



João Bernardo Gurito Ferreira Araújo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanotecnologias Aplicadas ao Desenvolvimento de Medicamentos - Vantagens e Limitações” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Alexandra de Albuquerque, da Dra. Olga Simões e do Professor Doutor Francisco Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Bernardo Gurito Ferreira Araújo

Nanotecnologias Aplicadas ao Desenvolvimento de Medicamentos — Vantagens e Limitações

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Nanotecnologias Aplicadas ao Desenvolvimento de Medicamentos — Vantagens e Limitações" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Alexandra de Albuquerque, da Dr.^a Olga Simões e do Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Bernardo Gurito Ferreira Araújo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012136822, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanotecnologias Aplicadas ao Desenvolvimento de Medicamentos – Vantagens e Limitações” 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, 5 de setembro de 2018.

João Araújo

Agradecimentos

Os meus mais sinceros agradecimentos,

Ao Professor Doutor Francisco José Veiga, meu orientador da monografia, pela disponibilidade oferecida e conhecimentos transmitidos.

À Dr.^a Filomena Oliveira, directora técnica da Farmácia São Miguel, à Dr.^a Alexandra de Albuquerque, minha orientadora do estágio em Farmácia Comunitária, e aos restantes membros da equipa, Dr.^a Cátia Oliveira, Sílvio Marques, André Oliveira, bem como ao Pedro Oliveira e Sr. Vítor Oliveira, por me terem recebido como um colega, de braços e mentes abertas.

À Dr.^a Olga Simões, directora técnica do armazém da Plural em Coimbra e minha orientadora do estágio em Distribuição Grossista de Medicamentos, pelo tempo que me ofereceu e lições que me ensinou, das quais farei o melhor por não me esquecer.

Aos meus amigos, em especial à Joana, à Ana e ao João, que estiveram presentes para me ajudar sempre que necessitei, e sem os quais não teria conseguido chegar aqui.

E por fim, à minha namorada e à minha família, pela paciência que tiveram para comigo durante os períodos de preocupação e ansiedade, e todo o apoio que me deram sem sequer ser preciso pedir.

Índice

| | |
|---|-----|
| Resumo..... | iii |
| Abstract..... | iv |
| Abreviaturas..... | v |
| I. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária..... | 1 |
| I.1. Introdução..... | 2 |
| I.2. Farmácia São Miguel..... | 3 |
| I.3. Análise SWOT..... | 4 |
| I.3.1. Forças..... | 4 |
| I.3.2. Fraquezas..... | 6 |
| I.3.3. Oportunidades..... | 7 |
| I.3.4. Ameaças..... | 10 |
| I.4. Conclusão..... | 12 |
| 2. Relatório de Estágio em Distribuição por Grosso de Medicamentos..... | 13 |
| 2.1. Introdução..... | 14 |
| 2.2. Plural..... | 15 |
| 2.3. Análise SWOT..... | 16 |
| 2.3.1. Forças..... | 16 |
| 2.3.2. Fraquezas..... | 18 |
| 2.3.3. Oportunidades..... | 20 |
| 2.3.4. Ameaças..... | 21 |
| 2.4. Conclusão..... | 23 |
| 3. Monografia..... | 24 |
| 3.1. Introdução..... | 25 |
| 3.2. Transporte e Libertação de Fármacos..... | 26 |
| 3.2.1. Nanotransportadores Bioquímicos..... | 28 |
| 3.2.1.1. Lipossomas..... | 28 |
| 3.2.1.2. Nanoemulsões..... | 31 |
| 3.2.1.3. NLS e TLN..... | 33 |
| 3.2.1.4. Nanopartículas Poliméricas..... | 34 |
| 3.2.1.5. Dendrímeros..... | 36 |

| | |
|--|----|
| 3.2.2. Sistemas Nanoeletromecânicos..... | 38 |
| 3.2.2.1. Microchips Implantáveis com Reservatórios..... | 39 |
| 3.2.2.2. Nanoagulhas..... | 41 |
| 3.2.2.3. Stents..... | 42 |
| 3.3. Fármacos Nanométricos..... | 44 |
| 3.3.1. Nanopartículas Metálicas..... | 44 |
| 3.3.2. Fullerenos..... | 45 |
| 3.3.3. Dendrímeros..... | 47 |
| 3.4. Sistemas Nanoteranósticos – Uma Breve Consideração..... | 48 |
| 3.5. Conclusão..... | 50 |
| 4. Bibliografia..... | 51 |

Resumo

Os relatórios de estágio, elaborados sob a forma de uma análise SWOT, têm o objetivo de descrever as forças e fraquezas de cada um dos estágios curriculares, bem como as oportunidades por eles facultadas e ameaças encontradas no seu decurso. O tempo passado na Farmácia São Miguel proporcionou a aquisição experiência profissional na dispensa de medicamentos e no contacto com o público. O estágio na Plural forneceu-me conhecimento sobre a atividade de um distribuidor grossista de medicamentos.

A monografia pretende detalhar alguns dos modos através dos quais os avanços na nanotecnologia contribuíram para o desenvolvimento de medicamentos, em particular no que se refere ao transporte e libertação de fármacos e estruturas nanométricas com atividade biológica, bem como apresentar algumas perspetivas de como o poderão continuar a fazer no futuro com base na investigação científica actual. Para tal fim, são expostas várias tecnologias disponíveis com vista à discussão dos seus benefícios, potencial e limitações.

Palavras-chave: Análise SWOT, Farmácia Comunitária, Distribuidor Grossista de Medicamentos, Nanotecnologia, Transporte de Fármacos, Libertação de Fármacos, Nanopartículas.

Abstract

The internship reports, written as a SWOT analysis, have the objective of describing the strengths and weaknesses of each of the curricular internships, as well as the opportunities offered by them and the threats found during its course. The time spent at the São Miguel Pharmacy provided professional experience in the dispensation of drugs and contact with the public. The internship at Plural offered insight into the activity of a wholesale drug distributor.

The monograph intends to detail some of the methods through which the advances in nanotechnology have contributed to the development of medication, in particular regarding drug delivery and nanometric structures with biological activity, as well as presenting some perspectives of how they might continue to do in the future based on current scientific investigation. To this end, various technologies are presented for the purpose of the discussion of their benefits, potential and limitations.

Keywords: SWOT Analysis, Community Pharmacy, Wholesale Drug Distributor, Nanotechnology, Drug Delivery, Nanoparticles.

Abreviaturas

| | |
|-----------------|---|
| CHUC | Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra |
| DES | Stents com Eluição de Fármacos (do inglês, <i>Drug-Eluting Stents</i>) |
| DL | Decreto-Lei |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| EPR | Efeito de Permeabilidade e Retenção Aumentadas |
| INFARMED | Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| MVP | do inglês, <i>Major Vault Protein</i> |
| MNSRM | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica |
| MPS | Sistema de <i>Picking</i> Manual (do inglês, <i>Manual Picking System</i>) |
| MSRM | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica |
| NEMS | Sistemas Nanoeletromecânicos (do inglês, <i>Nanoelectromechanic Systems</i>) |
| NLS | Nanopartículas Lipídicas Sólidas |
| PEG | Polietilenoglicol |
| PUV | Produtos de Uso Veterinário |
| REM | Ressonância Eletromagnética |
| RNA | Ácido Ribonucleico (do inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>) |
| SCS | Sistema de Carrossel da Schaefer |
| siRNA | Pequeno RNA de Interferência (do inglês, <i>small interfering RNA</i>) |
| SWOT | Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>) |
| TLN | Transportadores Lipídicos Nanoestruturados |
| UHC | Unidade Hospitalar de Coimbra |

I. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Miguel



I.1. Introdução

O farmacêutico é, como descrito no artigo 9º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, bem como todas as análises suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito de promoção da mesma. [1] O exercício destas funções acarreta portanto um elevado grau de responsabilidade, pelo qual o farmacêutico se deve regular, tendo em conta o seu dever ético e profissional.

Para ter a oportunidade de observar estes valores e completar a formação teórica recebida ao longo do curso, o candidato ao título de farmacêutico deve, conforme indicado na Diretiva 2013/55/EU, no n.º 2 do artigo 44º, completar um estágio equivalente a seis meses em Farmácia de Oficina ou Farmácia Hospitalar. [2] A experiência profissional em local de trabalho representa uma componente essencial da formação de qualquer farmacêutico que é impossível de obter de qualquer outra forma, preparando-o para as realidades do exercício das suas funções e do novo meio onde serão de futuro inseridos.

Para tais efeitos, seleccionei a Farmácia São Miguel, pela conveniência da sua localização e após contacto prévio com a equipa técnica, para a realização do meu estágio curricular, que ocorreu entre o dia de 8 de janeiro de 2018 e 30 de abril de 2018.

O relatório sobre o mesmo encontra-se sob a forma de uma análise SWOT e neste, procuro estabelecer de forma concisa as forças (*Strenghts*) e fraquezas (*Weaknesses*) inerentes ao local de estágio, bem como as oportunidades (*Opportunities*) que me foram concedidas ao longo da sua duração e as ameaças (*Threats*) externas à sua duração, bem como enquadrar todos estes pontos no contexto da minha formação profissional, detalhando exatamente que benefícios lhe trouxeram ou como a prejudicaram.

I.2. Farmácia São Miguel

A Farmácia São Miguel localiza-se no Bairro São Miguel, na freguesia de Eiras, na cidade de Coimbra. A farmácia encontra-se aberta nos dias úteis entre as 9h00 e as 20h30, e ao sábado, entre as 9h00 e as 19h00, com encerramento para o almoço das 13h00 às 15h00, efetuando horário suplementar de serviço nos dias para tal designados.

A equipa técnica é constituída por três farmacêuticos e dois técnicos de farmácia, cabendo a direção técnica à Dr.^a Filomena Oliveira.

O interior da farmácia encontra-se dividido numa sala de venda ao público e um espaço vedado ao mesmo. O primeiro contém diversos produtos de venda livre, sobretudo nos ramos da dermocosmética e puericultura, estando os MSNRM dispostos à vista do utente mas fora do seu alcance, em prateleiras situadas atrás do balcão. A farmácia dispõe ainda de duas salas de atendimento ao utente, onde são realizadas determinações de parâmetros bioquímicos, administrações de injetáveis, consultas de nutrição e quaisquer outros serviços em que se revele necessário acautelar a privacidade do utente.

No espaço vedado ao público encontram-se os MSRM, devidamente armazenados e organizados alfabeticamente em gavetas próprias para o efeito, divididos em genéricos e marcas, e de acordo com a forma farmacêutica. Existe ainda um espaço com os meios informáticos adequados para a realização de outras tarefas que não a dispensa de medicamentos, tais como a receção de encomendas ou gestão de stocks, um laboratório devidamente equipado para o armazenamento e manipulação de matérias-primas, um espaço de armazenamento para os medicamentos que não se encontram nas gavetas ou não estão expostos no espaço de venda ao público, o gabinete da direção técnica e uma pequena sala destinada às refeições da equipa técnica mas também equipada com uma cama para descanso do pessoal nas noites de serviço.

I.3. Análise SWOT

I.3.1. Forças

- **Localização da farmácia**

A localização da Farmácia São Miguel apresentou-se como uma mais-valia, possuindo facilidade de acesso e estacionamento adequado para os utentes, e estando situada numa zona residencial com relativa proximidade a diversos locais de prestação de cuidados de saúde, de entre os quais o CHUC e a Idealmed UHC, levando ao aparecimento de variados casos clínicos na farmácia e à diversificação da minha experiência profissional, que considero ter levado a um aumento da minha versatilidade enquanto farmacêutico.

Adicionalmente, uma afluência abundante mas não excessiva à farmácia permitiu a coexistência dos momentos de atendimento aos utentes com períodos de maior serenidade, utilizados para discussão e consolidação dos conhecimentos adquiridos, tudo resultando numa constante aprendizagem a um ritmo rápido, mas adequado.

- **Grande variedade de produtos e serviços**

A Farmácia São Miguel oferece aos utentes uma elevada variedade de produtos e serviços, dispondo de secções de PUV, dermocosmética, puericultura, produtos ortopédicos e até uma linha de perfumes, bem como determinações de parâmetros bioquímicos, peso, altura, IMC e também consultas de nutrição realizadas pela EasySlim®, cuja gama de produtos dietéticos se encontra igualmente disponível na farmácia.

Pude constatar que esta variedade aumenta a satisfação dos utentes e a sua fidelização à farmácia, tendo também observado, em diversas ocasiões, que há utentes que se deslocam propositadamente à Farmácia São Miguel, apesar de não morarem nas imediações, por saberem de antemão que lá encontrarão os produtos que se adequam às suas necessidades. De igual forma, permitiu-me também entrar em contacto com várias vertentes da profissão e aprofundar os meus conhecimentos em diversas áreas.

- **Equipa acolhedora e dedicada**

A equipa da Farmácia São Miguel é composta por cinco profissionais altamente competentes que considero terem desempenhado um papel fundamental no meu estágio. Desde o primeiro dia e até ao último, revelaram-se sem exceções acolhedores, compreensivos e, sobretudo, prestáveis e dispostos a esclarecer quaisquer dúvidas e a ajudar

em qualquer tarefa na qual me defrontasse com dificuldades. A sua simpatia e espírito de inclusão contribuíram para a existência de um ambiente profissional, mas nunca frio ou desagradável, e pela consideração e respeito que para comigo demonstraram, induziram a que me sentisse sempre como um colega e parte da equipa, motivando-me a manter a boa imagem e reputação da qual a Farmácia São Miguel desfruta junto dos seus utentes.

No desempenho das suas tarefas, demonstraram-se não só competentes e dedicados, mas também dispostos a exceder as suas obrigações profissionais, acompanhando utentes para além das horas de serviço ou entregando medicamentos ao domicílio daqueles que por alguma razão não se conseguiam deslocar à farmácia. Através da atenção e cuidados prestados, criaram com os utentes fortes relações de confiança que os impeliu de forma natural a fidelizarem-se àquela farmácia, circunstância facilmente observável no à-vontade que muitos deles demonstravam para com a equipa. Constituíram como tal excelentes exemplos do que um farmacêutico comunitário deve realmente ser, ou seja, mais do que um simples vendedor de medicamentos, mas um agente da saúde pública e interveniente no bem-estar da sua comunidade, inspirando-me a estabelecer metas mais altas para mim mesmo e procurar atingir esses mesmos ideais.

- **Confiança no estagiário**

Desde o início do estágio, a equipa mostrou-se disposta a depositar em mim considerável confiança, conferindo-me liberdade e autonomia no desempenho das minhas funções, mas revelando-se sempre atenta e disponível para prestar qualquer auxílio ou esclarecimento que pudesse ser necessário. Esta confiança permitiu-me progredir de forma mais célere e começar a participar no atendimento ao público relativamente cedo, que considero ter sido uma vantagem importante no processo de aprendizagem, visto ter resultado numa grande quantidade de tempo a executar o que considero ter sido uma das componentes mais importantes e estimulantes do estágio. De igual forma, contribuiu para que me fosse permitido executar uma variedade de outras funções, descritas posteriormente em “Oportunidades”, e nunca senti que me fosse vedado o acesso a qualquer tarefa pela qual demonstrasse interesse, enriquecendo assim o trabalho que realizei na farmácia.

Independentemente de algum ocasional erro, esta confiança nunca se revelou abalada em qualquer altura, o que me motivou e me levou a querer dar o meu melhor na realização do meu trabalho de forma a corresponder às expectativas do resto da equipa. Assim, considero que foi um importante fator na minha formação, pela motivação e variedade a que conduziu durante todo o estágio.

- **Contacto com o público**

O contacto com o público é, naturalmente, uma componente essencial do estágio em farmácia comunitária, para a qual a aptidão do estagiário depende mais das suas competências e preferências pessoais do que da preparação recebida durante o curso. No meu caso, revelou-se uma parte inesperadamente gratificante da experiência, nomeadamente na conquista da confiança dos utentes com o desenvolvimento das minhas capacidades profissionais.

- **Motivação**

Graças a todos os fatores descritos, o período passado na Farmácia São Miguel foi constantemente motivador e estimulante, contribuindo para uma moral elevada e para um ambiente propício a uma aprendizagem célere e eficaz. Sendo este o objetivo final do estágio profissional, não posso deixar de referir estas condições, que no meu entender desempenharam um papel fundamental no sucesso do estágio.

I.3.2. Fraquezas

- **Escassa preparação de medicamentos manipulados**

Apesar de ter desfrutado da possibilidade de observar a preparação de alguns medicamentos manipulados e de ter inclusive participado numa delas, considero ainda assim que a frequência destas oportunidades na farmácia foi escassa e insuficiente para que pudesse ocorrer uma verdadeira aquisição ou consolidação de conhecimentos nesta área, devendo-se tal à fraca procura por parte dos utentes.

- **Pouca experiência com a faturação do receituário**

Durante o estágio, foram poucas as oportunidades de participar no processamento e faturação do receituário da farmácia, tendo apenas observado a tarefa algumas vezes. Infelizmente, estas ocasiões coincidiram com períodos de elevada afluência de utentes, em que era maior a necessidade de auxílio no atendimento, de forma a garantir um funcionamento satisfatório da farmácia, e não houve a possibilidade de receber o ensinamento imprescindível para que pudesse executar tal tarefa de forma correcta e minuciosa, motivo pelo qual esta esteve sempre incumbida aos colaboradores mais experientes.

I.3.3. Oportunidades

- **Preparação de medicamentos manipulados e extemporâneos**

No decurso do estágio, apesar da escassez de pedidos de medicamentos manipulados, foi-me dada a oportunidade de efetuar uma única destas preparações, na companhia dos outros estagiários presentes, que consistiu numa mistura de propionato de clobetasol, comercializado sob a forma da pomada Dermovate[®], com vaselina e ácido salicílico a 5%.

Em concentrações superiores a 2%, o ácido salicílico apresenta ação queratoplástica, intensificando a queratinização dos epitélios e promovendo a regeneração da camada córnea cutânea, sendo usado no tratamento tópico de formas liquenificadas de eczemas crónicos juntamente com esteróides [3] como o propionato de clobetasol, o princípio ativo da pomada Dermovate[®], que possui entre as suas indicações terapêuticas o líquen plano, dermatoses resistentes e outras situações dérmicas que não respondam satisfatoriamente a esteróides menos potentes. [4]

Foi-me também permitida, em diversas ocasiões, a preparação de medicamentos extemporâneos, nomeadamente a reconstituição com água purificada de suspensões de antibióticos e, no ato da venda, a passagem de informação ao utente sobre as condições de conservação, prazo de validade após a reconstituição e necessidade de agitar o frasco antes da toma da dose. Com estas oportunidades, foi-me possível adquirir conhecimentos e hábitos de trabalho no laboratório da farmácia, bem como as precauções necessárias de higiene e segurança nessas situações.

- **Determinação de parâmetros bioquímicos**

A determinação de parâmetros bioquímicos é um serviço disponibilizado pela farmácia e solicitado com bastante frequência pelos utentes. Durante o estágio, tive a oportunidade de efetuar medições da tensão arterial, glicémia e colesterol. As determinações de tensão arterial foram as mais requisitadas, sendo efetuadas num aparelho próprio para o efeito, após o qual os utentes eram aconselhados sobre métodos não medicamentosos de controlo e prevenção da tensão arterial ou, se necessário, remetidos para uma consulta médica. Destaca-se o caso de um senhor com cerca de cinquenta anos, que se deslocou à farmácia com queixas de tonturas e dores de cabeça e que, apresentando valores de pressão arterial sistólica na casa dos 230 e pressão arterial diastólica na casa dos 200, foi imediatamente encaminhado para o hospital na companhia de um familiar.

As medições da glicémia e colesterolémia eram efetuadas numa divisão própria para o efeito, adjacente à sala de venda ao público, para conferir ao utente privacidade, e efetuadas com menos frequência, embora houvesse utentes que se deslocassem à farmácia como parte da sua rotina para determinação periódica destes parâmetros. Através destas tarefas, desenvolvi não só a capacidade de efetuar estas determinações com rapidez e confiança, mas também competências de comunicação com os utentes noutro tipo de situações que não a venda ao balcão.

- **Participação nos horários de serviço**

Nas diversas ocasiões em que a Farmácia São Miguel funcionou em horário de serviço alargado, foi-me permitido permanecer até mais tarde para assistir e auxiliar no atendimento e, numa delas, mesmo pernoitar na farmácia até ao final do serviço. Apesar da afluência à farmácia ter sido, de modo geral, bastante reduzida nestas situações, considero ainda assim ter constituído uma experiência enriquecedora que facilitou o contacto com algumas situações de emergência.

- **Acesso a formações**

Para complementar a formação recebida na farmácia, pude participar, em três ocasiões distintas, em sessões de formação conduzidas por terceiros. Uma delas decorreu no próprio espaço da farmácia e na companhia da restante equipa técnica, ministrada por uma representante da empresa Bayer no âmbito de algumas das suas marcas de PUV, nomeadamente as coleiras Seresto[®] e as soluções para unção punctiforme Advantix[®] e Advantage[®].

As restantes duas formações tiveram lugar em espaços exteriores à farmácia e foram disponibilizadas a diversos outros profissionais do ramo das ciências farmacêuticas, consistindo numa palestra da empresa LEO[®] sobre a psoríase e um produto novo para o seu tratamento, a espuma cutânea Enstilar[®], e uma apresentação da empresa Pharma Nord sobre a sua gama de suplementos alimentares BioActivo[®].

É de extrema importância que o profissional farmacêutico se mantenha a par dos produtos existentes no mercado e que adquira o conhecimento necessário para poder prestar ao utente um aconselhamento cuidado e informado que se adegue às suas necessidades. Como tal, considero que estas formações foram não só interessantes e enriquecedoras, mas mesmo fundamentais para o desempenho das minhas funções, e tive mesmo a oportunidade de aplicar determinados conhecimentos nestas adquiridos na venda e aconselhamento de alguns suplementos alimentares.

- **Contacto com a gestão financeira da farmácia**

Apesar de não ser viável incumbir um estagiário de tarefas relacionadas com a gestão financeira da farmácia, que requerem uma experiência e conhecimento do estabelecimento muito superior àquela que é possível adquirir em quatro meses, foi-me ainda assim permitido assistir e até auxiliar em diversas tarefas relacionadas com as encomendas, seleção de novos produtos e abate de algumas linhas já presentes na farmácia, controlo de custos e contacto com grupos financeiros, visto que a Farmácia São Miguel faz parte de um.

Este tipo de experiência é absolutamente fulcral, dado que atualmente, com o aumento da competição e considerando a situação socioeconómica do país, é imprescindível proceder a uma gestão cuidadosa das finanças da farmácia, devendo o farmacêutico comunitário saber desempenhar estas funções, para além daquelas que lhe são requeridas por lei, para poder assegurar um contínuo e eficiente funcionamento do seu estabelecimento. Presentemente, para além do conhecimento científico, procura-se quem consiga desenvolver estas capacidades de gestão, responsáveis em grande parte pelo sucesso da farmácia. Os conhecimentos adquiridos nesta área foram, portanto, uma enorme mais-valia.

- **Acompanhamento de utentes**

O facto da Farmácia São Miguel se encontrar situada numa área residencial determina que seja a farmácia mais conveniente, pela sua proximidade, para muitos habitantes da zona, que se deslocam a esta quase exclusivamente. Isto, por sua vez, permite um certo acompanhamento dos utentes, sendo possível observar a progressão das suas condições de saúde ao longo do tempo e assim verificar a eficácia da terapêutica por estes seguida ou recomendando mudanças que lhes possam ser benéficas nas situações em que tal seja possível. Esta foi uma vertente adicional do atendimento que, apesar de esporádica, se demonstrou enriquecedora e contribuiu para um melhor entendimento das ações de certos medicamentos ou produtos.

- **Contacto com produtos inovadores**

Uma componente inesperada e fascinante do estágio desenvolvido na Farmácia São Miguel foi a oportunidade de contactar com alguns produtos recentemente lançados no mercado, nomeadamente os sensores para medição de glucose FreeStyle Libre[®], que não requerem a colheita de sangue, evitando assim a picada e tornando-se numa alternativa muito procurada pelos utentes, e o emplastro de eletroterapia da Urgo[®], que pude observar em funcionamento. Foi interessante procurar informação adicional sobre estes para poder

depois aconselhar os utentes, observar o processo de introdução de um produto completamente novo na farmácia e discutir as suas vantagens e desvantagens com a equipa técnica.

I.3.4. Ameaças

- **Aconselhamento de produtos cosméticos**

Uma das áreas onde me deparei com mais dificuldades foi no aconselhamento e venda de produtos cosméticos. Em diversas ocasiões, fui incapaz de fornecer aos utentes a informação que solicitaram sobre as propriedades de um determinado produto ou aconselhá-los relativamente a uma patologia ou condição para o tratamento da qual necessitavam de algo, tendo que recorrer ao auxílio da equipa para poder finalizar o atendimento, o que acaba por atrasar um pouco todo o processo e levar a uma experiência menos agradável para o utente.

A enorme variedade de gamas e produtos deste foro dificulta muito a tarefa, sendo completamente impossível abrangê-los a todos no âmbito da única unidade curricular que existente no curso sobre este tema. Uma reestruturação desta, nomeadamente ao nível da aplicação prática dos conhecimentos adquiridos, poderá eventualmente levar a uma mais fácil adaptação em futuros estágios. Sendo uma área tão vasta e diversa, sinto lacunas nos meus conhecimentos desta mesmo ao fim de quatro meses de estágio, e considero que devo continuar a aprofundar e aprimorá-los para uma constante evolução e melhoria no desempenho das minhas funções enquanto farmacêutico.

- **Adaptação aos nomes comerciais**

Porque, no decorrer do curso, o foco da aprendizagem sobre medicamentos incide sobretudo nas suas substâncias ativas, a transição para a farmácia comunitária exigiu um longo período de adaptação devido à mais comum utilização dos seus nomes comerciais no quotidiano. Foi frequente, durante os primeiros meses, desconhecer os nomes dos produtos que o utente pretendia, sobretudo quando o próprio pronunciava os seus nomes de forma errada, levando à procura de produtos inexistentes.

Estas dificuldades foram mais frequentes no aconselhamento de MNSRM, visto que estes não se encontravam organizados alfabeticamente, mas sim de acordo com a sua função, no espaço de venda ao público, e de acordo com as orientações do grupo comercial a que a farmácia pertence. Não estando familiarizado com o nome comercial do produto, era-me

impossível conhecer a sua função e, assim, a sua localização. Este obstáculo foi superado através do auxílio da equipa técnica da farmácia e da utilização do programa informático Sifarma 2000®, que me permitia aceder a informação sobre os produtos em questão, mas resultou ainda assim num ligeiro atraso nos atendimentos, antes da necessidade de consulta constante diminuir devido à eventual habituação aos nomes comerciais.

- **Falta de confiança dos utentes**

Compreensivelmente, alguns dos utentes revelaram-se, inicialmente, relutantes em serem atendidos por um estagiário, solicitando por vezes que fosse um dos outros colaboradores a efetuar a venda ou o aconselhamento. Apesar de tal impedir que eu lidasse pessoalmente com os seus casos, esta atitude nunca se revelou uma dificuldade inultrapassável, graças à paciência e simpatia da equipa técnica, que permitiu que eu observasse esses atendimentos para adquirir conhecimento e experiência e me apresentou aos utentes, assegurando-os da minha competência e capacidade para satisfazer as suas necessidades.

Este pequeno obstáculo constituiu um desafio agradável e recompensante, que tornou ainda mais importante que desse mostras do meu conhecimento e capacidade profissional, sendo satisfatório constatar que, após alguns meses, começara a conquistar a confiança dos utentes, inclusivamente de alguns que tinham anteriormente preferido ser atendidos por outro funcionário, pelo que considero que, no final do estágio, este problema estava já completamente ultrapassado.

I.4. Conclusão

Ao longo de todos estes anos de curso, foi-me possível constatar que a farmácia comunitária desfruta por vezes, junto do público em geral, bem como dos próprios alunos, de uma reputação ligeiramente negativa, sendo frequentemente simplificada como “vender ao balcão”, e de certa forma colocada num patamar inferior a outras atividades profissionais no ramo das ciências farmacêuticas, tais como a investigação ou a indústria. Para mim, este estágio constituiu uma prova irrefutável de que esta ideia está em muitos aspetos errada, e de que a profissão pode ser tão ou mais recompensante do que as restantes alternativas.

O farmacêutico faz muito mais do que apenas estar ao balcão, e o tempo passado na Farmácia São Miguel permitiu que adquirisse conhecimentos numa enorme variedade de funções, de entre as quais o armazenamento e aprovisionamento de medicamentos, a gestão de *stocks*, o aconselhamento ao utente, o aprofundamento das minhas bases científicas, todas elas fundamentais para o verdadeiro exercício da profissão de farmacêutico comunitário.

Foram quatro meses de uma atividade nunca fastidiosa, desafiante mas nunca insuperável, enriquecedora e gratificante em diversos aspetos, que me permitiu verdadeiramente dissipar o mito do “vendedor de medicamentos” e inteirar-me do papel de um farmacêutico como agente da saúde pública. No entanto, após esse período de evolução e aprendizagem, sem que um único dia passasse sem ganhar mais conhecimento ou experiência, sinto que poderia continuar durante muito mais tempo e ainda assim nunca acabar de aprender e melhorar as minhas competências. Essa motivação e inspiração para um constante crescimento, o chamamento para procurar sempre aprimorar as minhas capacidades profissionais e ir além do simples “suficiente”, constituíram uma das maiores lições que recebi no meu estágio profissional, que por essas razões o tornou, a meu ver, num sucesso.

2. Relatório de Estágio em Distribuição por Grosso de Medicamentos

Plural – Cooperativa Farmacêutica, Crl



2.1. Introdução

De acordo com o n.º 1 do artigo 3º do DL 176/2006 de 30 de agosto, a distribuição por grosso de medicamentos é definida perante a lei como a “atividade de abastecimento, posse, armazenagem ou fornecimento de medicamentos destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médicos, unidades de saúde e farmácias, excluindo o fornecimento ao público”. [5] Esta atividade é licenciada e regulada pelo INFARMED e complementada pelas normas das Boas Práticas de Distribuição.

Atualmente, a atividade grossista é uma componente fundamental do percurso do medicamento desde os produtores aos consumidores. A existência de um serviço de distribuição dedicado, possuidor de uma frota própria e de capacidade de armazenamento de elevada quantidade de produtos em condições adequadas de conservação e segurança leva a uma distribuição mais rápida e frequente, com melhor acompanhamento do produto e uma diminuição do trabalho logístico necessário por parte da farmácia, o que pode por sua vez levar até a uma redução de custos. Mais importante que tudo isto, no entanto, é o papel que tem na melhoria global da saúde pública, que beneficia com o aumento da eficiência destes serviços.

As entidades como a Plural vêm então colmatar a necessidade dos serviços mencionados. Pela função que desempenha ao nível da saúde pública e o facto de ser uma vertente da atividade farmacêutica pouco mencionada durante o curso, seleccionei-a para um estágio curricular com a duração de dois meses, que teve início a 2 de maio de 2018 e terminou a 13 de julho de 2018.

O relatório encontra-se, como descrito anteriormente, sob a forma de uma análise SWOT que procura detalhar os fatores fortes e fracos inerentes ao local, bem como as oportunidades que me foram apresentadas e as ameaças de natureza externa ao sucesso do estágio.

2.2. Plural

A Plural – Cooperativa Farmacêutica, Crl é uma cooperativa do ramo da comercialização que resultou da fusão por incorporação da Cofarbel, Crl e da Farcentro, Crl na Farbeira, Crl, em 2006. Inicialmente, possuía uma atividade mais restrita, limitando-se a uma gama reduzida de produtos e medicamentos, desfrutando atualmente de cerca de 1300 clientes, com este número em constante crescimento graças à sua política de expansão, e está presente em aproximadamente 75% do território nacional. A Plural assume como sua missão “aprovisionar, armazenar e distribuir medicamentos aos seus cooperadores, nas melhores e mais adequadas condições de acordo com as Boas Práticas de Distribuição e no mais curto espaço de tempo”.

A sua sede situa-se na Rua Manuel Madeira, em Coimbra, e além desta, possui cinco outros armazéns nos quais se apoia, localizados em Cernache, Caldas da Rainha, Covilhã, Maia, Faro e Montijo.

Nesta sede, os serviços administrativos e componente social ocupam dois edifícios, enquanto que o armazém alberga os processos de armazenamento e distribuição de medicamentos, estando para essa finalidade apetrechado com a última geração de automatismos, nomeadamente um sistema para o aviamento das encomendas da empresa austríaca SSI Schaefer, constituído pelo A-Frame (6S/7Multi), um MPS de rádio frequência e o SCS 900k.

Através destes meios, a Plural reúne todas as condições necessárias para prestar serviços aos seus clientes com a qualidade e eficiência pela qual zela, e assim permanecer em expansão para poder eventualmente cumprir o seu objetivo de cobrir todo o território nacional, estando presente em todos os distritos e alcançando assim a totalidade das farmácias do país.

2.3. Análise SWOT

2.3.1. Forças

- **Instalações novas**

Em julho de 2017, a Plural deslocou-se para umas novas instalações, onde era anteriormente a antiga Fábrica de Cerveja de Coimbra, com vista a acomodar a expansão da sua atividade e a continuar a prestar um serviço de excelência e em constante evolução aos seus cooperadores. As novas instalações apresentam um espaço muito mais adequado, dispondo de um maior espaço físico para acomodar o crescimento da cooperativa e o aumento dos produtos que disponibilizam, de um sistema informático e logístico mais sofisticado que permite a agilização dos processos com menos erros através de uma arrumação mais eficaz e melhor gestão de stocks e prazos de validade, e de condições de limpeza e higiene que levam a uma inferior acumulação de resíduos e poeiras no local de trabalho, muito benéfico para os seus colaboradores.

- **Equipa acolhedora e dedicada**

Durante o meu estágio, estive maioritariamente em contacto com a equipa responsável pelo funcionamento do armazém e do gabinete de atendimento ao cliente, frequentemente trabalhando com diferentes colaboradores dependendo das funções que exerciam. Todos eles, sem exceção, se mostraram disponíveis para serem acompanhados ou ajudados no desempenho das suas tarefas, revelando-se atenciosos e dispostos a responder a quaisquer questões ou dúvidas que lhes fossem colocadas.

Pelo elevado número de pessoas empregues pela Plural, muito superior ao da equipa de uma farmácia, a integração nesta foi um processo mais lento e gradual, mas ainda assim auxiliado a cada passo por todos os colaboradores que acompanhei, que se esforçaram por criar um ambiente acolhedor e se certificaram que eu desempenhava o meu papel da forma mais adequada, fornecendo todas as ferramentas de que necessitei para cumprir as tarefas que me eram atribuídas.

- **Estrutura e organização**

Para garantir o melhor serviço possível aos seus clientes, a Plural dispõe de uma estrutura e organização bem otimizadas que servem de fundação para o correto funcionamento de toda a cooperativa. Cada colaborador tem as suas funções claramente

definidas, geralmente numa única parte do processo, que permite a rápida habituação às mesmas e o seu desempenho de um modo mais célere e eficaz.

A isto associa-se um sistema informático adaptado às necessidades da cooperativa, recentemente atualizado aquando da mudança de instalações. Este sistema permite acompanhar o movimento de cada produto ao longo de todo o armazém até chegar às farmácias e controlar *stocks* e prazos de validade de forma automática e com precisão. Não só conduz a um serviço superior prestado aos seus clientes, mas também a uma melhor gestão financeira da Plural, permitindo-lhes a venda prioritária dos produtos com menor prazo de validade, análise do escoamento dos *stocks* e diminuição significativa da quantidade de erros. Na eventualidade de ocorrer um erro de qualquer forma, é possível determinar com segurança em que etapa do processo teve lugar, para que depois de ser corrigido, possam ser tomadas medidas destinadas à prevenção de situações semelhantes no futuro e, assim, levar a uma constante evolução de todo o sistema.

- **Ramo pouco explorado**

A distribuição por grosso de medicamentos é um ramo da atividade farmacêutica pouco explorado durante o curso, e o estágio na Plural representa uma oportunidade de contactar com esta vertente que seria difícil de obter de outra forma, podendo revelar possibilidades e abrir novas portas ao candidato a farmacêutico.

- **Diversidade de departamentos**

A Plural é uma entidade de dimensões muito superiores a uma farmácia. Como tal, requer departamentos dedicados a tempo inteiro a uma gestão de aspetos como o *marketing* ou o apoio ao cliente. Esta compartimentalização permite que, dentro da mesma entidade, se possa observar uma grande variedade de atividades diferentes e especializadas, que embora distintas da atividade farmacêutica, se relacionam com esta e contribuem para um melhor entendimento do processo pelo qual os produtos adquiridos nas farmácias chegam às mãos dos seus utentes.

2.3.2. Fraquezas

- **Falta de comunicação**

Numa armazém de distribuição por grosso de medicamentos, o cargo de diretor técnico, maioritariamente encarregue de funções administrativas e controlo de qualidade, é necessariamente ocupado por um farmacêutico [5] e envolve um elevado número de responsabilidades que consomem uma grande quantidade de tempo. Por estas razões, o meu contacto com a orientadora de estágio foi muito reduzido, estando maioritariamente limitado, no máximo, a duas vezes por dia, durante breves minutos, à entrada e saída do trabalho.

Apesar desta situação ser perfeitamente compreensível devido aos motivos apresentados, sou da opinião de que foi prejudicial para a rentabilização do estágio. A orientadora demonstrou-se sempre disponível para discutir e esclarecer quaisquer dúvidas que surgissem, mas considero que não me foram claramente comunicadas as oportunidades de que poderia dispor, o que por sua vez conduziu a que não explorasse ao máximo todas as possibilidades de aprendizagem. Esta fraqueza encontra-se em oposição à diversidade de departamentos (descrita acima na secção 2.3.1. Forças), visto não me ter sido possível passar por muitos dos departamentos e assim desfrutar verdadeiramente da diversidade que estes poderiam oferecer.

- **Ausência de contacto com a atividade de um farmacêutico**

Como referido anteriormente, a direção técnica de um armazém de distribuição por grosso de medicamentos é uma posição muito atarefada e exigente em termos de tempo e concentração por parte daquele que a ocupa. Como tal, não me foi possível acompanhar a diretora técnica no exercício das suas funções, o que levou a que, durante os dois meses de estágio, nunca testemunhasse e adquirisse conhecimentos sobre o que faz um farmacêutico neste ramo.

Apesar de, novamente, se tratar de um percalço compreensível, considero-o uma lacuna considerável no programa de estágio, e uma fraqueza que se encontra em oposição ao facto da distribuição grossista ser um ramo pouco explorado (descrito acima na secção 2.3.1. Forças). Efetivamente, trata-se de uma vertente pouco mencionada durante o curso, e um período passado na Plural poderia trazer novas saídas e oportunidades à atenção do futuro profissional, mas sem qualquer contacto com a atividade que um indivíduo formado em Ciências Farmacêuticas verdadeiramente exerceria nesta área, é impossível conhecer

exatamente o que estas saídas e oportunidades são, tornando assim irrelevante uma das maiores vantagens que o estágio poderia apresentar.

- **Trabalho rotineiro com pouco interesse pedagógico**

A grande maioria do meu tempo passado na Plural teve lugar na secção de reclamações, onde eram recebidas reclamações e devoluções de medicamentos das farmácias que necessitavam de processamento informático. Apesar de não desprovida de valor e ensinamentos (descritos mais abaixo na secção 2.3.3. Oportunidades), não é uma posição que exija a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso ou o raciocínio lógico e científico, resumindo-se maioritariamente a simples processos informáticos em grande parte semelhantes uns aos outros. Isto leva à rápida instalação de uma rotina pouco desafiante e estimulante, com escassas oportunidades de aprendizagem ao final de apenas algumas semanas que em pouco enriquecem o tempo de estágio.

Adicionalmente, muitas das outras oportunidades de trabalho na Plural envolveram somente observação de tarefas, sem qualquer hipótese de participação. Trata-se de uma situação completamente justificável, naturalmente, pelo facto de serem funções bastante especializadas para as quais o curso não tem obrigação de preparar o estagiário, como no caso do apoio telefónico ao cliente, e não é vantajoso para a cooperativa gastar tempo e recursos a treinar um trabalhador que não permanecerá tempo suficiente para a compensar por esse investimento. Ainda assim, leva inevitavelmente a novo reforço da rotina, e por estas tarefas serem também frequentemente de natureza repetitiva, o potencial pedagógico é rapidamente gasto.

- **Duração do estágio**

Pelos motivos referidos na restante secção 2.3.2. (Fraquezas), nomeadamente a falta de diversidade nas tarefas realizadas e o facto de exigirem pouca ou nenhuma aplicação dos conhecimentos adquiridos durante o curso, considero que a duração de dois meses foi demasiado longa para a realização deste estágio, sendo que após o primeiro mês, era já muito difícil retirar novas experiências ou ensinamentos do trabalho efetuado.

2.3.3. Oportunidades

- **Trabalho no armazém**

Grande parte do trabalho logístico efetuado na Plural encontra-se ao nível do armazém e, dentro deste, as funções que tive a oportunidade de realizar foram principalmente nos processos de arrumação de produtos provenientes de encomendas e de aviamento das encomendas das farmácias.

Na arrumação, participei na reposição de baques nas prateleiras indicadas para o efeito, junto dos sistemas de aviamento, e na colocação de produtos em reforço, quando a quantidade destes era demasiada para que fossem armazenados da primeira forma.

No processo de aviamento das encomendas das farmácias, pude contactar com todos os principais sistemas utilizados pela Plural. O A-Frame é onde são colocados os produtos com maior rotação, sendo uma máquina capaz de os dispensar automaticamente sem a intervenção de um colaborador. Ainda assim, requer uma constante reposição das referências nas horas de maior atividade. O SCS consiste num sistema de vários carrosséis rotativos com armazenamento em prateleiras, para poupar espaço, e uma unidade de carregamento e descarregamento automática. A função do trabalhador colocado nesta máquina é a de retirar os produtos indicados dos baques provenientes do carrossel e colocá-los nos que serão enviados às farmácias com o resto da encomenda. Por fim, o MPS é aquele que requer um maior envolvimento por parte dos colaboradores, que se servem de sistemas de radio frequência instalados numa pulseira, que pude experimentar, para se deslocarem às prateleiras, manualmente retirarem os produtos indicados e colocarem-nos nos baques.

Foi esta a componente do estágio que mais contribuiu para a aquisição de conhecimentos sobre a atividade de um distribuidor grossista de medicamentos, tendo podido acompanhar cada passo da principal parte do processo e inteirar-me dos seus requisitos de qualidade e segurança.

- **Reclamações e devoluções**

Uma das áreas onde estive durante mais tempo ao longo do estágio foi na secção de reclamações. Esta representou uma oportunidade incomum para observar de perto e participar numa parte importante do sistema de distribuição do medicamento, nomeadamente, permitindo um contacto direto com os erros e acidentes que levam as farmácias a efetuar reclamações e, em muitas das ocasiões, devolver produtos. A percepção

dos erros que ocorrem contribuiu para um entendimento mais completo do processo, bem como o que tanto a farmácia como o distribuidor podem fazer para os corrigir nestas situações.

- **Contacto com o departamento de compras**

Uma das componentes mais interessantes na realização do meu estágio foi o breve período de tempo passado no departamento de compras. Apesar de ter apenas podido observar os trabalhadores no exercício das suas funções, estes mostraram-se muito dispostos a explicar-me cada passo e detalhe e a responderem a todas as questões que me surgiram. Foi-me possível não só aprender sobre aspetos específicos da Plural, como a sua gestão de *stocks* ou a revista que publica, mas também familiarizar-me com conceitos mais gerais do mercado farmacêutico, entrando em discussões sobre rateamento de produtos, sistemas S.O.S., associações de farmácias e outros conceitos que poderão ser úteis não só no contexto da distribuição grossista, mas em muitas outras vertentes da atividade farmacêutica. Por estas razões, considero que foi uma das experiências mais enriquecedoras e estimulantes do estágio.

2.3.4. Ameaças

- **Acidente de trabalho**

A sensivelmente metade da duração do meu estágio, sofri um pequeno acidente de trabalho. Este resultou numa lesão no pé direito que me forçou a tirar duas semanas de baixa médica. Mesmo depois de regressar ao trabalho, a lesão, ainda em recuperação, impediu-me de efetuar tarefas que envolvessem permanecer de pé ou caminhar durante um período alargado de tempo. Este percalço é relevante na medida em que, infelizmente, cortou o meu acesso às funções desempenhadas no armazém, no âmbito da arrumação de produtos e *picking* manual, restringindo o meu restante tempo de estágio, em grande maioria, à secção de reclamações, o que apenas contribuiu para um aumento da rotina e grande limitação da aprendizagem e diversidade de oportunidades.

- **Natureza introvertida**

Uma natureza introvertida e ligeira timidez revelaram-se aqui problemas mais difíceis de superar do que no estágio em Farmácia de Oficina, onde não senti constituírem uma ameaça considerável. Na Plural, no entanto, impediram que desenvolvesse o *à-vontade*

necessário para solicitar ou sugerir mudanças no programa de estágio que poderiam ter atenuado as dificuldades e obstáculos com que me deparei, especificamente no que toca à baixa variedade de tarefas e rotina um pouco desgastante.

- **Falta de iniciativa e motivação**

Por todos os motivos referidos na secção 2.3.2. (Fraquezas) e na restante secção 2.3.4. (Ameaças) o meu sentido de iniciativa e motivação sofreram bastante ao longo do tempo, sobretudo no segundo mês de estágio. Isto, por sua vez, resultou num impacto negativo no meu desempenho, levando a uma diminuição da energia e velocidade do trabalho, bem como dificuldades de concentração.

2.4. Conclusão

Alguns dos objetivos principais do estágio profissional são os de permitir que o candidato a farmacêutico adquira experiência no exercício das suas funções, que consolide e aplique os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e que ganhe uma nova perspectiva e familiaridade com algumas das saídas profissionais pelas quais poderá enveredar no futuro. Apesar de ter sido uma experiência enriquecedora em diversos aspetos, penso, no entanto, que o estágio na Plural ficou aquém do cumprimento desses objetivos e das minhas expectativas.

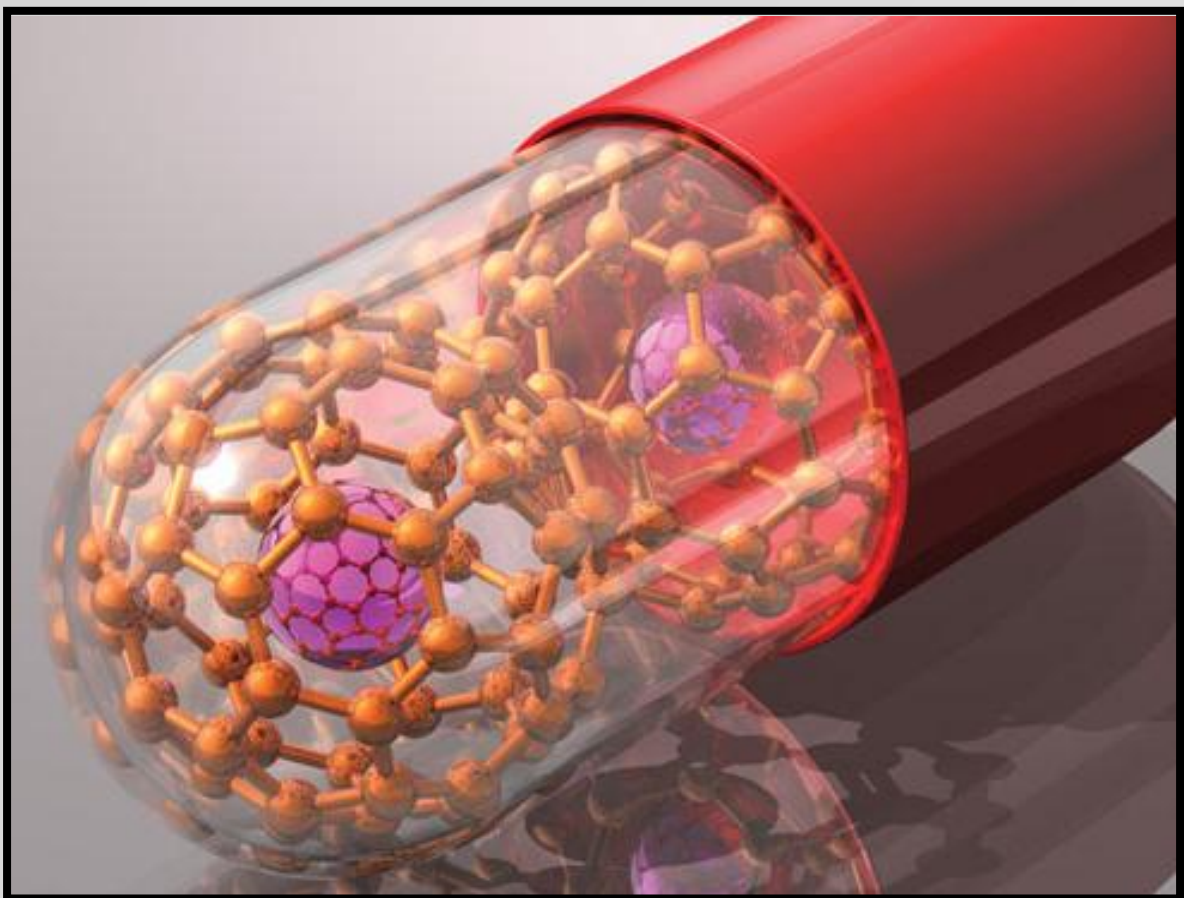
As tarefas desempenhadas ao longo deste forneceram-me conhecimentos valiosos que não são de desprezar e poderão com facilidade ser aplicados no futuro, em particular no ramo da farmácia comunitária, mas pouca informação sobre a área da distribuição grossista, na qual efetivamente me encontrava. Em especial, senti muito a falta de observar a atividade de um farmacêutico na cooperativa, sendo esta a que um candidato a farmacêutico poderá um dia vir a efetuar, no caso de decidir enveredar por este caminho.

Na minha opinião, a duração de dois meses é possivelmente um pouco desadequada, pois as oportunidades que a Plural oferece não aparentam ter a capacidade de preencher esse período de tempo de um modo estimulante e rentável.

Ainda assim, termino o estágio sentindo-me grato pelas experiências de que pude desfrutar, as mais-valias que me foram oferecidas e as lições que aprendi sobre mim mesmo e o mundo profissional de um farmacêutico, consciente de que representarão sem dúvida uma vantagem no percurso que se avizinha, independentemente da rota pela qual decida seguir.

3. Monografia

Nanotecnologias Aplicadas ao Desenvolvimento de Medicamentos – Vantagens e Limitações



3.1. Introdução

A nanotecnologia representa um avanço científico de crescente importância que desempenha um papel cada vez mais essencial nas mais diversas áreas, desde a tecnologia de informação à ciência ambiental, nos transportes, na energia, na alimentação e, notavelmente, na medicina e na saúde.

Para o efeito da discussão deste tópico, torna-se necessário, em primeiro lugar, definir nanotecnologia. A literatura apresenta uma variedade de diferentes sugestões, mas de um modo geral, é definida pelo Comité Científico de Riscos para a Saúde Emergentes e Recentemente Identificados (SCENIHR) da União Europeia como a conceção, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas através da manipulação da sua forma e tamanho à escala nanométrica (dos 0,1 aos 100 nanómetros). Apesar de estruturas e sistemas nesta escala ocorrerem no mundo de forma natural, onde se incluem, por exemplo, moléculas essenciais do corpo humano, só recentemente foi possível começar a modificá-los ativamente e intencionalmente. [6]

A aplicação da nanotecnologia no ramo da medicina e saúde está em constante crescimento, e inclui inovações como o desenvolvimento de novos sistemas para transporte e libertação de fármacos, engenharia tecidual e manipulação de células estaminais, nanodispositivos para medição e monitorização de parâmetros bioquímicos, métodos e técnicas de imagiologia e diagnóstico. [7] Devido aos avanços tecnológicos de que desfruta e das novas vantagens e possibilidades que apresenta relativamente aos métodos de terapêutica convencionais, trata-se de uma área da saúde em rápida expansão. Existem já disponíveis no mercado vários medicamentos e produtos que se servem de nanotecnologia, com muitos outros a apresentar resultados promissores nas fases precoces do seu desenvolvimento. [8] O tamanho deste sector de mercado atingiu, globalmente, os 138,8 biliões de dólares em 2016, a maioria do qual devido às suas aplicações terapêuticas, nas quais se incluem novos fármacos e sistemas de transporte e libertação dos mesmos. Está previsto que, até 2025, cresça para os 350,8 biliões. [9]

Com a presente monografia, pretende-se estabelecer a relação entre alguns dos avanços da nanotecnologia e as suas atuais utilizações e perspectivas futuras no desenvolvimento de medicamentos, detalhando diversos métodos e possibilidades nesta área, como funcionam, que vantagens apresentam relativamente aos métodos tradicionais, quais as suas limitações e, se possível, como poderão ser ultrapassadas.

3.2 Transporte e Liberação de Fármacos

As aplicações da nanotecnologia no ramo da saúde e farmacologia são extremamente numerosas e variadas. No entanto, apesar de muitas das inovações neste sector poderem de alguma forma contribuir com informação ou meios para o desenvolvimento de novos produtos farmacológicos, a área que mais diretamente se relaciona com os medicamentos é sobretudo a do transporte e liberação de fármacos.

No processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos, a ação do princípio ativo não é o único fator determinante para o seu possível sucesso. Independentemente da sua atividade biológica, existem várias outras características condicionantes da sua efetividade enquanto medicamento, de entre as quais se contam, por exemplo, a sua solubilidade, estabilidade, capacidade de absorção pelo organismo e outras propriedades que afetam os processos de farmacocinética e podem levar a que uma nova entidade molecular com uma atividade ideal para o seu propósito não seja viável para posterior desenvolvimento. Por conseguinte, é muitas vezes alcançada uma solução através da utilização de moléculas com ação sub-ótima mas com propriedades que melhoram a sua farmacocinética, tornando-as desta forma preferíveis.

Avanços nas terapêuticas com DNA e siRNA, por exemplo, que representam novas e entusiasmantes possibilidades no tratamento de infeções virais, cancro e várias outras doenças, são prejudicados pela dificuldade em transportar os princípios ativos até ao seu local de ação, devido a fatores como a degradação enzimática, captação pelo sistema reticuloendotelial, filtração pelos rins e entrada nas células limitada. Necessitam por isso de um método que permita o transporte destas moléculas de forma segura e eficaz, protegendo-as de reações indesejadas e libertando-as com elevada especificidade nas células alvo. [10]

A evolução da nanotecnologia neste contexto, iniciada na década de 1960 com a descoberta e utilização de lipossomas para o transporte de fármacos (Figura 1), tem-se afigurado como uma possível solução para tais problemas. Através da utilização de sistemas de transporte e liberação de fármacos à escala nanométrica, é possível ultrapassar muitos dos obstáculos inerentes ao princípio ativo, como por exemplo, prolongando o seu tempo de circulação ou aumentando a sua solubilidade, e assim permitir a utilização das moléculas ideais para cada situação particular, apesar de possíveis problemas com a sua farmacocinética. Outras vantagens incluem a redução da imunogenicidade, a proteção dos fármacos de degradação ou reações com outras substâncias e a sua liberação de modo

controlado ou prolongado, que por sua vez melhora a terapêutica através da redução do número de dosagens necessárias, de uma duração mais elevada da ação e da minimização dos picos de concentração plasmática do fármaco, o que por sua vez leva à diminuição da possibilidade de ocorrência de efeitos tóxicos.

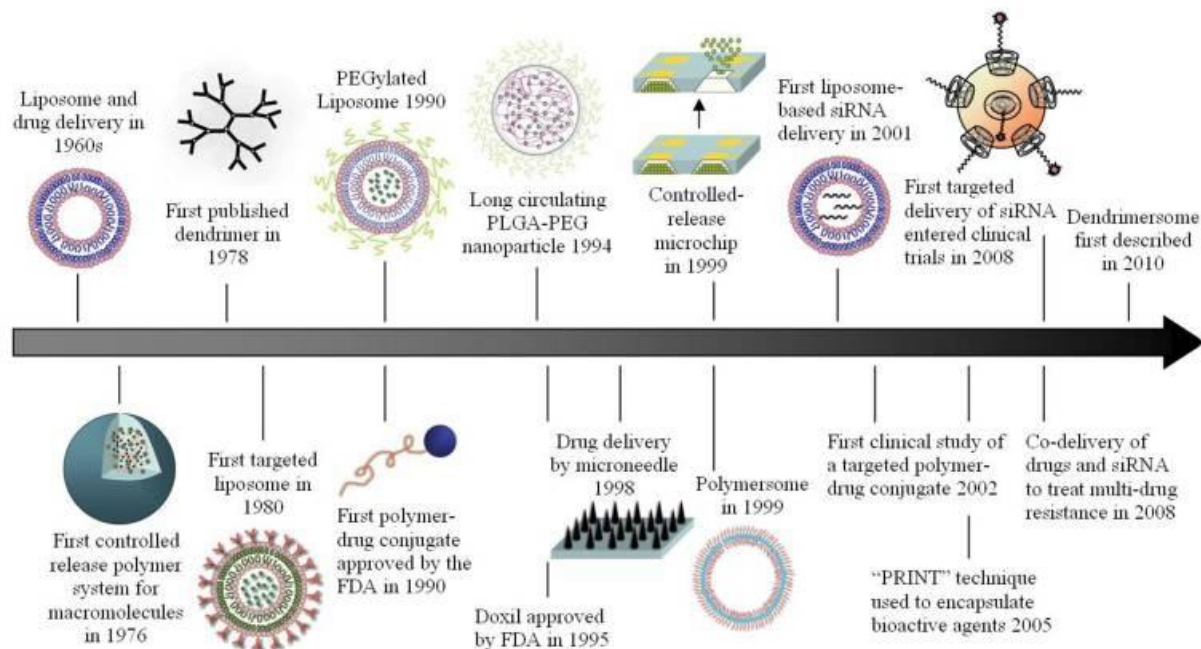


Figura 1 – Representação cronológica de alguns dos avanços com mais relevância no transporte de fármacos com recurso à nanotecnologia. [10]

Com um número crescente, especialmente nos anos mais recentes, de produtos disponíveis no mercado baseados nesta tecnologia, bem como patentes e produtos ainda em desenvolvimento, [11] a necessidade e procura de inovações está cada vez mais alta, o que serve de forte indicativo do potencial desta abordagem no transporte e libertação de fármacos. Torna-se assim fundamental acompanhar a evolução da nanotecnologia e estar ciente das possibilidades futuras que apresenta, bem como as suas limitações.

3.2.1. Nanotransportadores bioquímicos

O uso de nanotransportadores, ou nanovetores, sob a forma de partículas ou moléculas de natureza bioquímica, com dimensões nanométricas, constituiu o início da aplicação da nanotecnologia no transporte e libertação de fármacos. Apesar de simples no início, estes nanotransportadores têm, ao longo do tempo, sido desenvolvidos e alterados das mais diversas formas com vista à modificação da sua atividade. Riehemann *et al.* descrevem os nanovetores investigados e utilizados atualmente em três grupos distintos, de acordo com a sua complexidade e modo de funcionamento (Figura 2). Nesta secção procura-se expor alguns dos nanotransportadores atualmente investigados, as suas aplicações e obstáculos ao seu desenvolvimento.

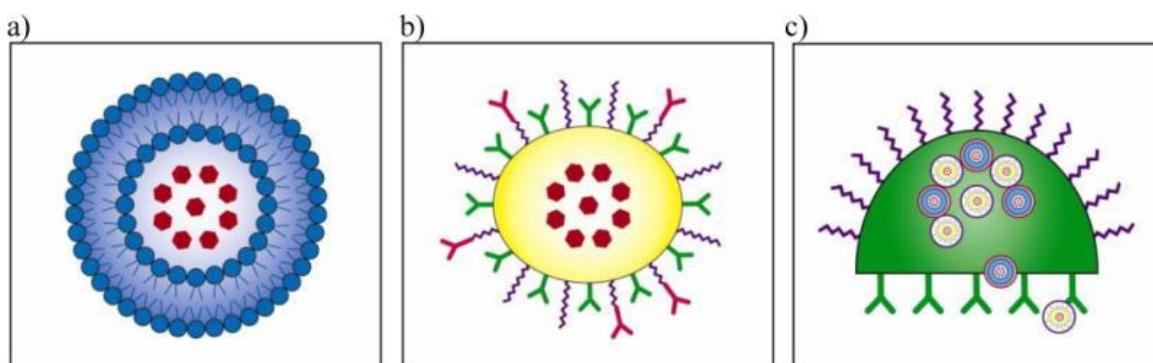


Figura 2 – Diferentes gerações de nanovetores. **a)** Nanovetor de primeira geração. Este não contém modificações da sua superfície, sendo composto pelo veículo, neste caso uma nanopartícula que serve de invólucro, e o fármaco no interior. **b)** Nanovetor de segunda geração. Este é capaz de uma acção mais específica. Através da modificação da sua superfície, torna-se capaz de se ligar a alvos através de anticorpos ou outras biomoléculas e de responder a estímulos externos ou activação remota. **c)** Nanovetor de terceira geração. Estes são transportadores de múltiplas fases capazes de funções mais complexas, como a libertação de nanopartículas diferentes, em alturas separadas, através de barreiras biológicas diferentes e com alvos diferentes. [7]

3.2.1.1. Lipossomas

Lipossomas são vesículas esféricas com uma membrana constituída por uma ou várias bicamadas concêntricas de moléculas lipídicas anfipáticas. Apesar de não constituírem uma tecnologia recente, representam ainda hoje uma área de interesse, objeto de extensiva investigação pela sua utilidade no transporte de substâncias biologicamente ativas, sendo considerados um dos sistemas de transporte e libertação de fármacos mais bem sucedidos da atualidade. [12]

As vantagens dos lipossomas como sistemas de transporte e libertação de fármacos são várias: a sua capacidade de encapsular tanto agentes terapêuticos hidrofílicos, contidos no compartimento formado pela camada bilipídica, como agentes hidrofóbicos, inseridos na membrana do lipossoma; de proteger os seus conteúdos de efeitos indesejáveis como degradação enzimática ou inativação química, impedindo-os assim de ser metabolizados antes de atingir os seus alvos, mas também impedindo-os de exercer a sua ação sobre tecidos saudáveis, reduzindo assim a toxicidade sistémica; de penetrar nas células ou até compartimentos celulares, para neles libertar o fármaco, devido ao seu tamanho reduzido e à compatibilidade da sua membrana bifosfolipídica com as membranas celulares; o controlo sobre características como o seu tamanho, carga e propriedades de superfície através da adição de agentes próprios para o efeito à preparação lipídica antes da formação dos lipossomas ou da utilização de diferentes métodos para tal; e a possibilidade de serem extensivamente modificados para aumentar a eficácia da sua ação. (Figura 3) [12, 13]

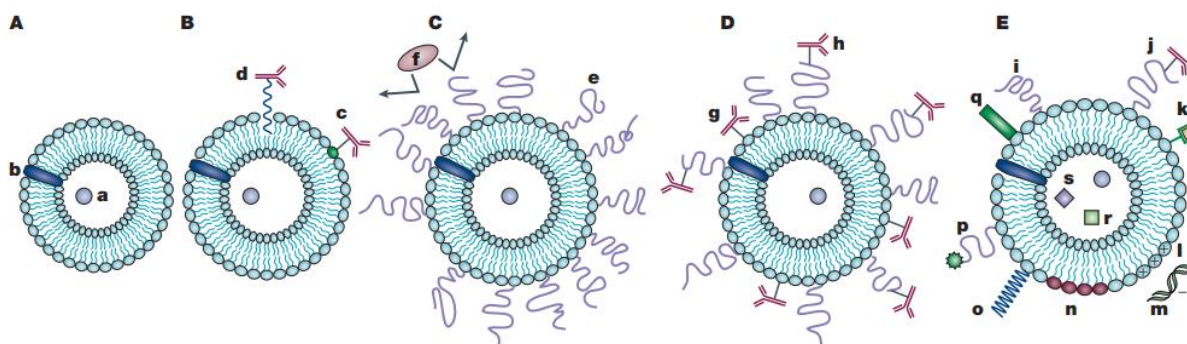


Figura 3 – Representação da evolução dos lipossomas e de algumas das suas modificações. **A)** Lipossoma básico, com fármaco hidrossolúvel (a) no seu interior e fármaco hidrofóbico (b) inserido na sua membrana. **B)** Lipossoma com maior especificidade graças aos anticorpos ligados covalentemente aos fosfolípidos (c) ou ancorados hidrofobicamente à membrana (d). **C)** Lipossoma de longa circulação protegido com cadeias poliméricas (e), que protege a superfície do lipossoma da interação com agentes prejudiciais (f). **D)** Lipossoma de longa circulação com anticorpos que podem estar ligados à superfície (g) ou aos grupos terminais das cadeias poliméricas (h). **E)** Lipossoma de nova geração com diversas modificações, entre as quais: polimerização (i), com ou sem ligandos para especificidade (j); marcadores para monitorização do lipossoma (k); lípidos positivamente carregados (l) para complexação com ácidos nucleicos (m); lípidos sensíveis a estímulos (n); polímeros sensíveis a estímulos (o); peptídeos para penetração celular (p); e componentes virais (q). Estes podem ainda encapsular partículas magnéticas para especificidade a alvos magnéticos (r) ou partículas coloidais para microscopia electrónica (s). [13]

Um exemplo destas modificações é a inserção de colesterol na membrana do lipossoma, causando um efeito de constrição da mesma, para a transformar de uma barreira fluida numa sólida e assim dificultar a passagem de fármacos através da mesma e controlar a sua libertação. Outro método passa pelo controlo do pH no interior do lipossoma, que pode servir como uma excelente técnica de retenção de bases fracas, como a doxorrubicina ou a daunorrubicina, dois fármacos citotóxicos utilizados no tratamento do cancro cuja

libertação excessiva pode resultar em danos nos tecidos saudáveis. Também muito utilizada é a polimerização da superfície dos lipossomas, geralmente com polietilenoglicol (PEG), que os tornam invisíveis aos macrófagos, aumentando o seu tempo de circulação. Os lipossomas podem ainda ser carregados positivamente para transporte de ácidos nucleicos. [12, 13]

Outra característica que estas partículas apresentam é a de libertarem os seus conteúdos apenas em resposta a estímulos específicos, o que permite um controlo elevado sobre a sua biodisponibilidade. Lopes *et al.* investigaram a capacidade de transporte de ácido ursólico, uma substância com atividade antitumoral, por lipossomas de circulação longa sensíveis ao pH. Estes lipossomas, estáveis ao pH fisiológico, sofrem destabilização e adquirem propriedades fusogénicas nas condições mais ácidas dos tumores ou áreas de inflamação, fundindo-se com as células alvo e libertando o ácido ursólico. Verificou-se que não houve uma redução na atividade do fármaco pela sua inclusão nos lipossomas, tendo-se assim aumentado a sua especificidade para o local sem prejudicar o efeito antitumoral. [14]

Um produto denominado ThermoDox[®], desenvolvido pela Celsion Corporation, funciona através da ativação térmica de lipossomas contendo doxorubicina, um fármaco antitumoral, fabricados de modo a libertarem os seus conteúdos quando sujeitos a temperaturas superiores a 39,5°C, que ocorrem quando os doentes são sujeitos a ablação por radiofrequência. Ensaio clínicos evidenciaram concentrações tumorais de doxorubicina transportada por lipossomas até quinze vezes superiores às concentrações conseguidas pela doxorubicina livre, demonstrando a viabilidade desta nanopartícula como transportador. É de mencionar também que a ativação de lipossomas sensíveis à temperatura pode ser conseguida de outras formas, como por intermédio de ultrassons concentrados de elevada intensidade ou hipertermia de microondas. [15]

No entanto, mesmo considerando que os lipossomas apresentam diversos benefícios e resultados promissores em várias investigações, continuam a existir alguns desafios de natureza biológica à sua utilização e, apesar de já se encontrarem alguns produtos com base nestas partículas disponíveis no mercado, bem como vários outros em ensaios clínicos, [12] a sua transição da investigação para o mercado não tem ocorrido de forma tão célere como os avanços e resultados positivos o fariam prever, devido a limitações tecnológicas e regulatórias.

Em termos biológicos, existem diversos obstáculos à utilização de lipossomas, alguns dos quais já com possíveis soluções, mas que necessitam sempre de constante melhoramento e evolução. A opsonização dos lipossomas, que consiste na adsorção de proteínas plasmáticas à superfície dos mesmos e conseguinte destabilização do veículo, e a

sua captação pelo sistema reticuloendotelial, reduzem drasticamente a quantidade de fármaco biodisponível e podem mesmo interferir com a resposta imunitária do organismo se ocorrer saturação dos macrófagos. Estes dois problemas são parcialmente solucionados com a polimerização da superfície lipossomal, mas não completamente eliminados. Outros obstáculos incluem: o efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (EPR), característico de locais de inflamação e tumores, que aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos e o extravasamento dos lipossomas; o efeito de depuração sanguínea acelerada, que se refere à resposta imunitária contra os lipossomas através da produção de anticorpos contra as suas modificações membranares, levando à progressiva redução do seu tempo de circulação, mesmo que sejam polimerizados; ou a ocorrência de síndromes de hipersensibilidade, denominados de reações alérgicas relacionadas com a ativação do complemento, mais uma resposta do sistema imunitário aos lipossomas.

Em termos tecnológicos e económicos, existem também várias limitações, sobretudo devidas à elevada complexidade de sistemas lipossómicos com grande número de modificações. Estas modificações implicam diversos passos adicionais no processo de fabrico, que dificultam a sua produção em grande escala, requerem considerável investimento em equipamento e pessoal especializado, podem originar dificuldades no que toca à reprodutibilidade do processo e também problemas de estabilidade do princípio ativo durante o processo de fabrico, bem como do produto final a longo prazo. Adicionalmente, dificultam a avaliação de parâmetros como a farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade da formulação final. [16]

Por fim, complicações com a propriedade intelectual de processos extremamente complexos, que necessitam de ser protegidos em diversas frentes com várias patentes, podem tornar os lipossomas numa perspetiva menos atraente para investimento, quando comparados com métodos mais tradicionais, e assim atrasar a sua introdução no mercado. [16] Assim, para além da investigação sobre a funcionalidade destas nanopartículas, é também necessário dedicar meios aos avanços nos seus processos de fabrico e realizar reformas regulamentares para permitir o seu contínuo desenvolvimento.

3.2.1.2. Nanoemulsões

As nanoemulsões são dispersões coloidais multifásicas cujas gotículas da fase interna possuem dimensões nanométricas. Tal como as emulsões tradicionais, estas podem ser de água em óleo (A/O), óleo em água (O/A) ou bicontínuas, de água em óleo em água (A/O/A) ou óleo em água em óleo (O/A/O). Em virtude de se tratar de um sistema

termodinamicamente instável, é necessária a ação de um agente surfactante para a estabilizar. Visto que o surfactante em elevadas quantidades pode apresentar toxicidade, são também utilizados co-surfactantes para minimizar este efeito.

Devido ao seu tamanho diminuto, as nanoemulsões têm a habilidade de atravessar as membranas biológicas e apresentam elevada área de superfície, o que leva a maior absorção, revelando-se assim eficazes transportadores de fármacos, aos quais conferem maior biodisponibilidade. A ocorrência de problemas de estabilidade, como a floculação, coalescência e sedimentação das suas gotículas, é mais rara nas nanoemulsões do que nas emulsões tradicionais. As nanoemulsões têm também a vantagem de poderem ser apresentadas de diversas formas, entre as quais espumas, cremes e sprays. São também não irritantes e estão associadas com reações tóxicas e outros efeitos adversos reduzidos. [17]

Graças a estes benefícios, bem como à sua capacidade de solubilizar fármacos tanto hidrofílicos como lipofílicos, as nanoemulsões revelam-se nanotransportadores muito versáteis com variadas aplicações. São capazes, por exemplo, de melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos pouco hidrossolúveis, como é o caso do itraconazol, um agente antifúngico que funciona pela inibição da síntese do ergosterol, componente essencial da parede celular dos fungos. Segundo Thakkar *et al.*, [18] comparativamente a uma suspensão normal do fármaco, a nanoemulsão demonstrou, *in vivo*, uma biodisponibilidade mais de duas vezes superior, durante um período prolongado de tempo.

As nanoemulsões têm também recebido muita atenção no transporte e libertação de fármacos a serem administrados topicamente, por via ocular, que representa um grande desafio. Os epitélios conjuntivo e córneo apresentam junções intracelulares muito apertadas, o que dificulta a penetração, e o filme mucoso lacrimal tende a capturar o fármaco aplicado e a expeli-lo através das lágrimas. Adicionalmente, uma grande porção das doses aplicadas é geralmente absorvida sistemicamente pelos canais lacrimais, deixando apenas uma pequena parte para trás. Assim, para a aplicação de ciclosporina A, um agente imunossupressor utilizado no tratamento de condições como a rejeição do transplante da córnea ou a queratoconjuntivite seca e com hidrossolubilidade fraca, Akhter *et al.* [19] serviram-se de uma nanoemulsão O/A mucoadesiva em testes *in vivo* em coelhos, que demonstrou retenção elevada do fármaco na córnea durante períodos prolongados de tempo e concentração plasmática mínima comparativamente a outras formulações.

Apesar dos vários benefícios que oferecem, no entanto, algumas das características e fenómenos que ocorrem com as emulsões em dimensões nanométricas ainda não são bem compreendidos, pelo que é necessário continuado investimento na investigação das mesmas para assegurar que funcionam com a precisão e segurança pretendidas. [17]

3.2.1.3. NLS e TLN

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são partículas caracterizadas por uma matriz lipídica sólida cristalina à temperatura ambiente. Tal como outros sistemas de transporte de fármacos de natureza lipídica, como os lipossomas ou as emulsões, são biocompatíveis e considerados seguros, mas são relativamente mais baratos, mais fáceis de preparar em grande escala e o seu estado físico permite-lhes algumas vantagens, como uma maior estabilidade, a possibilidade de libertação controlada e, devido à menor mobilidade do fármaco na matriz, menor perda deste. Em contrapartida, possuem tendência para a gelificação e menor capacidade de carga, especialmente no que toca a fármacos hidrofílicos, pelo que só devem ser transportados desta forma se eficazes em pequenas quantidades. [20]

Para remediar este problema, surgem os transportadores lipídicos nanoestruturados (TLN), cuja fase lipídica contém lipídios no estado sólido e líquido à temperatura ambiente. Estes têm maior estabilidade, maior capacidade de carga e apresentam ainda menos perda do fármaco, constituindo uma segunda geração de nanotransportadores lipídicos. Podem estruturar-se de três maneiras distintas (Figura 4). [21]

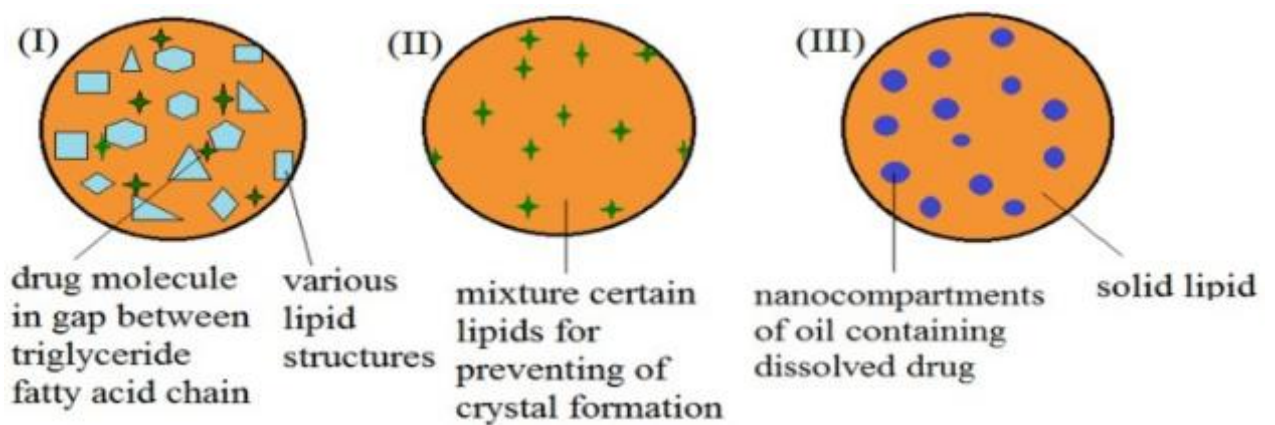


Figura 4 – Possíveis estruturas de TLN. **I)** Tipo imperfeito. Neste tipo, as estruturas lipídicas líquidas e sólidas são misturadas de modo caótico e desorganizado. Isto leva a que se formem cavidades entre as cadeias triglicéridicas dos ácidos gordos, que servem para acomodar o fármaco. **II)** Tipo amorfo. Alguns lipídios específicos são utilizados para prevenir a formação de uma estrutura cristalina, o que ajuda a impedir o extravasamento do fármaco. **III)** Tipo múltiplo. Neste tipo, a solubilidade do fármaco é maior no líquido, que forma pequenos compartimentos no interior da matriz sólida. [21]

A sua eficácia foi comprovada por Han *et al.*, [22] que compararam as NLS com as TLN, modificadas com transferrina, para o co-transporte de DNA e doxorrubicina *in vitro* e *in vivo*, em ratos contendo um modelo de células do adenocarcinoma alveolar humano (células A549). *In vitro*, a citotoxicidade nas células tumorais foi mais elevada com TLN modificadas com transferrina em comparação com NLS modificadas e TLN não modificadas.

Também *in vivo* se verificou que as TLN modificadas apresentaram maior atividade, pela superior expressão génica e redução do volume tumoral.

Estas nanopartículas apresentam elevado tempo de retenção no sangue dos capilares cerebrais, induzindo um gradiente que, auxiliado pelo tamanho reduzido das NLS e TLN e pela sua elevada lipofilicidade, facilita a transposição da barreira hematoencefálica, um dos maiores obstáculos ao transporte de fármacos para o cérebro. Como tal, revelam-se transportadores de grande interesse para fármacos destinados ao tratamento de doenças neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer ou Parkinson. [20] Tsai *et al.* [23] investigaram a possibilidade de utilizar NLS para transportar, por via oral, apomorfina, um agonista dos recetores dopaminérgicos utilizado no tratamento da doença de Parkinson, em ratos injetados com uma neurotoxina utilizada para simular as lesões da doença. Verificaram não só que as concentrações de fármaco no cérebro eram mais altas com o transporte por NLS do que com o fármaco sozinho, mas também que o comportamento rotativo dos ratos, induzido por apomorfina, foi muito mais elevado com as partículas lipídicas.

Estas partículas necessitam ainda de estudos adicionais para comprovar a sua segurança e detalhar os seus mecanismos de ação de uma forma mais precisa, mas pelas consideráveis vantagens que apresentam em relação a outros nanotransportadores, onde se destacam a facilidade de produção e o preço económico, sem que aparente prejudicar-se a sua funcionalidade, são uma das tecnologias em que reside mais interesse e potencial. [23]

3.2.1.4. Nanopartículas Poliméricas

Tal como o nome indica, as nanopartículas poliméricas são partículas à escala nanométrica, constituídas por polímeros sintéticos, semi-sintéticos ou naturais, biodegradáveis, com a capacidade de transportar fármacos no organismo. Estas dividem-se geralmente em nanoesferas, nas quais o fármaco está incorporado na matriz polimérica, e nanocápsulas, em que o polímero forma um invólucro em redor de um compartimento onde o fármaco se encontra.

Estas nanopartículas são objeto de especial interesse pela sua capacidade em serem administradas por vias não parentéricas, graças à sua elevada estabilidade em fluidos biológicos, comparativamente a nanopartículas de natureza lipídica, e ao tamanho reduzido, que lhes permite deslocarem-se com facilidade através de superfícies epiteliais. Assim, conseguem ultrapassar alguns dos obstáculos relativos à administração oral, em que o pH ácido do fluido gastrointestinal, a degradação enzimática e baixa permeabilidade do epitélio prejudicam a absorção de diversos fármacos, bem como de várias outras vias, como a nasal,

pulmonar, transdérmica, vaginal e ocular. [24] Deste modo apresentam uma forte vantagem, tornando possível evitar injeções, necessárias para a administração parentérica, o que beneficia os profissionais de saúde, pela redução de custos e trabalho, e o doente, pela conveniência e aumento do cumprimento da terapêutica. [25]

Adicionalmente, apresentam também vários outros benefícios em comum com outros nanotransportadores, como a possibilidade de libertação prolongada, a biocompatibilidade com os tecidos e a modificação da sua superfície através do revestimento polimérico ou da adição de ligandos. [24]

De entre as diversas aplicações para estas nanopartículas, destaca-se, por exemplo, a possibilidade de administração oral de insulina. Sendo a diabetes *mellitus* uma doença crónica, requerendo constantes administrações de insulina por via parentérica que podem levar a uma menor adesão à terapêutica, o desenvolvimento de um método mais conveniente e confortável é uma opção atraente. Adicionalmente, a via oral é aquela que mais se aproxima da via endógena da insulina depois de secretada, sofrendo o efeito da primeira passagem no fígado em vez de entrar diretamente na circulação sistémica. Assim, as nanopartículas poliméricas, pela proteção que conferem aos seus conteúdos, representam uma possibilidade de tornar esta alternativa realidade, mas, apesar de resultados promissores, deparam-se ainda com diversos desafios, como a falta de estudos de toxicidade a longo prazo das nanopartículas utilizadas ou a fraca biodisponibilidade da insulina administrada oralmente, que determina a utilização de quantidades demasiado elevadas desta. [26]

Outra das utilizações com potencial está no transporte de fármacos com ação local no trato gastrointestinal. Sem a necessidade de entrar na circulação sanguínea, elimina-se a dificuldade de transpor o epitélio pouco permeável deste, sendo que o principal requerimento do transportador passa a ser a resistência às condições acídicas e enzimáticas, que as nanopartículas poliméricas possuem. Como exemplo, Zhu *et al.* [27] desenvolveram nanopartículas poliméricas contendo uma vacina peptídica destinada à mucosa do intestino grosso, o local de administração ideal para induzir imunização vaginal e rectal, e onde outras vias que não a oral seriam demasiado invasivas e inconvenientes. Para fornecer uma proteção mais prolongada e evitar a absorção precoce, uma vez que o alvo das nanopartículas era o intestino grosso, estas foram agrupadas e revestidas em conjunto com um outro polímero para formar partículas micrométricas, cujas dimensões não lhes permitiam atravessar o epitélio intestinal, que se dissolviam a pH superior a 7 (Figura 5). Verificou-se a ocorrência de resposta imunitária pelas células T com apenas uma administração destas nanopartículas, mas não com uma única administração subcutânea.

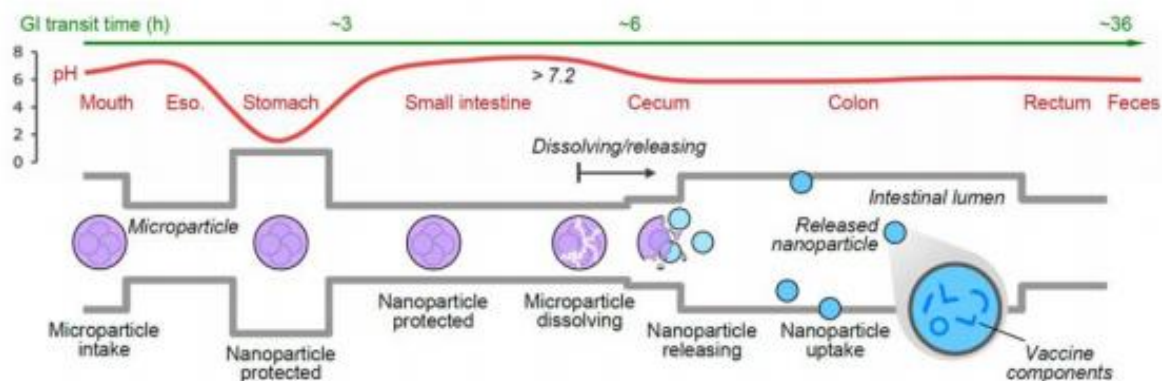


Figura 5 – As micropartículas são estáveis nas condições ácidas do estômago e começam a dissolver-se e a libertar os seus conteúdos no intestino delgado, permitindo que as nanopartículas no interior sejam absorvidas no intestino grosso. [27]

Devido à sua estabilidade em diversos fluidos biológicos, as nanopartículas poliméricas observam potencial para uma futura administração não parentérica de fármacos para os quais esta via é atualmente exclusiva. No entanto, a fisiologia complexa das vias alternativas representa um obstáculo que ainda tem de ser superado. Através de modificações da sua superfície, como por exemplo a adição de agentes mucoadesivos para auxiliar a absorção nalgumas vias, pode ser possível contornar alguns destes problemas. [24]

3.2.1.5. Dendrímeros

Os dendrímeros são macromoléculas poliméricas altamente ramificadas com tamanhos e formas bem definidos e uniformes, descobertos em 1978. A sua estrutura é constituída por três componentes essenciais: um núcleo central; ramificações de unidades repetidas; e grupos terminais altamente funcionais que permitem a modificação da atividade da sua superfície. O número de ramificações que possui determina a sua geração (Figura 6), e com o aumento destes, aumenta também a sua capacidade de carga. [28]

Devido a propriedades como a sua elevada hidrossolubilidade, biocompatibilidade, capacidade de carga, ausência de imunogenicidade, peso molecular preciso, tamanho reduzido e polivalência, são excelentes veículos para o transporte de fármacos de forma segura e eficaz, apresentando especial interesse na área da oncologia. Fármacos e oligonucleótidos podem ser encapsulados nas cavidades internas do dendrímero, ligados à sua superfície por métodos hidrofóbicos ou eletrostáticos e ainda ligados aos seus grupos terminais. [28] Como um exemplo, dendrímeros de polipropileno imina conjugados com ácido fólico revelaram-se capazes de transportar o fármaco doxorrubicina com elevada

especificidade para uma linha de células cancerígenas do tipo MCF-7, exibindo baixa toxicidade e elevada absorção. [29]

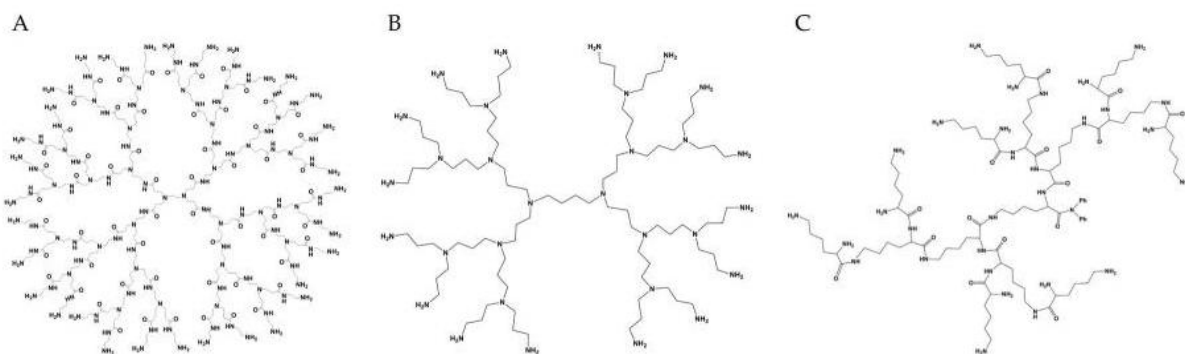


Figura 6 – Representação de vários dendrímeros de terceira geração. A) Dendrímero de poliamidoamina com núcleo de etilenodiamina. B) Dendrímero de poli(propileno imina) com núcleo de 1,4-diaminobutano. C) Dendrímero de Poli-L-lisina com núcleo de Boc-L-Lys(Boc)-OH benzidrilamida. [28]

Os dendrímeros são altamente capazes de transportar sequências genéticas, visto que a sua natureza catiónica lhes permite a ligação ao DNA a pH fisiológico, revelando-se alternativas preferíveis aos vetores virais, que apresentam desvantagens como a imunogenicidade e a toxicidade. Somani *et al.* [30] observaram que a utilização de dendrímeros conjugados com transferrina, uma glicoproteína plasmática capaz de transportar o ferro através da barreira hematoencefálica, permite o transporte de plasmídeos com DNA para o cérebro, verificando, *in vivo*, uma expressão do gene administrado pelo menos três vezes mais alta no cérebro do que em quaisquer órgãos periféricos.

Adicionalmente, os dendrímeros conseguem ainda efetuar o co-transporte de fármacos e ácidos nucleicos, permitindo uma terapêutica combinada, que representa uma possibilidade promissora no tratamento do cancro, através de um único vetor. Han *et al.* [31] verificaram que uma proteína denominada de MVP é responsável por conferir a células do cancro da mama humano MCF-7/ADR resistência à doxorrubicina, ao transportar o fármaco utilizado do seu local de ação no núcleo para o citoplasma. Através da utilização de um dendrímero de poliamidoamina, foi possível transportar em simultâneo para o interior dessas células a doxorrubicina e uma sequência de siRNA, para diminuir a expressão de MVP e assim aumentar a concentração intracelular do fármaco e a citotoxicidade por este induzida. Para além do aumento do efeito terapêutico, verificou-se também uma redução da toxicidade sistémica, pela elevada especificidade que o dendrímero apresenta para as células alvo.

Um dos obstáculos mais significativos à utilização de dendrímeros, no entanto, consiste na sua elevada toxicidade. Tratando-se de macromoléculas maioritariamente catiónicas, resultantes da forte carga positiva dos seus grupos terminais, os dendrímeros têm tendência para reagir com estruturas bioquímicas com carga negativa, como membranas celulares, organelos celulares e proteínas. A sua interação com a bicamada lípidica aumenta a sua permeabilidade e reduz a integridade estrutural, levando à saída de proteínas citosólicas e eventual lise celular. A conjugação de outras moléculas com os seus grupos terminais revela-se uma possibilidade na redução da sua citotoxicidade, tendo a utilização de cadeias de PEG revelado especial eficácia para esse efeito em particular, sem impedir as capacidades de transporte do dendrímero. [28, 32] A conjugação pode ainda, em adição à neutralização da carga positiva dos seus grupos terminais, melhorar a ação dos dendrímeros de outras formas, como por exemplo aumentando a sua especificidade para os locais alvo através de anticorpos, proteínas plasmáticas e outras substâncias. [30]

3.2.2. Sistemas nanoeletromecânicos

Em simultâneo com os nanotransportadores bioquímicos, têm-se verificado na última década avanços significativos no desenvolvimento de sistemas nanoeletromecânicos (NEMS) para transporte e libertação de fármacos. Esta tecnologia procura conseguir exercer um grau de controlo sobre o transporte e libertação dos seus conteúdos ainda mais elevado que o dos nanotransportadores bioquímicos, abrindo as portas para possibilidades como a administração imediata de um fármaco em situações de emergência ou a sua libertação ajustável, pulsátil ou contínua, por períodos de tempo longos que podem até chegar a vários anos. Para este fim, são utilizados dispositivos médicos complexos de escala nanométrica em associação com fármacos, resultando nos chamados produtos de combinação.

Através do desenvolvimento destes sistemas altamente precisos, os NEMS revelam potencial para otimizar regimes terapêuticos que sofram pela sua longa duração, pela margem terapêutica estreita, pela complexidade do esquema de dosagens ou pela combinação de fármacos. [33] A sua natureza é variada devido à investigação e utilização da tecnologia para o uso com diferentes classes de fármacos, vias de administração e patologias, e encontram-se detalhadas adiante algumas das suas aplicações mais notáveis.

3.2.2.1. Microchips implantáveis com reservatórios

Estes dispositivos consistem em, como o nome indica, implantes de dimensões micrométricas que necessitam de cirurgia para serem instalados, destinados à administração parentérica de fármacos, e são suficientemente pequenos para não causar dor ou trauma tecidual. De uma forma geral, são constituídos por: biossensores em pequena escala capazes de detetar alterações nas concentrações de uma substância alvo; unidades de reservatório contendo o fármaco que se deseja libertar; e um sistema pelo qual seja possível a comunicação entre os dois primeiros, de forma a que uma ativação do biossensor leve à abertura dos reservatórios. (Figura 7) Estes reservatórios podem ser enchidos com diferentes fármacos, permitindo a administração de terapêuticas combinadas complexas, e a sua ativação pode ser controlada individualmente, permitindo assim a libertação dos seus conteúdos em simultâneo ou de forma sequenciada.

Esta estrutura básica pode ser melhorada através da adição de componentes eletrónicos como microbaterias, circuitos programáveis e até memória, podendo eventualmente levar à criação de sistemas completamente autónomos, sustentáveis a longo prazo para utilização em doenças crónicas e capazes de analisar as necessidades do organismo e ajustar as doses de fármacos da forma mais adequada. [33, 34]

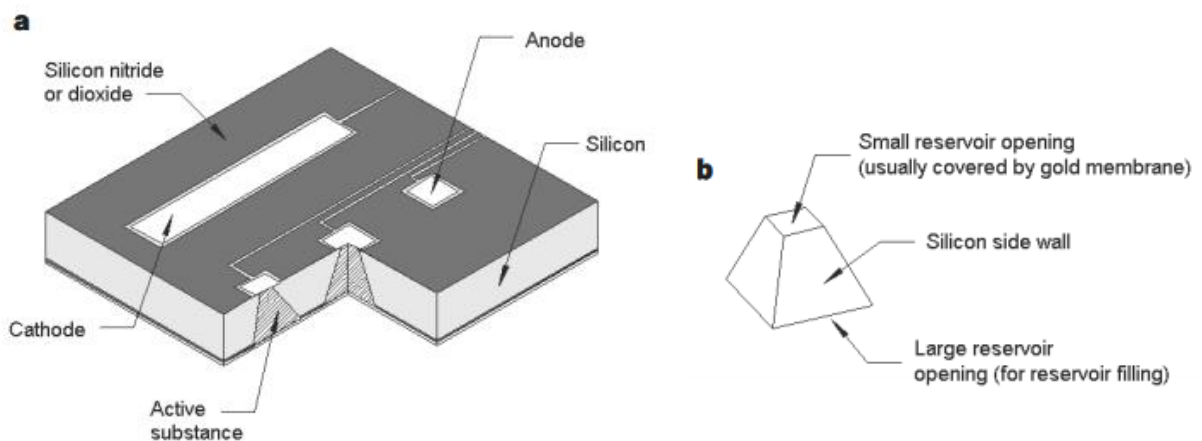


Figura 7 – a) Protótipo de um dos primeiros microchips para libertação controlada de um fármaco. Neste caso específico, a libertação é iniciada pela aplicação de um potencial eléctrico entre um cátodo e uma membrana composta por um ânodo que cobre o reservatório contendo o fármaco (b) e se deteriora quando sujeito a esse potencial. Um único dispositivo como o representado na figura, de 17 mm de comprimento por 17 mm de largura, pode acomodar mais de 1000 reservatórios. [34]

Existem, no entanto, alguns obstáculos e limitações ao desenvolvimento destes dispositivos e alcance do seu potencial máximo que ainda necessitam de ser superados, nomeadamente para a sua utilização a longo prazo. O tamanho afigura-se como um dos

principais problemas. Para evitar complicações resultantes da aplicação do microchip, este deve manter uma escala reduzida. No entanto, a necessidade de quantidades mais elevadas de fármaco para terapêuticas de maior duração, alguns dos quais exigem dosagens diárias na ordem dos microgramas, leva a que seja preciso um número mais elevado ou maior tamanho dos reservatórios para a colmatar. Este aumento do espaço ocupado pelos reservatórios poderá ser em parte compensado por avanços no ramo da miniaturização, com vista a à redução das dimensões dos outros componentes do microchip. [33]

A integridade do sistema após a implantação representa outra possível limitação, uma vez que várias das partes que o compõem são suscetíveis de sofrerem alterações prejudiciais à terapêutica. O fármaco, por exemplo, precisa de ser estável à temperatura corporal durante um período alargado de tempo e devidamente protegido de agentes externos com que possa interagir. Os invólucros dos reservatórios precisam de ser resistentes à degradação, para evitar uma libertação precoce e indiscriminada dos seus conteúdos. Os biossensores também podem ser suscetíveis à degradação, causando o efeito inverso, ou seja, uma libertação insuficiente do fármaco pela falta de transmissão do sinal. Neste último caso, o problema poderá eventualmente ser resolvido através da colocação dos biossensores em reservatórios de forma semelhante às substâncias a libertar, sendo estes reservatórios abertos um a um de forma gradual assim que o último biossensor já não apresentar um funcionamento adequado. [33]

Outra desvantagem dos microchips é a necessidade de cirurgia para implantar e retirar o dispositivo, podendo ser parcialmente eliminada pela utilização de microchips de polímeros reabsorvíveis. Estes últimos atuam de maneira ligeiramente diferente, pelo seu método passivo de libertação do fármaco devido à ausência de componentes eletrónicos, para induzir o processo. Em termos estruturais, são semelhantes aos microchips de silicone mais tradicionais, embora compostos por um substrato polimérico biodegradável contendo vários reservatórios com fármaco. Os reservatórios são cobertos por membranas, também biodegradáveis, com diferentes espessuras ou composições químicas entre si, que as leva a hidrolisarem a diferentes velocidades e assim conseguir uma libertação controlada do fármaco no interior. [35] Pela sua maior simplicidade, é possível obter estes microchips em dimensões mais reduzidas, embora ofereçam também menor precisão e controlo sobre a sua atividade.

3.2.2.2. Nanoagulhas

A via transdérmica é uma via altamente desejável para a administração de fármacos, pela ausência de dor, entrada direta na circulação sanguínea e padrão de liberação controlado. No entanto, vários fármacos revelam-se incapazes de penetrar a camada córnea, tornando este método inviável. As nanoagulhas vêm colmatar esse problema, possibilitando o transporte de fármacos através das barreiras da pele de modo pouco invasivo, indolor, preciso e específico, graças às suas dimensões reduzidas. [36]

De um modo geral, as nanoagulhas podem ser caracterizadas em quatro tipos (Figura 8): as sólidas, que se destinam à criação de orifícios na pele para auxiliar a penetração de substâncias administradas depois através de outros sistemas transdérmicos; as ocas, que contêm o fármaco em cavidades no seu interior, libertando-o aquando da sua inserção; as revestidas, que se encontram cobertas como uma preparação contendo o fármaco, que se dissolve no interior da pele; e as poliméricas, que são revestidas com uma matriz polimérica que, ao degradar-se lentamente, liberta o fármaco nelas incorporado. [36]

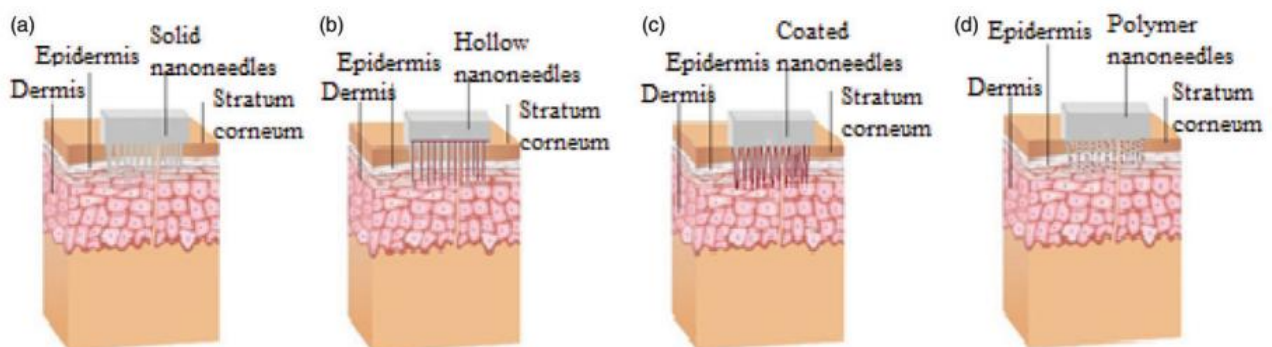


Figura 8 – Vários tipos de nanoagulhas. a) Nanoagulhas sólidas. b) Nanoagulhas ocas. c) Nanoagulhas revestidas. d) Nanoagulhas poliméricas. [36]

Pelas suas características, revelam diversas utilidades, entre as quais a administração de vacinas de forma indolor, o transporte de ácidos nucleicos como o DNA e o siRNA, e as terapêuticas insulínica e anti-cancerígena, pela possibilidade do transporte de agentes antitumorais diretamente para o seu local de ação. [36] Como exemplo, Zhu *et al.* [37] serviram-se de nanoagulhas de diamante para administrar diversos fármacos anti-cancerígenos diretamente no citoplasma de diferentes linhas celulares, verificando uma redução da viabilidade celular de 40% em comparação com a administração sem nanoagulhas, e no caso de células A549 resistentes à cisplatina, que não demonstraram resposta ao

fármaco em questão administrado sozinho, o transporte por esta tecnologia permitiu uma redução da sua viabilidade até cerca de 60%.

As nanoagulhas são um desenvolvimento ainda bastante recente, representando um avanço tecnológico em relação às mais utilizadas microagulhas. Por esta razão, o seu potencial ainda não se encontra completamente explorado, mas pelas vantagens que têm em termos de precisão, menor agressão da pele e maior controlo da libertação de fármacos, são já alvo de bastante interesse da comunidade científica e apresentam fortes perspectivas para o futuro. [36]

3.2.2.3. Stents

Um *stent* é um tubo de plástico ou metal inserido num canal anatómico para que este se mantenha aberto, utilizado assim no tratamento de variadas estenoses. Apesar dos benefícios que apresenta, revela-se por vezes ineficaz quando utilizado durante longos períodos de tempo, com frequente ocorrência de reestenose resultante da proliferação de células do músculo liso, em resposta ao procedimento cirúrgico necessário para abrir o canal. [38] Mesmo os *stents* com eluição de fármaco, também denominados de *stents* farmacológicos ou DES, que atualmente se servem de um revestimento polimérico contendo um fármaco para administrar agentes anti-proliferativos localmente, apresentam consideráveis desvantagens, reduzindo a possibilidade de reestenose mas aumentando o risco de acidentes de natureza trombótica devido à regeneração incompleta do canal e reações inflamatórias causadas pelos polímeros, entre outros fatores. [39. 40]

Através de avanços tecnológicos que permitam a modificação micro e nanométrica dos *stents*, podem ser alcançados métodos alternativos de administração dos fármacos que garantam uma eficácia e segurança superiores. Um destes métodos consiste na inclusão de reservatórios na estrutura dos DES, contendo o fármaco integrado num polímero, que é capaz de aumentar a quantidade de fármaco que é possível incluir no dispositivo, controlar melhor o local e cinética da sua libertação e permitir a administração de substâncias diferentes com o mesmo *stent*. [33, 38]

Outra solução possível é a substituição do revestimento polimérico para libertação controlada de substâncias por um revestimento inorgânico nanoporoso, que exerce as mesmas funções sem o risco de induzir uma reação inflamatória que contrarie o efeito do *stent* e do fármaco administrado. Um ensaio clínico revelou resultados promissores relativamente à capacidade de um revestimento nanoporoso de hidroxiapatite aplicado a

stents poder libertar baixas doses de sirolimo para reduzir a formação de hiperplasia neointimal em humanos. [40]

A utilização de nanopartículas em conjunto com *stents* é uma outra alternativa com potencial, podendo ser levada a cabo de diversas maneiras. A eletrodeposição de nanopartículas à superfície dos DES permite, por exemplo, uma libertação controlada dos fármacos sem a utilização de polímeros. Os *stents* podem também ser utilizados para atrair e captar nanopartículas magnetizadas, levando à possibilidade da administração de fármacos conforme a necessidade, com grande especificidade para o local e redução da toxicidade sistémica. [38]

3.3. Fármacos Nanométricos

O transporte e libertação de fármacos, apesar de ser possivelmente a maior área de aplicação da nanotecnologia ao desenvolvimento de medicamentos, não é a única. Com a evolução da capacidade de manipular materiais a esta escala, tornou-se possível criar e manipular estruturas com atividade biológica para utilização como fármacos, em vez de simplesmente veículos para estes. [41] Adiante detalham-se apenas alguns exemplos destes fármacos nanométricos.

3.3.1. Nanopartículas Metálicas

A utilização de metais para fins terapêuticos não é novidade. Materiais como o cobre ou a prata têm sido utilizados pelas suas propriedades antimicrobianas, e mesmo o ouro tem sido usado em elixires e colóides com propriedades medicinais. Recentemente, têm sido investigadas as propriedades destes elementos químicos sob a forma de nanopartículas, que embora possuam custo elevado, um obstáculo que será necessário contornar de alguma forma na transição para o mercado, possivelmente pelo aumento da eficiência dos processos de fabrico, demonstram também potencial para o tratamento de muitas doenças. [41]

O ouro, por exemplo, tem recebido atenção pela sua utilização na ablação fototérmica, removendo tecido tumoral ou células bacterianas pelo aumento drástico de temperatura após ativação por radiação num comprimento de onda específico. [41] Têm sido desenvolvidas nanopartículas deste material com baixa toxicidade, incluindo as nanoestrelas, utilizadas por Crawford *et al.* [42], sem utilização de surfactantes tóxicos, para ablação eficaz de estruturas tumorais características do cancro da mama inflamatório, num modelo tridimensional *in vitro*. Estas estruturas possuem uma maior conversão de fótons em calor na região infravermelha do espetro, em que os tecidos absorvem menos, para maior especificidade do tratamento. São também facilmente acumuladas nos locais alvo pelo EPR e provaram ser estáveis no meio de cultura utilizado.

A prata revela eficácia contra mais de 650 agentes patogénicos. A sua utilização sob a forma de nanopartículas apenas aumenta este efeito, e afigura-se como uma possível solução para o crescente problema da resistência bacteriana. As nanopartículas de prata podem ser utilizadas contra bactérias resistentes a antibióticos comuns ou até mesmo bactérias multi-resistentes como a *Pseudomonas aeruginosa*, tal como demonstrado por Salomoni *et al.*, [43] que examinaram os efeitos deste fármaco em duas estirpes hospitalares multi-resistentes de

P. aeruginosa e uma de referência, proveniente de uma coleção de culturas. A prata atua através do contacto com a superfície das bactérias, com o tamanho reduzido das partículas permitindo uma maior área de superfície e até penetração nas células, por mecanismos ainda não completamente elucidados, mas que envolvem alterações na permeabilidade da membrana, a inibição dos sistemas enzimáticos da cadeia respiratória e a alteração da sua síntese de DNA. Todas as estirpes de *P. aeruginosa* se revelaram sensíveis às concentrações mais elevadas de nanopartículas de prata (5,0 µg/mL), com aproximadamente 99,9% de morte bacteriana mesmo nas estirpes multi-resistentes.

As nanopartículas de metais nobres possuem forte atividade catalítica, devido à sua extensa área de superfície e elevada proporção de átomos metálicos à sua superfície, e podem funcionar como agentes antioxidantes, impedindo os danos causados por espécies reativas de oxigénio, que constituem uma importante causa de envelhecimento dos tecidos. Uma associação de nanopartículas de platina e paládio denominada de PAPLAL existe no Japão desde 1956, e tem sido utilizada para tratamento de queimaduras por calor ou frio, da urticária, de inflamação pulmonar, de úlceras gástricas e de artrite reumatóide, tendo sido recentemente patenteada como antioxidante. Shibuya *et al.* [44] investigaram a atividade de PAPLAL contra patologias relacionadas com o envelhecimento da pele, em ratos, bem como a sua atividade antioxidante *in vitro*, verificando que a associação reverteu a perda de espessura da pele em ratos deficientes em SOD (superóxido dismutase, uma enzima que cataliza a transformação de radicais superóxido em espécies menos reativas) e normalizou a expressão génica. A platina é a principal responsável pela ação antioxidante, enquanto que o paládio a protege de deterioração oxidativa.

Para além do custo, um dos principais obstáculos destas nanopartículas é a possível toxicidade dos metais, pelo que é necessário efetuar testes de segurança rigorosos e eficazes. No entanto, a utilidade terapêutica destes agentes, em particular o ouro e a prata pelas suas interações com a luz e a radiação e pela atividade antimicrobiana, no caso da prata, não pode ser negada. [41]

3.3.2. Fullerenos

Os fullerenos são uma forma alotrópica do carbono, a terceira mais estável após a grafite e o diamante, com os seus átomos dispostos em forma esférica, elipsoidal ou tubular. Possuem uma enorme variedade de derivados de praticamente todas as classes de compostos químicos, comprovando a sua versatilidade e elevada atividade química. Para além

disto, os fulerenos, em particular o fulereno C_{60} e seus derivados, têm também revelado algum potencial farmacológico, com atividade anti-oxidante, anti-viral e anti-inflamatória. [45]

Shoji *et al.* [46] examinaram, *in vitro*, a atividade de 12 derivados do fulereno C_{60} contra o vírus da influenza A, através da sua ligação à subunidade PA da polimerase do RNA do vírus, inibindo a sua capacidade de endonuclease e assim impedindo a transcrição e replicação do RNA viral. Esta investigação foi feita através de vários testes, que avaliaram a capacidade de ligação do esqueleto do fulereno à enzima, a sua toxicidade, a capacidade de inibição da atividade do local de ligação, bem como da subunidade por inteiro e, finalmente, a atividade anti-viral dos derivados do fulereno contra o vírus na sua totalidade. Os resultados demonstraram que dez destas moléculas exibiram atividade inibitória da endonuclease do vírus e da infeção causada pelo mesmo.

Como exemplo da sua ação anti-inflamatória, 40 derivados do fulereno foram investigados por Dellinger *et al.* [47], *in vitro*, quanto à sua atividade na inibição da artrite inflamatória. Estes revelaram versatilidade, combatendo a inflamação através de vários mecanismos diferentes: a inibição da libertação de mediadores da inflamação por mastócitos e por fibroblastos sinoviais, através da redução do potencial das suas mitocôndrias, e da maturação de osteoclastos, para impedir a destruição do osso. Em conformidade com os resultados dos testes *in vitro*, os dois derivados mais promissores foram seleccionados para estudos *in vivo* em ratos, demonstrando atividade independentemente da presença de mastócitos, ausência de toxicidade e elevada especificidade para os locais de inflamação, o que os torna em perspectivas interessantes para o tratamento desta doença. No entanto, não foi estabelecida uma relação entre a estrutura dos derivados do fulereno e a sua atividade.

Existem ainda vários problemas que necessitam de ser ultrapassados relativamente à utilização de fulerenos como fármacos. A baixa solubilidade que muitos deles e seus derivados exibem [45] deve ser contornada, por exemplo recorrendo a nanotransportadores, e é essencial compreender exatamente como é que a sua estrutura condiciona o seu funcionamento, para que, no futuro, fulerenos e derivados possam ser racionalmente desenvolvidos com um propósito específico em mente. Apesar disso, pela sua estrutura única, representam inovações que podem resultar em abordagens completamente novas e diferentes, comparativamente aos fármacos existentes, para o tratamento de diversas doenças.

3.3.3. Dendrímeros

Além das suas aplicações como nanotransportadores, os dendrímeros apresentam também perspectivas para a sua utilização como fármacos, com potencial terapêutico em oncologia, no combate de infeções e mediação da resposta inflamatória. A alteração dos grupos terminais das suas cadeias pode conferir-lhes atividade biológica, sem a necessidade de incorporação de outros fármacos na sua estrutura. [48]

Um dos primeiros produtos disponibilizados a utilizar dendrímeros deste modo resultou da sulfatação de todos os grupos amina das terminações das suas cadeias, pela empresa Starpharma, o que conferiu à molécula atividade biológica contra o HIV. Esta foi posteriormente utilizada como o princípio ativo do VivaGel[®], um gel à base de água para aplicação tópica no lúmen vaginal. [49]

Blattes *et al.* [50] demonstraram outra possível aplicação dos dendrímeros, inspirando-se num mecanismo de sobrevivência da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Esta expõe lipoglicanos, nomeadamente lipoarabinomananos que terminam em manose, para inibir a produção das citocinas proinflamatórias IL-12 e TNF- α . Na tentativa de reproduzir a atividade anti-inflamatória desta bactéria, construíram dendrímeros com grupos de manose ligados às terminações das suas cadeias, que demonstraram forte ação terapêutica em modelos de inflamação pulmonar aguda, em ratos.

No entanto, o seu desenvolvimento ao longo desta vertente tem sido lento e repleto de obstáculos tecnológicos, regulatórios e comerciais. A maioria da investigação a estas moléculas tem-se concentrado em torná-las progressivamente maiores, para aumento da sua capacidade como nanotransportadores, recorrendo a processos de síntese cada vez mais simples, mas o aumento das dimensões de um dendrímero não significa necessariamente o aumento da sua atividade farmacológica. Para além disso, obstáculos na reprodutibilidade dos processos de fabrico e na caracterização química destas moléculas têm impedido o seu desenvolvimento como fármacos. Ainda assim, o seu potencial não deve ser negligenciado, sendo que, com um aumento do investimento e de liderança neste ramo, podem vir a representar uma importante mais-valia. [48]

3.4. Sistemas Nanoteranósticos – Uma Breve Consideração

O termo “teranóstico” refere-se a uma estratégia de tratamento que propõe combinar as metodologias da terapêutica com o diagnóstico, incorporando ambas as áreas num único produto e permitindo assim aumentar a sua eficácia e segurança através de uma terapêutica mais personalizada. Estes produtos consistem, geralmente, na junção de um fármaco com marcadores para imagiologia, destinados a monitorizar a libertação e atividade do fármaco depois de administrado, inseridos num transportador com capacidade de reconhecimento de biomarcadores específicos do alvo terapêutico. A nanotecnologia tem oferecido grandes oportunidades neste campo, em particular devido às nanopartículas, pela sua especificidade para os locais alvo e redução de efeitos sistémicos, pelo tamanho reduzido que evita a eliminação pelos rins, pela extensa área de superfície que conduz a elevada absorção, e pela acumulação natural nos locais de inflamação ou tumores, pelo EPR. Constituem assim excelentes veículos para métodos teranósticos. [51]

Para exemplificar o potencial desta tecnologia, Lim *et al.* [52] desenvolveram uma nanopartícula de PEG sensível ao pH, modificada à superfície com um anticorpo para o proto-oncogene HER2 denominado de herceptina, e que possui no seu interior o fármaco doxorrubicina e nanocristais de ferrite de manganês ($MnFe_2O_4$) para REM. Estas foram administradas a ratos contendo tumores, nos quais, no interior das células cancerígenas, graças às condições de pH mais ácido que lhes são características, a doxorrubicina e os nanocristais foram libertados, permitindo a visualização da sua acumulação por REM. (Figura 7)

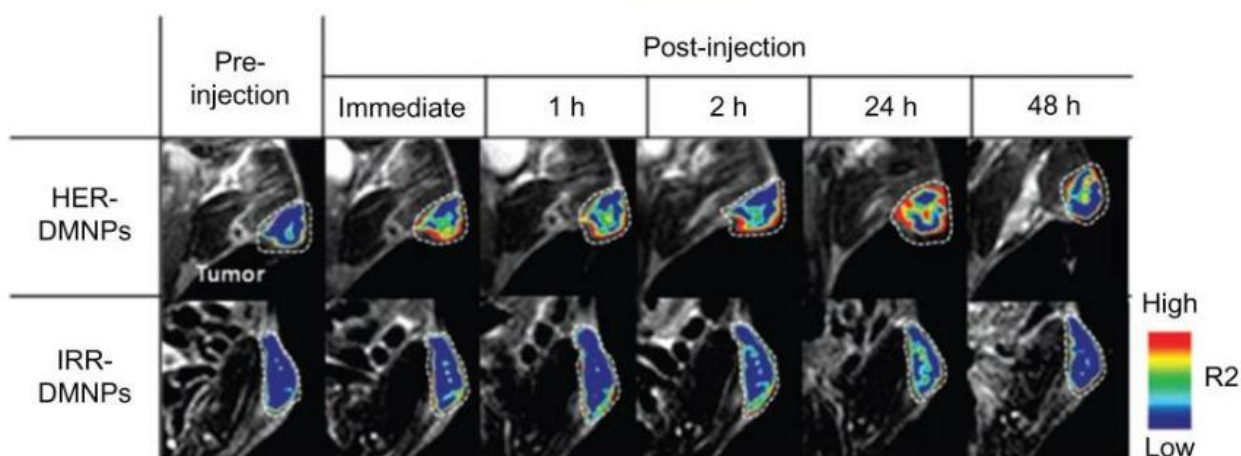


Figura 7 – Visualização por REM da acumulação, indicada a vermelho, de nanopartículas magnéticas transportadoras de fármaco modificadas com HER (HER-DMNP) nos tumores. Comparação com o controlo, nanopartículas magnéticas modificadas com um anticorpo irrelevante, nomeadamente a imunoglobulina G humana (IRR-DMNPs). [52]

Assim, para além da elevada estabilidade da nanopartícula na circulação sanguínea, da sua capacidade de deteção do tumor e especificidade para este, e do efeito sinérgico da terapêutica com doxorrubicina e o anticorpo, este sistema apresenta ainda a considerável vantagem de permitir a visualização da acumulação das nanopartículas nos tumores e sua duração, para verificar se os efeitos observados são os pretendidos e poder adaptar a terapêutica de acordo com as necessidades. [52]

Este não é, naturalmente, o único método teranóstico associado à nanotecnologia, com várias outras partículas e estruturas, como lipossomas, fulerenos e nanomateriais de ouro, a apresentarem também forte potencial para utilização neste contexto. No entanto, os nanoteranósticos não estão ainda prontos para introdução no mercado. Tratando-se de desenvolvimentos relativamente recentes, necessitam de mais progresso na avaliação da sua relação custo-benefício, de testes de toxicidade e de superar alguns obstáculos como a complexidade dos transportadores e a sua produção em grande escala. [51] Ainda assim, pelas oportunidades que abrem na área da medicina personalizada e dos possíveis benefícios para o tratamento das mais variadas doenças, são sem dúvida merecedores de uma breve consideração do seu papel no desenvolvimento de medicamentos.

3.5. Conclusão

A nanotecnologia encontra-se em crescimento acelerado. Uma enorme variedade de novos métodos, sistemas e ideias propõem soluções inovadoras e promissoras para o tratamento de todo o tipo de doenças, desde o cancro à diabetes, para novas técnicas de diagnóstico, para terapêuticas mais seguras, eficazes e especializadas, bem como várias outras possibilidades com enormes benefícios para a saúde, a nível individual e global. Torna-se fácil, por vezes, esquecer as consideráveis limitações destas entusiasmantes novidades, tal é o seu potencial, mas para que se possa continuar a progredir, é fulcral estar ciente das adversidades com que a nanotecnologia se pode deparar durante a sua evolução.

Cada partícula, molécula ou dispositivo se depara com as suas próprias dificuldades, dependendo das suas propriedades físicas e químicas, do seu modo de funcionamento, do seu local alvo a atingir ou da via de administração utilizada, entre outros. No entanto, existem obstáculos comuns à grande maioria das tecnologias expostas que as impedem de dar o salto da investigação para o mercado, maioritariamente de natureza tecnológica, no que diz respeito ao fabrico.

O desejo de características como uma maior especificidade ou possibilidade de libertações controladas, por exemplo, leva a um aumento da complexidade das estruturas, bem como do processo necessário para as obter. Cada modificação envolve novos materiais, novos passos e novas tecnologias e, devido a isso, muitos destes processos revelam-se simplesmente intransponíveis para a produção em grande escala, por causa de preocupações como reprodutibilidade, estabilidade e custo. Adicionalmente, estas modificações dificultam a execução de análises físicoquímicas e toxicológicas do produto final, das quais muitos destes sistemas, na qualidade de inovações recentes, necessitam.

Devido ao crescente interesse na nanotecnologia, a investigação científica tem progredido a um ritmo que o fabrico e a regulação não conseguem acompanhar. Para que possam ser colhidos os frutos dos avanços já alcançados, é necessário um investimento na criação de métodos de fabrico mais reprodutíveis e económicos. Ainda assim, o futuro da nanotecnologia no desenvolvimento de medicamentos é sem dúvida repleto de oportunidades e tem o potencial para revolucionar verdadeiramente os cuidados de saúde.

4. Bibliografia

1. **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Consultado a 02/08/2018] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
2. **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** Jornal Oficial da União Europeia de 28 dez. 2013. [Consultado a 02/08/2018] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32013L0055>
3. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS; CENTRO TECNOLÓGICO DO MEDICAMENTO - **Formulário Galénico Português.** Lisboa: ANF. CETMED, 2001.
4. Resumo das Características do Medicamento - Pomada Dermovate®. [Consultado a 02/08/2018] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=2453&dci=&nome_comer=RGVybW92YXRl&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
5. **Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto do Ministério da Saúde.** Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. [Consultado a 03/08/2018] Disponível em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>
6. Sítio oficial da Comissão Europeia. [Consultado a 05/08/2018] Disponível em: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/nanotechnologies/-3/1-introduction.htm#0p0
7. RIEHEMANN, K.; SCHNEIDER, S. W.; LUGER, T. A.; GODIN, B.; FERRARI, M.; FUCHS, H. – **Nanomedicine – challenges and perspectives.** Angew. Chem. Int. Ed. 48 (2009) 872-897.
8. WAGNER, V.; DULLAART, A.; BOCK A. K.; ZWECK, A. – **The emerging nanomedicine landscape.** Nat Biotechnol. 10 (2006) 1211-7.
9. Estudo de Mercado GVG: **Nanomedicine Market Size Worth \$350.8 Billion By 2025.** [Consultado a 05/08/2018] Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-nanomedicine-market>
10. SHI, J.; VOTRUBA, A. R.; FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. – **Nanotechnology in Drug Delivery and Tissue Engineering: From Discovery to Applications.** Nano Lett. 10 (2010) 3223-3230.

11. MARTINS, P.; ROSA, D.; FERNANDES, A. R.; BAPTISTA, P. V. – **Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine.** Recent Patents on Nanomedicine, 3 (2013) 105-118.
12. BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. – **Liposomes as nanomedical devices.** Int J Nanomedicine. 10 (2015) 975-999.
13. TORCHILIN, V. P. – **Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers.** Nat Rev Drug Discov. 4 (2005) 145-60.
14. LOPES, S. C. A.; NOVAIS, M. V. M.; TEIXEIRA, C. S.; SAMPAIO, K. H.; PEREIRA, M. T.; FERREIRA, L. A. M.; BRAGA, F. C.; OLIVEIRA, M. C. – **Preparation, Physicochemical Characterization, and Cell Viability Evaluation of Long-Circulating and pH-Sensitive Liposomes Containing Ursolic Acid.** Biomed Res Int. (2013) 467147.
15. WOOD, B. J.; POON, R. T.; LOCKLIN, J.; DREHER, M. R.; NG, K. K.; EUGENI, M.; SEIDEL, G.; DROMI, S.; NEEMAN, Z.; KOLF, M.; BLACK, C. D. V.; PRABHAKAR, R.; LIBUTTI, S. K. – **A Phase I Study of Heat Deployed Liposomal Doxorubicin during Radiofrequency Ablation for Hepatic Malignancies.** J Vasc Interv Radiol. 2 (2012) 248-255.
16. SERCOMBE, L.; VEERATI, T.; MOHEIMANI, F.; WU, S. Y.; SOOD, A. K.; HUA, S. – **Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery.** Front Pharmacol. 6 (2015) 286.
17. ALI, A.; ANSARI, V. A.; AHMAD, U.; AKHTAR, J.; JAHAN, A. – **Nanoemulsion: An Advanced Vehicle For Efficient Drug Delivery.** Drug Res 67 (2017) 617-631.
18. THAKKAR, H. P.; KHUNT, A.; DHANDE, R. D.; PATEL, A. A. – **Formulation and evaluation of Itraconazole nanoemulsion for enhanced oral bioavailability.** J Microencapsul. 32 (2015) 559-69.
19. AKHTER, S.; ANWAR, M.; SIDDIGUI, M. A.; AHMAD, I.; AHMAD, J.; AHMAD, M. Z.; BHATNAGAR, A.; AHMAD, F. J. – **Improving the topical ocular pharmacokinetics of an immunosuppressant agent with mucoadhesive nanoemulsions: Formulation development, in-vitro and in-vivo studies.** Colloids Surf B Biointerfaces. 148 (2016) 19-29.
20. CACCIATORE, I.; CIULLA, M.; FORNASARI, E.; MARINELLI, L.; DI STEFANO, A. – **Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for the treatment of neurodegenerative diseases.** Expert Opin Drug Deliv. 13 (2016) 1121-31.

21. NASERI, N.; VALIDAZEHI, H.; ZAKERI-MILANI, P. – **Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application.** *Adv Pharm Bull.* 5 (2015) 305-313.
22. HAN, Y.; ZHANG, Y.; LI, D.; CHEN, Y.; SUN, J.; KONG, F. – **Transferrin-modified nanostructured lipid carriers as multifunctional nanomedicine for codelivery of DNA and doxorubicin.** *Int J Nanomedicine.* 9 (2014) 4107-4116.
23. TSAI, M. J.; HUANG, Y. B.; WU, P. C.; FU, Y. S.; KAO, Y. R.; FANG, J. Y.; TSAI, Y. H. – **Oral apomorphine delivery from solid lipid nanoparticles with different monostearate emulsifiers: pharmacokinetic and behavioral evaluations.** *J Pharm Sci.* 100 (2011) 547-57.
24. PATEL, A.; PATEL, M.; YANG, X.; MITRA, A. K. – **Recent Advances in Protein and Peptide Drug Delivery: A Special Emphasis on Polymeric Nanoparticles.** *Protein Pept Lett.* 21 (2014) 1102-1120.
25. PRIDGEN, E. M.; ALEXIS, F.; FAROKHZAD, O. C. – **Polymeric Nanoparticle Drug Delivery Technologies for Oral Delivery Applications.** *Expert Opin Drug Deliv.* 12 (2015) 1459-1473.
26. FONTE, P.; ARAÚJO, F.; SILVA, C.; PEREIRA, C.; REIS, S.; SANTOS, H. A.; SARMENTO, B. – **Polymer-based nanoparticles for oral insulin delivery: Revisited approaches.** *Biotechnology Advances* 33 (2015) 1342-1354.
27. ZHU, Q.; TALTON, J.; ZHANG, G.; CUNNINGHAM, T.; WANG, Z.; WATERS, R. C.; KIRK, J.; EPPLER, B.; KLINMAN, D. M.; SUI, Y.; GAGNON, S.; BELYAKOV, I.; MUMPER, R. J.; BERZOFKY, J. A. – **Large intestine-targeted nanoparticle-releasing oral vaccine to control genitoretal viral infection.** *Nat Med.* 18 (2012) 1291-1296.
28. MENDES, L. P.; PAN, J.; TORCHILIN, V. P.; - **Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy.** *Molecules.* 22 (2017) E1401.
29. GUPTA, U.; DWIVEDI, S. K.; BID, H. K.; KONWAR, R.; JAIN, N. K. – **Ligand anchored dendrimers based nanoconstructs for effective targeting to cancer cells.** *Int J Pharm.* 393 (2010) 185-96.
30. SOMANI, S.; BLATCHFORD, D. R.; MILLINGTON, O.; STEVENSON, M. L.; DUFÈS, C. – **Transferrin-bearing polypropylenimine dendrimer for targeted gene delivery to the brain.** *J Control Release.* 188 (2014) 78-86.
31. HAN, M.; LV, Q.; TANG, X. J.; HU, Y. L.; XU, D. H.; LI, F. Z.; LIANG, W. Q.; GAO, J. Q. – **Overcoming drug resistance of MCF-7/ADR cells by altering**

- intracellular distribution of doxorubicin via **MVP knockdown with a novel siRNA polyamidoamine-hyaluronic acid complex**. *J Control Release*. 163 (2012) 136-44.
32. CHEN, H. T.; NEERMAN, M. F.; PARRISH, A. R.; SIMANEK, E. E. – **Cytotoxicity, hemolysis and acute in vivo toxicity of dendrimers based on melamine, candidate vehicles for drug delivery**. *J Am Chem Soc*. 126 (2004) 10044-8.
33. STAPLES, M.; DANIEL, K.; CIMA, M. J.; LANGER, R. – **Application of Micro- and Nano-Electromechanical Devices to Drug Delivery**. *Pharm Res*. 23 (2006) 847-63.
34. SANTINI, J. T. Jr.; CIMA, M. J.; LANGER, R. – **A controlled-release microchip**. *Nature*. 397 (1999) 335-8.
35. KIM, G. Y.; TYLER, B. M.; TUPPER, M. M.; KARP, J. M.; LANGER, R. S.; BREM, H.; CIMA, M. J. - **Resorbable Polymer Microchips Releasing BCNU Inhibit Tumor Growth in the Rat 9L Flank Model**. *J Control Release*. 123 (2007) 172–178.
36. SHENDE, P.; SARDESAI, M.; GAUD, R. S. – **Micro to nanoneedles: a trend of modernized transepidermal drug delivery system**. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 46 (2018) 19-25.
37. ZHU, X.; KWOK, S. Y.; YUEN, M. F.; YAN, L.; CHEN, W.; YANG, Y.; WANG, Z.; YU, K. N.; ZHU, G.; ZHANG, W.; CHEN, X. **Dense diamond nanoneedle arrays for enhanced intracellular delivery of drug molecules to cell lines**. *J Mater Sci* 50 (2015) 7800-7807.
38. MARTINEZ, A. W.; CHAIKOF, E. L. – **Microfabrication and Nanotechnology in Stent Design**. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 3 (2011) 256–268.
39. JONER, M.; FINN, A. V.; FARB, A.; MONT, E. K.; KOLODZIE, F. D.; LADICH, E.; KUTYS, R.; SKORIJA, K.; GOLD, H. K.; VIRMANI, R. – **Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk**. *J Am Coll Cardiol*. 48 (2006) 193-202.
40. COSTA, J. R. Jr.; ABIZAID, A.; COSTA, R.; FERES, F.; TANAJURA, L. F.; MALDONADO, G.; STAICO, R.; SIGUEIRA, D.; SOUSA, A. G.; BONAN, R.; SOUSA, J. E. – **1-year results of the hydroxyapatite polymer-free sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions: the VESTASYNC I trial**. *JACC Cardiovasc Interv*. 2 (2009) 422-7.
41. YAMADA, M.; FOOTE, M.; PROW, T. W. – **Therapeutic gold, silver and platinum nanoparticles**. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 7 (2015) 428-45.

42. CRAWFORD, B. M.; SHAMMAS, R. L.; FALES, A. M.; BROWN, D. A.; HOLLENBECK, S. T.; VO-DINH, T.; DEVI, G. R. – **Photothermal ablation of inflammatory breast cancer tumor emboli using plasmonic gold nanostars.** *Int J Nanomedicine.* 12 (2017) 6259-6272.
43. SALOMONI, R.; LÉO, P.; MONTEMOR, A. F.; RINALDI, B. G.; RODRIGUES, M. F. A. – **Antibacterial effect of silver nanoparticles in *Pseudomonas aeruginosa*.** *Nanotechnol Sci Appl.* 10 (2017) 115-121.
44. SHIBUYA, S.; OZAWA, Y.; WATANABE, K.; IZUO, N.; TODA, T.; YOKOTE, K.; SHIMIZU, T. – **Palladium and Platinum Nanoparticles Attenuate Aging-Like Skin Atrophy via Antioxidant Activity in Mice.** *PLoS One.* 9 (2014) e109288
45. BAKRY, R.; VALLANT, R. M.; NAJAM-UL-HAQ, M.; RAINER, M.; SZABO, Z.; HUCK, C. W.; BONN, G. K. – **Medicinal applications of fullerenes.** *Int J Nanomedicine.* 2 (2007) 639-649.
46. SHOJI, M.; TAKAHASHI, E.; HATAKEYAMA, D.; IWAI, Y.; MORITA, Y.; SHIRAYAMA, R.; ECHIGO, N.; KIDO, H.; NAKAMURA, S.; MASHINO, T.; OKUTANI, T.; KUZUHARA, T. – **Anti-Influenza Activity of C₆₀ Fullerene Derivatives.** *PLoS One.* 8 (2013) e66337.
47. DELLINGER, A. L.; CUNIN, P.; LEE, D.; KUNG, A. L.; BROOKS, D. B.; ZHOU, Z.; NIGROVIC, P. A.; KEPLEY, C. L. – **Inhibition of Inflammatory Arthritis Using Fullerene Nanomaterials.** *PLoS One.* 10 (2015) e0126290.
48. SHAUNAK, S. – **Perspective: Dendrimer drugs for infection and inflammation.** *Biochem Biophys Res Commun.* 468 (2015) 435-41.
49. MCCARTHY, T. D.; KARELLAS, P.; HENDERSON, S. A.; GIANNIS, M.; OKEEFE, D. F.; HEERY, G.; PAULL, J. R. A.; MATTHEWS, B. R.; HOLAN, G. – **Dendrimers as Drugs: Discovery and Preclinical and Clinical Development of Dendrimer-Based Microbicides for HIV and STI Prevention.** *Mol Pharm.* 2 (2005) 312-8.
50. BLATTES, E.; VERCELLONE, A.; EUTAMÈNE, H.; TURRIN, C. O.; THÉODOROU, V.; MAJORAL, J. P.; CAMINADE, A. M.; PRANDI, J.; NIGOU, J.; PUZO, G. – **Mannodendrimers prevent acute lung inflammation by inhibiting neutrophil recruitment.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110 (2013) 8795-8800.
51. WANG, L. S.; CHUANG, M. C.; HO, J. A. – **Nanotheranostics – a review of recent publications.** *Int J Nanomedicine.* 7 (2012) 4679-4695.
52. LIM, E. K.; HUH, Y. M.; YANG, J.; LEE, K.; SUH, J. S.; HAAM, S. – **pH-Triggered Drug-Releasing Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy Guided by Molecular Imaging by MRI.** *Adv Mater.* 23 (2011) 2436-42.