 5-FU. A tecnologia de *microarray* tem sido utilizada para a identificação e *targeting* dos genes responsáveis pelos padrões de resistência ao 5-FU.

É possível encontrar na literatura vários estudos que sugerem que uma nova formulação encapsulada do 5-FU, que irá alterar a sua absorção e disponibilidade, poderá ser uma opção para ultrapassar vários mecanismos responsáveis pela resistência ao 5-FU.⁵²

7. Conclusão

Num panorama onde o cancro continua a desafiar a saúde global, o conhecimento detalhado e abrangente torna-se essencial para a compreensão e aprimoramento de estratégias de prevenção e tratamento.

O cancro é uma doença complexa e multifacetada que tem sido objeto de extensa investigação para compreender os fatores subjacentes à sua origem e progressão. A compreensão dos *hallmarks* do cancro proporcionou os conhecimentos fundamentais sobre os mecanismos biológicos que impulsionam o desenvolvimento e crescimento do cancro, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de terapias direcionadas para essas características distintivas.

A análise epidemiológica do cancro permite compreender melhor os padrões variados de incidência, prevalência e a distribuição da doença, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, tais como os rastreios a vários tipos de cancro.

A compreensão dos fatores de risco para o desenvolvimento do cancro é também crucial para entender de que forma se deve atuar e alertar a população para comportamentos de risco.

A introdução do 5-FU como fármaco oncológico trouxe uma perspetiva promissora para o tratamento do cancro. As suas aplicações clínicas abrangem uma variedade de contextos terapêuticos. No entanto, o desenvolvimento de resistência ao 5-FU por parte das células cancerígenas destaca a necessidade contínua de aprofundar a nossa compreensão acerca dos mecanismos subjacentes a essa resistência, de forma a auxiliar o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes.

Para além da eficácia dos tratamentos, a colaboração de uma equipa multidisciplinar emerge como um componente essencial na jornada de combate ao cancro, uma vez que oferece uma abordagem abrangente que aborda o cancro em todas as suas complexidades.

No cerne desta luta contra o cancro, está a esperança de que, com a evolução contínua e cuidado multidisciplinar, possamos avançar em direção a melhores métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento, melhorando assim a qualidade de vida dos indivíduos que sofrem com esta condição debilitante.

Bibliografia

1. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. - Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**. ISSN 00928674. 144:5 (2011) 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. - The Hallmarks of Cancer. **Cell**. 100 (2000) 57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
3. LEMMON, M.A.; SCHLESSINGER, J. - Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**. ISSN 00928674. 141:7 (2010) 1117–1134. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.011.
4. WITSCH, E. [et al.] - Roles for Growth Factors in Cancer Progression. **Physiology**. ISSN 15489221. 25:2 (2010) 85–101. doi: 10.1152/physiol.00045.2009.
5. HYNES, N.E.; MACDONALD, G. - ErbB receptors and signaling pathways in cancer. **Current Opinion in Cell Biology**. ISSN 09550674. 21:2 (2009) 177–184. doi: 10.1016/j.ceb.2008.12.010.
6. PERONA, R. - Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. **Clinical and Translational Oncology**. 8:2 (2006) 77-82. doi: 10.1007/s12094-006-0162-1.
7. PARK, J.H. [et al.] - Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. **Cells**. ISSN 20734409. 9:10 (2020). doi: 10.3390/cells9102308.
8. CHENG, N. [et al.] - Transforming growth factor- β signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion. **Molecular Cancer Research**. ISSN 15417786. 6:10 (2008) 1521–1533. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2203.
9. BHOWMICK, N. A. [et al.] - Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. **Nature**. ISSN 00280836. 432:7015 (2004) 332–337. doi: 10.1038/nature03096.
10. HOESEL, B.; SCHMID, J.A. - The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. **Molecular Cancer**. ISSN 14764598. 12:1 (2013). doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
11. JIANG, B. H.; LIU, L. Z. - PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis. **Advances in Cancer Research**. ISSN 0065230X. 102 (2009) 19–65. doi: 10.1016/S0065-230X(09)02002-8.

12. YUAN, T. L.; CANTLEY, L. C. - PI3K pathway alterations in cancer: Variations on a theme. **Oncogene**. ISSN 09509232. 27:41 (2008) 5497–5510. doi: 10.1038/onc.2008.245.
13. WERTZ, I. E.; DIXIT, V. M. - Regulation of death receptor signaling by the ubiquitin system. **Cell Death and Differentiation**. ISSN 13509047. 17:1 (2010) 14–24. doi: 10.1038/cdd.2009.168.
14. CABRITA, M. A.; CHRISTOFORI, G. - Sprouty proteins, masterminds of receptor tyrosine kinase signaling. **Angiogenesis**. ISSN 09696970. 11:1 (2008) 53–62. doi: 10.1007/s10456-008-9089-1.
15. WANG, Lixin [et al.] - A module of negative feedback regulators defines growth factor signaling. **Nature genetics**. 39 (2007) 503–512. doi: 10.1038/ng1987.
16. MOSESSON, Y. [et al.] - Derailed endocytosis: An emerging feature of cancer. **Nature Reviews Cancer**. ISSN 1474175X. 8:11 (2008) 835–850. doi: 10.1038/nrc2521.
17. PUNEKAR, S. R. [et al.] - The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. **Nature Reviews Clinical Oncology**. ISSN 17594782. 19:10 (2022) 637–655. doi: 10.1038/s41571-022-00671-9.
18. ZHANG, C. [et al.] - Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy. **Journal of Molecular Cell Biology**. ISSN 17594685. 12:9 (2020) 674–687. doi: 10.1093/jmcb/mjaa040.
19. HU, J. [et al.] - Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies. **Journal of Hematology and Oncology**. 14:157 (2021) 1–19. doi: 10.1186/s13045-021-01169-0.
20. ROSZKOWSKA, K.A. [et al.] - Gain-of-function mutations in p53 in cancer invasiveness and metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:4 (2020) 1–14. doi: 10.3390/ijms21041334.
21. GOLDAR, S. [et al.] - Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. ISSN 15137368. 16:6 (2015) 2129–2144. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2129.
22. BLASCO, M. A. - Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. **Nature Reviews Genetics**. ISSN 14710056. 6:8 (2005) 611–622. doi: 10.1038/nrg1656.

23. SHAY, J. W.; WRIGHT, W. E. - Hayflick, his limit, and cellular ageing. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. ISSN 14710072. 1:1 (2000) 72–76. doi: 10.1038/35036093.
24. CALCINOTTO, A. *et al.* - Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. **Physiol Rev**. 99:2019) 1047–1078. doi: 10.1152/physrev.00020.2018.-Cellular.
25. REDDEL, R. R. - The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. **Carcinogenesis**. 21:3 (2000) 477-484. doi: 10.1093/carcin/21.3.477.
26. SHAY, J. W. - Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. **Cancer Discovery**. ISSN 21598290. 6:6 (2016) 584–593. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
27. VIALLARD, C.; LARRIVÉE, B. - Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. **Angiogenesis**. ISSN 15737209. 20:4 (2017) 409–426. doi: 10.1007/s10456-017-9562-9.
28. NISHIDA, N. [*et al.*] - Angiogenesis in cancer. **Vascular Health and Risk Management**. 2:3 (2006) 213–219. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
29. TONINI, T. [*et al.*] - Molecular basis of angiogenesis and cancer. **Oncogene**. ISSN 09509232. 22:43 (2003) 6549–6556. doi: 10.1038/sj.onc.1206816.
30. CARMELIET, P. - Angiogenesis in life, disease and medicine. **Nature**. ISSN 00280836. 438:7070 (2005) 932–936. doi: 10.1038/nature04478.
31. TALMADGE, J. E.; FIDLER, I. J. - AACR centennial series: The biology of cancer metastasis: Historical perspective. **Cancer Research**. ISSN 00085472. 70:14 (2010) 5649–5669. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1040.
32. RAVI, S. [*et al.*] - An Update to Hallmarks of Cancer. **Cureus**. 14:5 (2022) 1–16. doi: 10.7759/cureus.24803.
33. WEINHOLD, B. – Epigenetics: The Science of Change. **Environmental Health Perspectives**. 114:3 (2006) 160–167. doi: 10.1289/ehp.114-a160.
34. DUPONT, C. [*et al.*] - Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. **Seminars in Reproductive Medicine**. ISSN 15268004. 27:5 (2009) 351–357. doi: 10.1055/s-0029-1237423.
35. TABY, R.; ISSA, J.P. - Cancer Epigenetics. **A Cancer Journal for Clinicians**. ISBN 9781420045802. (2010) 376-392. doi: 10.3322/caac.20085.

36. TUBBS, A.; NUSSENZWEIG, A. - Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. **Cell**. ISSN 10974172. 168:4 (2017) 644–656. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.002.
37. HEIDEN, M.G. [et al.] - Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. **Science**. ISSN 00368075. 324:5930 (2009) 1029–1033. doi: 10.1126/science.1160809.
38. DEBERARDINIS, R. J. [et al.] - The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. **Cell Metabolism**. ISSN 15504131. 7:1 (2008) 11–20. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.002.
39. GORELINK, L.; FLAVELL, R.A. - Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor- β signaling in T cells. **Nature Medicine**. ISSN 10788956. 7:10 (2001) 1118–1122. doi: 10.1038/nm1001-1118.
40. TAURIELLO, D. [et al.] – TGF- β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. **Nature**. ISSN 14764687. 554:7693 (2018) 538–543. doi: 10.1038/nature25492.
41. RUTKOWSKI, M. R. [et al.] - The Tumor Microenvironment: Cancer-Promoting Networks Beyond Tumor Beds. **Advances in Cancer Research**. ISBN 9780128023167. 128 (2015) 235–262. doi: 10.1016/bs.acr.2015.04.011.
42. BECKER, J.C. - Tumor-educated myeloid cells: Impact the micro-and macroenvironment. **Experimental Dermatology**. ISSN 16000625. 23:3 (2014) 157–158. doi: 10.1111/exd.12241.
43. TUNG, K. H. [et al.] - A Review of Exosomes and their Role in The Tumor Microenvironment and Host-Tumor “Macroenvironment”. **Journal of Immunological Sciences**. 3:1 (2019) 4-8. doi: 10.29245/2578-3009/2019/1.1165.
44. GRETEN, F. R.; GRIVENNIKOV, S. I. - Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. **Immunity**. ISSN 10974180. 51:1 (2019) 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
45. ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - **Perfil sobre cancro por país: Portugal 2023**. OECD, 2023.
46. OBSERVADOR - **Cancro: o que esperar do futuro**. [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: <https://observador.pt/especiais/cancro-o-que-esperar-do-futuro/>.

47. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA - **Fatores de risco para o cancro.** [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/fatores-de-risco-para-o-cancro/>.
48. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **Fatores de Risco: Liga Portuguesa Contra o Cancro** - [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/fatores-de-risco/>.
49. PRINCE, G.T. [et al.] - Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease – **International Journal of Dermatology**. 10 (2018) 1259-1264. doi: 10.1111/ijd.14106.
50. GUPTA, A.K. - 5-fluorouracil 0.5% cream for multiple actinic orsolar keratoses of the face and anterior scalp. **Skin Therapy Letter**. 6:9 (2001) 1-4.
51. INFARMED, I.P. – **5-Fluorouracilo Resumo das características do medicamento.** [Consult. 23 ago. 2023]Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml#>>
52. ZHANG, N. [et al.] - 5-Fluorouracil: Mechanisms of resistance and reversal strategies. **Molecules**. ISSN 14203049. 13:8 (2008) 1551–1569. doi: 10.3390/molecules13081551.
53. CEILLEY, R.I. - Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. **Journal of Dermatological Treatment**. 23:2 (2012) 83-89. doi: 10.3109/09546634.2010.507704.
54. KADOYAMA, K. [et al.] - Adverse Event Profiles of 5-Fluorouracil and Capecitabine: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and Reproducibility of Clinical Observations. **International Journal of Medical Sciences**. 9:1 (2012) 33-39. doi: 10.7150/ijms.9.33.
55. DRUGS AND LACTATION DATABASE. **Fluorouracil**. Drugs and Lactation Database, 2021.
56. DIASIO, R.B.; HARRIS, B. E. - Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 11791926. 16:4 (1989) 215–237. doi: 10.2165/00003088-198916040-00002.
57. Traynor, K. - FDA approves therapy to treat overdose of fluorouracil, capecitabine. **American Journal of Health-System Pharmacy**. 73:3 (2016) 100-102. doi: 10.2146/news160010.

58. MA, W. [et al.] - Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. **Cancer**. ISSN 10970142. 123:2 (2017) 345–356. doi: 10.1002/cncr.30321.