



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagens Químio-Terapêuticas para Neoplasias Pancreáticas**

**Bernardo Miguel Vieira Francisco**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

**Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano**

**2025**





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagens Químio-Terapêuticas para Neoplasias Pancreáticas**

**Bernardo Miguel Vieira Francisco**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

**Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano**

**2025**



# **Abordagens Químio-Terapêuticas para Neoplasias Pancreáticas**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2025

---

Bernardo Miguel Vieira Francisco

**Copyright© 2025 Bernardo Miguel Vieira Francisco**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Universidade do Algarve, a instituição que me acolheu e proporcionou as bases para o meu percurso académico, de 2020 a 2025.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria de Lurdes Cristiano, agradeço profundamente pela disponibilidade, orientação e apoio prestados ao longo da realização desta dissertação.

Quero também agradecer a todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelo acompanhamento e contributo que, de forma direta ou indireta, foram determinantes para o farmacêutico que irei ser no futuro.

Agradeço de forma muito especial à minha família – mãe, pai, avós, irmã, tios e primos – pelo incentivo constante, por todo o apoio que sempre me deram e por tornarem possível a concretização desta etapa da minha vida.

Aos meus amigos de Coruche, pelo apoio e por terem sido um pilar essencial ao longo destes cinco anos, porque mesmo estando eu longe acabavam por estar sempre perto.

Aos meus amigos da universidade, que se tornaram a minha família em Faro, quero agradecer-lhes por todos os momentos que passámos juntos, quer em momentos de estudo quer em momentos de diversão, todos esses momentos irão ser sempre lembrados.

Não poderia deixar de agradecer à equipa da Farmácia Hospitalar do Hospital Egas Moniz, pela forma como me recebeu, pelo acompanhamento e pelo conhecimento transmitido durante os dois meses de estágio hospitalar.

Finalmente, expresso também a minha gratidão a toda a equipa da Farmácia Higiene de Coruche, pela receção enquanto estagiário e pela oportunidade de aprender tanto durante o estágio em Farmácia Comunitária.



## Resumo

As neoplasias pancreáticas estão entre as neoplasias mais desafiantes do ponto de vista clínico, sendo o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) a sua forma mais prevalente e agressiva. A abordagem terapêutica depende essencialmente da localização e do estágio do tumor. Nos casos em que a neoplasia se encontra na região da cabeça do pâncreas, o procedimento cirúrgico de eleição é a pancreatoduodenectomia (procedimento de Whipple). Já quando o tumor está localizado no corpo ou na cauda pancreática, a opção preferencial é a pancreatectomia distal. Estas abordagens cirúrgicas constituem a única possibilidade de cura, embora apenas uma pequena percentagem de doentes seja diagnosticada em fase ressecável.

Perante este cenário, a quimioterapia assume um papel central, tanto em contexto adjuvante como paliativo. Um dos principais esquemas utilizados é o FOLFIRINOX, uma combinação de 5-fluorouracilo, leucovorina, irinotecano e oxaliplatina, que tem demonstrado maior eficácia em termos de sobrevivência global, embora associada a toxicidade relevante. Outra opção é a associação de gemcitabina com nab-paclitaxel, que apresenta bons resultados clínicos, sobretudo em doentes não candidatos ao FOLFIRINOX.

Neste contexto, a investigação de novas abordagens terapêuticas é essencial. As terapias-alvo têm surgido como uma abordagem promissora, permitindo uma maior seletividade e redução da toxicidade. Paralelamente, a imunoterapia tem ganho destaque, explorando o papel do sistema imunitário no reconhecimento e destruição das células tumorais.

Assim, esta dissertação tem como objetivo analisar em detalhe o ADP, explorando as opções terapêuticas atualmente disponíveis, os seus mecanismos de ação, eficácia e limitações, bem como perspetivar potenciais avanços no tratamento através de terapias-alvo e imunoterapia.

**Palavras Chave:** Neoplasias pancreáticas; Imunoterapia; Terapias-Alvo; Novas abordagens terapêuticas



## Abstract

Pancreatic neoplasms are among the most challenging malignancies from a clinical perspective, with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) being the most prevalent and aggressive form. The therapeutic approach depends mainly on the tumor's location and stage. In cases where the neoplasm is located on the head of the pancreas the surgical procedure of choice is pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure). When the tumor is located on the body or tail of the pancreas the preferred option is distal pancreatectomy. These surgical approaches represent the only potential curative option, although only a small percentage of patients are diagnosed at a resectable stage.

In this scenario, chemotherapy plays a central role, both in adjuvant and palliative settings. One of the main regimens used is FOLFIRINOX, a combination of 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin, which has demonstrated efficacy in terms of overall survival, although associated with significant toxicity. Another option is the combination of gemcitabine with nab-paclitaxel, which has shown good clinical results, particularly in patients not eligible for FOLFIRINOX.

In this context, the search for new therapeutic approaches is essential. Targeted therapies have emerged as a promising strategy, allowing greater selectivity and reduced toxicity, compared to the available options. At the same time, immunotherapy has gained relevance, exploring the role of the immune system in recognizing and destroying tumor cells.

This dissertation aims to provide a detailed analysis of PDAC, exploring the currently available therapeutic options, their mechanisms of action, efficacy, and limitations, as well as considering potential advances in treatment through targeted therapies and immunotherapy.

**Keywords:** Pancreatic neoplasms; Immunotherapy; Targeted therapies; New therapeutic approaches



# Índice de Matérias

RESUMO.....	III
ABSTRACT .....	V
ÍNDICE DE FIGURAS .....	IX
ÍNDICE DE QUADROS .....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	XIII
1. O PÂNCREAS.....	1
1.1. ASPETOS FISIOLÓGICOS.....	1
1.2. PATOLOGIAS PANCREÁTICAS E A SUA INCIDÊNCIA.....	3
1.2.1. <i>Adenocarcinoma Ductal Pancreático</i> .....	3
1.2.2. <i>Pancreatite</i> .....	4
1.2.3. <i>Neoplasias Sólidas do Pâncreas</i> .....	7
1.2.4. <i>Neoplasia Cística Mucínica</i> .....	8
1.3. MÉTODOS GERAIS E FÁRMACOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DO CANCRO DO PÂNCREAS.....	9
1.4. INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E TAXA DE MORTALIDADE DO ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO .....	12
2. ASPETOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS.....	14
2.1. 5-FLUOROURACILO.....	15
2.2. PACLITAXEL .....	19
2.3. IRINOTECANO .....	23
2.4. GENCITABINA .....	29
2.5. OXALIPLATINA.....	34
2.6. ÁCIDO FOLÍNICO.....	38
3. QUIMIOTERAPIA NO CANCRO DO PÂNCREAS .....	42
3.1. FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA .....	43
3.1.1. <i>Gemcitabina e seus análogos: mecanismo de ação e eficácia clínica</i> .....	44
3.1.2. <i>Fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina): mecanismos e uso na prática clínica</i> 45	
3.2. TERAPIAS COMBINADAS E SINERGISMO ENTRE FÁRMACOS.....	46
3.2.1. <i>FOLFIRINOX: combinação de 5-FU, irinotecano e oxaliplatina</i> .....	47
3.2.2. <i>Gemcitabina + nab-paclitaxel: alternativa eficaz</i> .....	48
3.2.3. <i>Importância do sinergismo nas combinações</i> .....	49
3.3. RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA: MECANISMOS MOLECULARES E ESTRATÉGIAS PARA SUPERAÇÃO.....	50
4. NOVAS ABORDAGENS QUÍMICO-FARMACÊUTICAS.....	53
4.1. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS E OTIMIZAÇÕES ESTRUTURAIS .....	54
4.1.1. <i>ADT-1004: um inibidor pan-RAS promissor no tratamento do adenocarcinoma pancreático</i> .....	54
4.1.2. <i>Vacinas mRNA personalizadas no tratamento do adenocarcinoma pancreático</i> .....	59
4.1.3. <i>A nanotecnologia no tratamento de neoplasias pancreáticas: terapia por ferroptose e estratégias contra a resistência aos fármacos</i> .....	63
5. DESAFIOS E PERSPETIVAS FUTURAS.....	70
5.1. TERAPIA PERSONALIZADA E BIOMARCADORES PREDITIVOS .....	70

<b>5.2. POTENCIAL DA QUÍMICA NA DESCOBERTA DE NOVAS TERAPIAS E A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL .....</b>	<b>74</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>83</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1.</b> Anatomia do pâncreas e estruturas adjacentes.....	2
<b>Figura 1.2.</b> Principais fatores de risco para o adenocarcinoma ductal pancreático.....	4
<b>Figura 1.3.</b> Fluxograma de decisão terapêutica no carcinoma do pâncreas. ..	12
<b>Figura 2.1.</b> Representação da estrutura química do anticancerígeno 5-Fluorouracilo (5-FU).....	15
<b>Figura 2.2.</b> Vias metabólicas do 5-fluorouracilo (5-FU).....	19
<b>Figura 2.3.</b> Representação da estrutura química do paclitaxel.....	19
<b>Figura 2.4.</b> Estruturas químicas dos taxanos docetaxel (à esquerda) e cabazitaxel (à direita). .....	20
<b>Figura 2.5.</b> Representação da estrutura química do irinotecano. ....	23
<b>Figura 2.6.</b> Estruturas químicas dos inibidores da topoisomerase I lipotecano (à esquerda) e belotecano (à direita).....	27
<b>Figura 2.7.</b> Mecanismo de ação dos inibidores da topoisomerase I, exemplificado pelo irinotecano (SN-38).....	28
<b>Figura 2.8.</b> Representação da estrutura química da gemcitabina. ....	29
<b>Figura 2.9.</b> Metabolismo intracelular da gemcitabina. ....	33
<b>Figura 2.10.</b> Representação da estrutura química da oxaliplatina.....	34
<b>Figura 2.11.</b> Mecanismo de ação intracelular da oxaliplatina. ....	38
<b>Figura 2.12.</b> Representação da estrutura química do ácido folínico (leucovorina). .....	38
<b>Figura 4.1.</b> Conversão estrutural do pró-fármaco ADT-1004 no seu metabolito ativo ADT-007.....	55
<b>Figura 4.2.</b> Mecanismos de ação de diferentes inibidores dirigidos à via RAS. O ADT-007 atua bloqueando a ativação global de RAS, impedindo a ligação de GTP e subsequente sinalização das vias RAF/MEK/ERK e PI3K/AKT. ....	56
<b>Figura 4.3.</b> Esquema do desenvolvimento e administração da vacina personalizada de RNA-LPX (Autogene cevumeran). ....	60
<b>Figura 4.4.</b> Resposta das células T em doentes tratados com Autogene Cevumeran, isolado ou em combinação com Atezolizumab. ....	62
<b>Figura 4.5.</b> Resposta das células T em doentes tratados com Autogene Cevumeran, isolado ou em combinação com Atezolizumab. ....	62
<b>Figura 4.6.</b> Representação esquemática de estratégias de nanotecnologia aplicadas à terapêutica oncológica, ilustrando os diferentes tipos de nanocarreadores. ....	65
<b>Figura 4.7.</b> Representação Química da Sinvastatina e do Dibenzil Dissulfeto, identificados pela letra A e B respectivamente. ....	66
<b>Figura 5.1.</b> Fluxograma do processo de triagem virtual de 873 compostos (873 Cpd) com recurso a diferentes estádios de docking molecular (RL Estádios 1–	

3), seguido de análise do modo de ligação e simulações de dinâmica molecular (MD). .....	76
<b>Figura 5.2.</b> Representação Química dos compostos 9 e 28 identificados pela letra A e B respectivamente.....	77
<b>Figura 5.3.</b> Identificação e otimização de inibidores da LDHA utilizando modelo de reinforcement learning (RL).....	78
<b>Figura 5.4.</b> Conversão do piruvato em lactato catalisada pela enzima lactato desidrogenase (LDH), com oxidação de NADH a NAD <sup>+</sup> , permitindo a continuação da glicólise em condições anaeróbias.....	79

## Índice de Quadros

<b>Quadro 1.1.</b> Principais causas associadas a pancreatite, classificadas por categoria etiológica. ....	6
<b>Quadro 4.1.</b> Resumo das principais características do pró-fármaco ADT-1004 e do seu metabolito ativo ADT-007. ....	58
<b>Quadro 4.2.</b> Diferentes estratégias de indução celular, descrevendo para cada indutor o mecanismo de ação, as características principais, os resultados obtidos em contexto experimental e a relação com o alvo celular/ tumoral. ....	68
<b>Quadro 5.1.</b> Biomarcadores associados ao adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), apresentando o tipo de biomarcador (mutação genética, miRNA ou proteína circulante), a sua função/ importância clínica (diagnóstico, prognóstico, resposta terapêutica) e a fonte de detecção (tecido tumoral, exossomas/soro ou plasma). ....	73



## Lista de abreviaturas e acrónimos

- ADMET** - Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção, Toxicidade
- ADP** - Adenocarcinoma ductal pancreático
- AINEs** - Anti-Inflamatórios não Esteróides
- AKT** - Protein Kinase B
- APC** - 7-etil-10-[4-N-(5-aminopentanoil)-1-piperidino] carbóxi-camptotecina
- ASR** - Taxa Padronizada por Idade
- BRCA** - Breast Cancer / Cancro da mama
- CA19-9** - Marcador antigénio carboidrato 19-9
- CDA** - Citidina Desaminase
- CPRE** - Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
- CSCs** - Células estaminais cancerígenas
- dCK** - Desoxicitidina-Cinase
- dFdC** - 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina
- dFdU** - 2',2'-difluoro-desoxiuridina
- dFdCDP** - 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina difosfato
- dFdCTP** - 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina trifosfato
- DBDS** - Dibenzil Dissulfeto
- DHA** – Moléculas híbridas salinomicina
- DHFR** - Enzima di-hidrofolato redutase
- DNA** - Ácido Desoxirribonucleico
- dTMP** - Timidilato
- dUMP** – Desoxiuridilato
- EGFR** - Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
- EMT** - Transição Epitélio-Mesênquima
- ERK** - Cinase regulada por sinais extracelulares

**FdUMP** - 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Monofosfato  
**FdUTP** - 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Trifosfato  
**FUTP** - 5-Fluorouridina Trifosfato  
**GLP-1** - Agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon  
**GTP**- Guanina Trifosfato  
**hCNT1** - Transportador de nucleosódeos concentrativo humano 1  
**hENT1** - Transportador de nucleosódeos equilibrador humano 1  
**IA** – Inteligência Artificial  
**IECA** – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina  
**iPARP** - Inibidores da Poli ADP-Ribose polimerase  
**IPE** - Insuficiência Pancreática Exócrina  
**LDHA** – Enzima L-lactato desidrogenase A  
**MAPK** - Cinase ativada por mitogénio  
**MEK** - Cinase da cinase ativada por mitogénio  
**ML** - *Machine learning*  
**MGST1** - Proteína glutationa S-transferase microsomal 1  
**MHC** - Complexo *major* de histocompatibilidade  
**miRNAs** - microRNAs  
**mRNA** - RNA mensageiro  
**NAD+** - Nicotinamida adenina dinucleótido reduzida  
**NADH** - Nicotinamida adenina dinucleótido  
**NCM** - Neoplasia Cística Mucínica  
**NENs** - Neoplasias pancreáticas endócrinas  
**NK** – Natural *Killer*  
**NPC** - 7-etil-10-[4-amino-1-piperidino] carbóxi-camptotecina  
**NSP** - Neoplasia Sólida Pseudopapilífera  
**NT5C1A** - 5'-nucleotidase  
**P-gp** – Glicoproteína P  
**PI3K** - Fosfatidilinositol-3-cinase  
**RAF** - Fibrossarcoma de crescimento rápido

**REG1A e 1B** - Proteína regenerativa 1A e 1B

**RL** - Reinforcement learning

**RM** - Ressonância magnética

**RNA** - Ácido Ribonucleico

**SAR** – Relação Estrutura Atividade

**SPARC** - Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine / Proteína secretada  
acídica e rica em cisteína

**TC** - Tomografia computadorizada

**TfR** – Recetor da Transferrina

**TME** - Microambiente tumoral

**TNEPs** - Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas

**TS** - Timidilato Sintetase



# 1. O Pâncreas

## 1.1. Aspectos Fisiológicos

O pâncreas é um importante órgão do corpo humano, essencial para o bom funcionamento do organismo.

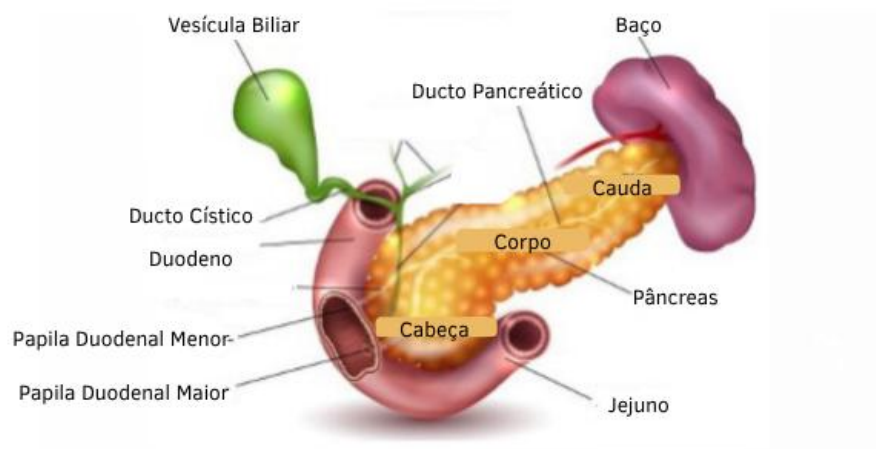
Este órgão encontra-se localizado na região retroperitoneal do abdômen, atrás do estômago, medindo entre 15 e 20 cm e pesando entre 70 e 120 gramas, em adultos. Estruturalmente, o pâncreas é dividido em três regiões principais, cabeça, corpo e cauda, como representado na Figura 1.1. A cabeça localiza-se em íntima relação com o duodeno e é atravessada pelo ducto pancreático principal, que desemboca na papila duodenal maior. O corpo estende-se posteriormente ao estômago e em direção ao baço, terminando na cauda, que se encontra em proximidade anatômica com o hilo esplênico. Além disso, observa-se a relação funcional do pâncreas com a vesícula biliar e o ducto colédoco, fundamentais para a drenagem biliar e pancreática, evidenciando a importância das suas conexões anatômicas na fisiopatologia das doenças pancreáticas.

O pâncreas desempenha funções endócrinas e exócrinas. No desempenho da sua função endócrina, é responsável pela regulação dos níveis de glicose no sangue. As ilhotas de Langerhans são agrupamentos de diferentes tipos de células endócrinas do pâncreas, que produzem hormonas específicas. As células beta produzem insulina, uma hormona responsável por diminuir os níveis de glicose no sangue, permitindo que as células a utilizem como fonte de energia. As células alfa, também presentes nas ilhotas de Langerhans, têm como função a produção de glucagon, uma hormona que aumenta os níveis de glicose no sangue, sendo particularmente importante a sua libertação em situações de hipoglicemia.

No desempenho da sua função exócrina o pâncreas é responsável pela produção de enzimas digestivas, como amilase, lipase e proteases, que ajudam na digestão de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Essas enzimas são

libertadas no duodeno através dos ductos pancreáticos, onde ocorre a digestão final dos alimentos.

Contudo, podem ocorrer algumas alterações funcionais a nível pancreático que podem originar desequilíbrios metabólicos e digestivos. Essas alterações estão muitas vezes associadas ao surgimento de patologias, como por exemplo a diabetes ou problemas digestivos. Em casos mais graves podem ocorrer neoplasias pancreáticas ou mesmo tumores malignos de elevada gravidade (1).



**Figura 1.1.** Anatomia do pâncreas e estruturas adjacentes. Adaptado de (1).

## **1.2. Patologias Pancreáticas e a sua Incidência**

### **1.2.1. Adenocarcinoma Ductal Pancreático**

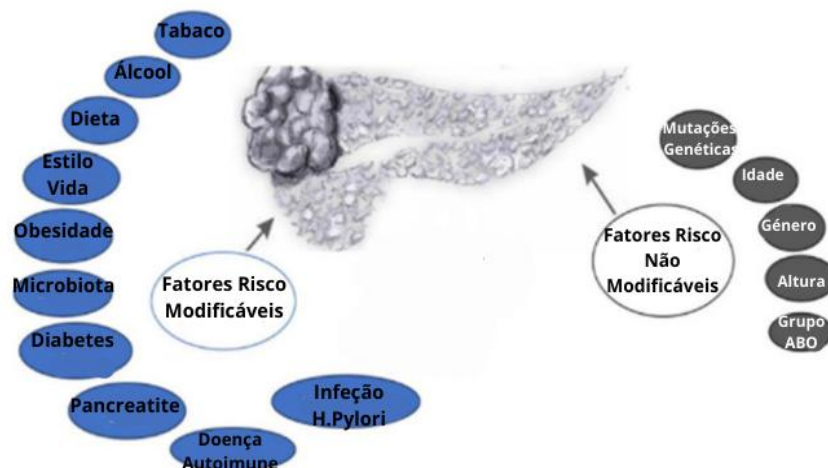
As neoplasias pancreáticas podem subdividir-se em neoplasias endócrinas e exócrinas. As neoplasias pancreáticas endócrinas ou neuroendócrinas (NENs) são consideradas doenças heterogêneas no que tange as suas características clínicas e patológicas, apresentando um progresso relativamente lento em comparação com as neoplasias exócrinas. As NENs podem interferir no bom desempenho da função pancreática, podendo causar uma Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) nos casos em que provoquem o bloqueio do ducto principal do pâncreas, impedindo deste modo a libertação das enzimas digestivas para o intestino delgado, o que condiciona a sua função exócrina (1).

As neoplasias pancreáticas exócrinas são tumores que têm origem nas células exócrinas do pâncreas que revestem os ductos pancreáticos, sendo que estas, tal como já referido, têm como função a produção de enzimas digestivas. A neoplasia pancreática exócrina com maior impacto é o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP). A sua natureza agressiva pode comprometer a pertinência dos tratamentos mais comuns, como cirurgias, quimioterapias, radioterapias e tratamentos paliativos, ou a eficácia das respostas aos mesmos (1).

O ADP é normalmente diagnosticado numa fase avançada, dificultando o tratamento e contribuindo para a elevada taxa de mortalidade associada ao cancro do pâncreas.

A identificação de tumores pancreáticos é feita através de diversas formas de diagnóstico. Entre as técnicas mais utilizadas estão a tomografia computadorizada (TC), que oferece imagens detalhadas do pâncreas e permite avaliar a extensão da doença, e a ressonância magnética (RM), utilizada para detetar inflamações e tumores. A endoscopia é outra ferramenta importante, combinando imagem e biópsia para a deteção precoce de lesões (2).

A Figura 1.2 ilustra os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do ADP, divididos em modificáveis e não modificáveis. Esta distinção permite compreender a complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais na etiologia desta neoplasia, reforçando a importância da prevenção e da intervenção sobre os fatores de risco passíveis de modificação (3).



**Figura 1.2.** Principais fatores de risco para o adenocarcinoma ductal pancreático. Adaptado de (3).

### 1.2.2. Pancreatite

A pancreatite é uma patologia pancreática devida a processos inflamatórios no pâncreas, podendo estes processos desencadear complicações graves. As pancreatites podem ser caracterizadas como Agudas ou Crônicas (3).

As pancreatites Agudas surgem devido a uma inflamação repentina do pâncreas, provocando uma ativação precoce das enzimas digestivas dentro do próprio órgão que leva a uma autodigestão do tecido pancreático (3).

O surgimento de pancreatites agudas está normalmente associado ao consumo excessivo de álcool e à formação de cálculos biliares. A sintomatologia recorrente desta patologia inclui dor abdominal intensa, náuseas e elevação de enzimas pancreáticas no sangue. Em casos graves, as pancreatites podem evoluir para necrose pancreática, infecções e falência multiorgânica (4).

A pancreatite crônica ocorre devido a uma inflamação persistente do pâncreas, provocando danos nas células do tecido pancreático. A reparação destes tecidos ocorre através de um processo de fibrose, em que há substituição

do tecido saudável por tecido cicatricial. A ocorrência de fibrose gera, ao longo do tempo, uma perda progressiva da função pancreática, o que pode conduzir ao desenvolvimento de insuficiência exócrina, com a consequente deficiência na absorção de nutrientes, e\ou endócrina e, eventualmente, o desenvolvimento da Diabetes Mellitus (3).

Ao longo da vida o pâncreas vai endurecendo, havendo dilatação progressiva dos ductos pancreáticos e eventualmente formação de calcificações neste órgão (3).

A pancreatite crônica tem como causa principal a ingestão de álcool. Contudo, fatores genéticos e obstrutivos poderão também ser cruciais no desenvolvimento desta patologia (3).

Para além das causas mais frequentes, como o consumo excessivo de álcool e litíase biliar, a literatura descreve diversos outros fatores que podem estar implicados no desenvolvimento da pancreatite aguda e crônica. Entre estes destacam-se os medicamentos, agentes infecciosos, fatores hereditários, alterações estruturais e metabólicas, toxinas, bem como condições clínicas especiais e morbilidade crônica. No quadro 1.1 encontram-se sintetizados estes fatores, permitindo evidenciar a complexidade etiológica da pancreatite e a importância de considerar múltiplas variáveis no diagnóstico e tratamento.

**Quadro 1.1.** Principais causas associadas a pancreatite, classificadas por categoria etiológica. Adaptado de (3,4)

<b>Causa</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Medicamentos</b>	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA's), asparaginase, azatioprina, 2',3'-didesoxinosina, furosemida, agonistas do receptor de GLP-1, 6-mercaptopurina, pentamidina, sulfonas (antifolatos), valproato
<b>Agentes infecciosos</b>	Vírus de Coxsackie B, citomegalovírus, caxumba, hepatite A, hepatite E
<b>Fatores hereditários</b>	Mutações génicas múltiplas, incluindo uma pequena percentagem de pacientes com fibrose cística
<b>Alterações estruturais</b>	Cálculos biliares, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), trauma, cancro pancreático ou cancro periampular, quisto no colédoco, estenose da ampola hepatopancreática, <i>pancreas divisum</i>
<b>Alterações metabólicas</b>	Hipertrigliceridemia, hipercalcemia (incluindo hiperparatireoidismo), uso de estrogénio associado a altos níveis de lípidos
<b>Toxinas</b>	Álcool, nicotina (tabagismo)
<b>Condições clínicas especiais; morbilidades crónicas</b>	Gestação, pós-transplante renal, isquemia secundária a hipotensão ou ateroembolismo, pancreatite tropical

### 1.2.3. Neoplasias Sólidas do Pâncreas

De entre as neoplasias pancreáticas, o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é o cancro pancreático mais agressivo e comum. Contudo, outras neoplasias podem afetar o pâncreas e desencadear lesões bastante agressivas.

A Neoplasia Sólida Pseudopapilífera (NSP), mais conhecida como Tumor de Frantz, é uma neoplasia bastante rara que afeta com maior predominância mulheres jovens, embora existam casos em homens em faixas etárias distintas.

Esta neoplasia, caracterizada como maligna, manifesta-se através de dor abdominal ou deteção de uma massa abdominal palpável, sendo que este tumor pancreático pode atingir um tamanho considerável. O tratamento mais comum para a NSP é a ressecção cirúrgica completa. Mesmo em casos de tumores de grandes dimensões, ou com metástases limitadas, a cirurgia tem conduzido a elevadas taxas de cura. A taxa de sobrevivência em 5 anos é superior a 95% e as recidivas são raras após ressecção completa (5).

Os tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas (TNEPs) representam menos de 2% dos tumores pancreáticos. Têm início nas células endócrinas do pâncreas, cuja função é a produção e secreção de hormonas essenciais para a regulação de processos metabólicos. Estes tumores podem ser classificados consoante a sua diferenciação histológica e comportamento clínico, como a secreção hormonal, o padrão de crescimento e o risco de desenvolvimento de metástases. São categorizados como tumores neuro-endócrinos funcionantes ou não funcionantes (6).

Os tumores neuroendócrinos funcionantes são: o Insulinoma, um TNEPs onde há ocorrência de episódios de hipoglicémia devido a excessiva segregação de hormonas por parte do órgão; o Gastrinoma, que se caracteriza pelo aumento da capacidade de produção de gastrina, o que pode levar ao surgimento de úlceras gástricas e/ou diarreia crónica; e o Glucagonoma, um TNEPs caracterizado pela produção elevada de glucagon e que pode desencadear quadros de diabetes e/ou trombose venosa (7).

#### **1.2.4. Neoplasia Cística Mucínosa**

A Neoplasia Cística Mucínosa (NCM) do pâncreas é um tumor cístico primário que ocorre predominantemente em mulheres. A localização mais comum destas Neoplasias é no corpo e na cauda do pâncreas, sendo raramente encontradas na cabeça da glândula. Estas neoplasias caracterizam-se pela presença de cistos multiloculados, cobertos por um epitélio mucinoso que é responsável pela produção de muco. Esse muco contribui para o crescimento progressivo dos cistos, podendo levar ao aumento do volume da lesão ao longo do tempo.

Embora inicialmente considerada uma neoplasia benigna, a NCM apresenta um risco significativo de progressão para Neoplasia Maligna. O principal fator associado à progressão para adenocarcinoma pancreático é o tamanho da lesão. Os nódulos murais, que correspondem a áreas sólidas no interior dos cistos, são considerados um dos principais marcadores de transformação maligna, justificando a necessidade de uma monitorização rigorosa e, frequentemente, de uma abordagem cirúrgica preventiva.

O diagnóstico da NCM baseia-se em exames de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. O tratamento da NCM depende de diversos fatores, incluindo o tamanho e a presença de sintomas. Em neoplasias pequenas, sem características preocupantes, pode ser adotada uma estratégia de vigilância com acompanhamento regular (8).

### **1.3. Métodos Gerais e Fármacos Utilizados na Terapêutica do Cancro do Pâncreas**

O tratamento de cancros do pâncreas é um grande desafio devido à agressividade e ao diagnóstico geralmente tardio da doença. As principais abordagens terapêuticas incluem a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia, as terapias alvo e, em alguns casos, a imunoterapia. A escolha do tratamento depende do estágio da doença, da condição clínica do paciente e das características específicas do tumor pancreático (9).

A cirurgia, geralmente considerada para casos em que o tumor é localizado e ressecável, representa a única possibilidade de cura. Nos casos em que o tumor se localiza na cabeça do pâncreas, a pancreatoduodenectomia, conhecida como procedimento de Whipple, é a técnica mais utilizada. Os tumores no corpo ou cauda do pâncreas podem ser tratados com pancreatectomia distal. No entanto, muitos pacientes não são elegíveis para cirurgia devido ao diagnóstico em estádios avançados, o que limita esta opção terapêutica. A natureza agressiva do cancro pancreático, com rápida proliferação celular, conduz à invasão de tecidos de órgãos próximos, como duodeno, estômago, ducto biliar e vasos sanguíneos, o que dificulta a remoção cirúrgica, tornando o tumor irresssecável (10). A Figura 1.3 apresenta esquematicamente as opções de tratamento para o carcinoma pancreático, de acordo com o estágio da doença e o estado funcional do doente (ECOG). Nos tumores ressecáveis, considera-se terapêutica neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica e tratamento adjuvante.

Nos casos de limite ressecável ou localmente avançado, utiliza-se quimio(radio)terapia neoadjuvante com o objetivo de conversão para ressecável se tal não for possível, aplicam-se terapias locais ou sistémicas. Na doença metastizada a escolha terapêutica baseia-se no estado funcional (ECOG) e pode incluir quimioterapia de primeira e segunda linha, terapias alvo em doentes com mutações específicas ou cuidados paliativos.

A quimioterapia é uma opção fundamental para o tratamento de cancros do pâncreas, sendo utilizada com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e retardar

a progressão da doença e tratar as metástases. Para tumores inoperáveis ou em fase avançada, a quimioterapia é amplamente utilizada, isolada ou associada com radioterapia, sendo usados regimes que envolvem a combinação de vários fármacos, nomeadamente a combinação terapêutica conhecida por FOLFIRINOX, que inclui ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecano e oxaliplatina. A combinação de Gemcitabina + Paclitaxel é também frequentemente utilizada, quando o FOLFIRINOX não é adequado. Avanços científicos recentes conduziram ao desenvolvimento de fármacos direcionados a alvos específicos, que oferecem opções terapêuticas mais seletivas, como por exemplo o uso de inibidores da Poli ADP-Ribose polimerase (iPARP), em pacientes com mutações genéticas como Breast Cancer Gene 1 ou 2, ou seja, o Gene de neoplasias a nível da mama (BRCA) (11,12).

Apesar de existirem opções quimioterapêuticas, a seleção para resistências neste tipo de neoplasia conduz a perda de eficácia, sendo o estudo dos mecanismos de resistência das células cancerígenas essencial para o desenvolvimento de novos tratamentos, por otimização de moléculas existentes ou desenvolvimento de novas moléculas, com diversos modos de ação, e alvos. No entanto, a quimioterapia apresenta efeitos adversos significativos, como náuseas, fadiga e neuropatia periférica, particularmente em regimes mais agressivos. No caso de insuficiência pancreática exócrina, associada muitas vezes a pancreatite crónica, a terapia enzimática de substituição é indicada para melhorar a digestão (10,11).

A radioterapia, isolada ou combinada com a quimioterapia, pode ser utilizada em casos localmente avançados e não ressecáveis, visando a redução do tumor e o alívio de sintomas, como a dor. As técnicas incluem a radioterapia externa e, mais recentemente, a radioterapia estereotáctica, que permite a aplicação de doses mais elevadas diretamente no tumor, minimizando o dano aos tecidos circundantes. No entanto, a localização do pâncreas, próxima de órgãos vitais, dificulta a aplicação de doses altas de radiação (13).

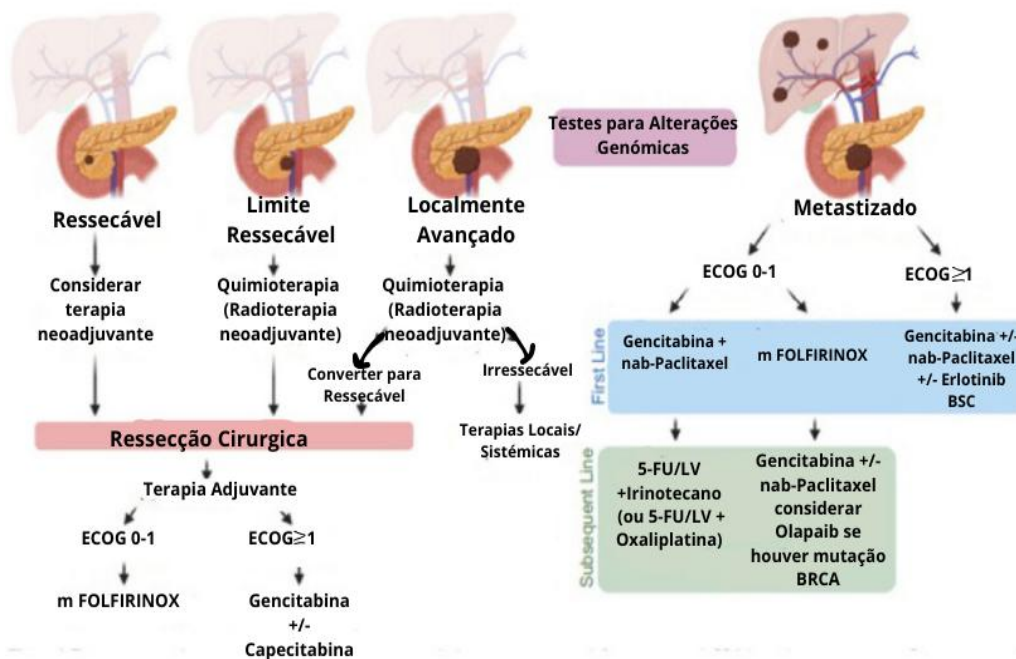
As terapias alvo atuam em proteínas ou genes específicos mutados, nas células tumorais. Têm sido desenvolvidas para reduzir o crescimento do tumor, preservando as células normais. Entre os fármacos direcionados destaca-se o Erlotinib, que inibe a tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), utilizado em combinação com gemcitabina. O Olaparib, um

inibidores da poli(ADP-ribose) polimerase (iPARP), é indicado para pacientes com mutações BRCA1 ou BRCA2 em estádios avançados, oferecendo uma alternativa para doentes que respondem inicialmente à quimioterapia (14,15).

A Imunoterapia, embora em fase de estudo, surge como uma opção emergente, visando estimular o sistema imunitário para atacar as células tumorais. Os inibidores de pontos de verificação imunológicos, como o Pembrolizumab, são explorados em tumores pancreáticos que apresentam elevada carga mutacional. Embora o cancro do pâncreas revele uma resposta limitada a estas terapias, devido a especificidades do seu microambiente tumoral, a imunoterapia permanece uma área de intensa investigação (16).

As estratégias terapêuticas disponíveis, frequentemente combinadas, procuram maximizar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos adversos. Todavia, o cancro do pâncreas continua a representar um desafio clínico. Com os avanços da medicina de precisão, espera-se que seja possível direcionar tratamentos de forma mais individualizada, baseando-se nas mutações e características genéticas específicas de cada tumor (13).

Na Figura 1.3 estão representadas as principais estratégias terapêuticas no adenocarcinoma pancreático, de acordo com o estágio da doença e o estado funcional do doente (ECOG). O esquema destaca o uso de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, os regimes mais utilizados (mFOLFIRINOX, gemcitabina e nab-paclitaxel) e a importância dos testes genómicos na identificação de mutações, como BRCA, que permitem integrar terapias alvo, como os inibidores da PARP (12).



**Figura 1.3.** Fluxograma de decisão terapêutica no carcinoma do pâncreas. Adaptado de (12). ECOG 0-1: Eastern Cooperative Oncology Group.

#### 1.4. Incidência, Prevalência e Taxa de Mortalidade do Adenocarcinoma Ductal Pancreático

O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) mantém-se como uma das neoplasias mais letais a nível mundial, caracterizando-se por uma incidência e mortalidade praticamente sobreponíveis, o que reflete a agressividade intrínseca da doença e a ausência de métodos eficazes de deteção precoce. De acordo com os dados publicados, em 2020 foram diagnosticados 495.773 novos casos de cancro pancreático em todo o mundo, com uma taxa padronizada por idade (ASR) de 4,9 casos por 100.000 habitantes, tendo-se registado aproximadamente 466.003 mortes no mesmo ano, correspondendo a uma ASR de 4,5 por 100.000 (17). Estes números mostram que, à escala global, quase todos os indivíduos diagnosticados acabam por sucumbir à doença, o que reflete a sua elevada letalidade. Nos últimos 30 anos observou-se um aumento gradual da incidência e mortalidade por adenocarcinoma ductal pancreático. Este fenómeno é explicado por fatores como o envelhecimento populacional, a persistência de hábitos nocivos, como o tabagismo, a prevalência crescente de morbilidades como obesidade e diabetes e alterações nos padrões alimentares (18).

Na Europa, o peso do adenocarcinoma ductal pancreático é particularmente marcante. Em 2020 foram registados 140.116 novos casos e 132.134 mortes, com taxas ASR de 7,8 e 7,2 por 100.000, respetivamente (17).

Estes valores, superiores à média global, refletem não só a elevada proporção de população idosa no continente, mas também uma maior capacidade diagnóstica, que permite identificar mais casos, inclusive em fases mais precoces. Contudo, esta vantagem diagnóstica não se traduz em melhores resultados clínicos, uma vez que a taxa de sobrevivência a cinco anos permanece inferior a 10% na maioria dos países europeus. As projeções para as próximas décadas são pouco animadoras, com estimativas de que entre 2018 e 2040 o número anual de novos casos de adenocarcinoma ductal pancreático na Europa aumente cerca de 29,3%, enquanto as mortes poderão subir 31,6%, maioritariamente devido ao envelhecimento demográfico e à manutenção de fatores de risco prevalentes (18).

Em Portugal, o cenário acompanha a tendência europeia. De acordo com os dados mais recentes, o adenocarcinoma ductal pancreático representou, em 2018, cerca de 2,9% de todos os novos casos de cancro e 5,6% das mortes oncológicas, apresentando taxas ASR de incidência de 11,5 por 100.000 nos homens e 6,1 por 100.000 nas mulheres; as taxas de mortalidade foram muito próximas, com 11,2 e 6,0 por 100.000, respetivamente (19).

Em 2022, o número de mortes atribuídas ao ADP atingiu 2.086, tornando-o já a quinta principal causa de morte por cancro no país, com projeções que apontam para que possa ascender ao segundo lugar até 2035, caso não sejam alcançados avanços relevantes em diagnóstico precoce e tratamento (14).

Em síntese, a epidemiologia do ADP evidencia um padrão consistente de elevada incidência, mortalidade quase equivalente e baixa sobrevivência, reforçando a urgência em desenvolver estratégias eficazes de deteção precoce, terapias inovadoras e políticas de prevenção robustas. A conjugação de dados globais, europeus e nacionais demonstra que, apesar de diferenças geográficas, o desafio imposto por esta neoplasia é universal e crescente.

## 2. Aspetos Químicos e Farmacológicos dos Fármacos Utilizados

O tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático continua a ser um grande desafio devido ao facto de apresentar uma agressividade bastante acentuada e uma enorme resistência aos agentes quimioterapêuticos (1). Os fármacos utilizados nesta patologia apresentam mecanismos de ação distintos, mas convergem na inibição da proliferação celular e indução da apoptose nas células tumorais. A escolha do regime terapêutico baseia-se não apenas na eficácia clínica, mas também em fatores como as propriedades químicas, o metabolismo e a capacidade de ultrapassar mecanismos de resistência tumoral.

A gemcitabina, um análogo da desoxicitidina, é amplamente utilizada, em monoterapia ou em combinação com outros agentes, como a nab-paclitaxel e a oxaliplatina. A sua estrutura química permite a bioativação e posterior incorporação na cadeia de DNA em construção, levando à interrupção prematura da síntese. Também inibe enzimas envolvidas na replicação celular. Outros agentes anticancerígenos, como o 5-fluorouracilo, também atuam como anti-metabolitos, interferindo na síntese de nucleótidos essenciais para a divisão celular e atuando como terminadores na polimerização. O irinotecano, um inibidor da topoisomerase I, e os compostos à base de platina, como a oxaliplatina, que promovem processos de reticulação intra- ou intercadeia, provocam danos irreversíveis na estrutura e função do DNA tumoral, inibindo os processos de replicação e transcrição.

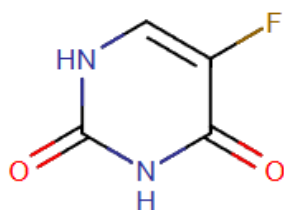
Além das terapias clássicas, novos fármacos dirigidos a alvos específicos, como inibidores de algumas cinases tirosínicas, e imunoterapias, têm sido investigados para melhorar os desfechos clínicos. A compreensão dos aspetos químicos e farmacológicos das moléculas é essencial para otimizar as estratégias terapêuticas e minimizar os efeitos adversos, garantindo maior eficácia no combate ao carcinoma pancreático (20). Estudos da relação estrutura-atividade (SAR) e estrutura-toxicidade (STR) são cruciais para o desenvolvimento e otimização destes agentes, permitindo melhorar a seletividade para células tumorais e a eficácia terapêutica, controlando a

toxicidade para células não tumorais. Alterações estruturais influenciam diretamente parâmetros como a biodisponibilidade, a seletividade molecular e o perfil ADMET (absorção, distribuição, metabolização, excreção, toxicidade), sendo essenciais para o design racional de fármacos mais eficazes.

Paralelamente às moléculas classicamente usadas em terapêutica anticancerígena, novas abordagens, como inibidores de cinases tirosínicas e imunoterapia, estão a ser investigadas para melhorar os resultados clínicos no combate ao cancro do pâncreas (21).

As moléculas usadas são seguidamente apresentadas, enfatizando as suas propriedades e fragilidades.

## 2.1. 5-Fluorouracilo



**Figura 2.1.** Representação da estrutura química do anticancerígeno 5-Fluorouracilo (5-FU). Adaptado de (21).

O 5-fluorouracilo (5-FU), representado na figura 2.1, é um anti-metabolito amplamente utilizado na terapêutica de neoplasias malignas sólidas, incluindo os adenocarcinomas pancreáticos (21). Estruturalmente, é um análogo do uracilo com um substituinte flúor na posição C-5 do anel pirimidínico. Esta substituição é bastante importante para a sua atividade citotóxica, pois confere ao composto a capacidade de mimetizar os nucleótidos endógenos ao mesmo tempo que interfere negativamente com processos essenciais de replicação e transcrição (22,23). A estrutura modificada permite ao 5-FU evadir os mecanismos regulatórios normais, sendo incorporado de forma errada em macromoléculas celulares, conduzindo à disfunção e morte celular (23).

O 5-FU é um pró-fármaco, exigindo ativação intracelular, através de fosforilação, para exercer a sua ação citotóxica. O processo que conduz à atividade farmacológica envolve a sua conversão em diferentes metabolitos ativos:

- 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Monofosfato (FdUMP), que inibe de forma irreversível a timidilato sintetase (TS), enzima essencial para a síntese de timidilato (dTMP) a partir do desoxiuridilato (dUMP). Esta inibição esgota os precursores necessários à síntese de DNA, levando a falência replicativa.
- 5-Fluorouridina Trifosfato (FUTP), que é incorporado no RNA, causando alterações na maturação e funcionalidade do RNA mensageiro e ribossomal e assim comprometendo a síntese proteica.
- 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Trifosfato (FdUTP), que pode ser incorporado de forma errada na cadeia de DNA em crescimento, causando instabilidade genómica, ruturas de cadeia e morte celular por mecanismos de dano irreparável (24,25).

Estas ações conjugadas tornam o 5-FU particularmente eficaz em células de elevada taxa proliferativa, como o são as células tumorais pancreáticas. Contudo, esta eficácia derivada de múltiplos modos de ação, embora associada a uma seletividade relativa que resulta de maior internalização dos metabolitos em tecidos cancerígenos de elevada taxa proliferativa, é também responsável por grande parte da sua toxicidade, afetando tecidos saudáveis com renovação celular rápida, como a medula óssea e o epitélio gastrointestinal (26).

Do ponto de vista farmacocinético o 5-FU possui uma biodisponibilidade oral bastante variável e limitada, além da sua extensa metabolização hepática de primeira passagem. A administração intravenosa é geralmente preferida, assegurando perfis plasmáticos mais previsíveis (27,28). Ainda assim, a semivida do fármaco é curta (inferior a 20 minutos), o que exige estratégias de perfusão contínua ou administração repetida para maximizar a eficácia terapêutica. A distribuição é rápida e abrange os tecidos extracelulares, com penetração limitada no sistema nervoso central (29,30).

A metabolização ocorre predominantemente no fígado, catalisada pela enzima di-hidropirimidina desidrogenase (DPD). A variabilidade interindividual na atividade desta enzima tem consequências clínicas significativas. Indivíduos com deficiência parcial ou total de DPD não conseguem metabolizar o fármaco de forma eficaz, resultando em toxicidade grave. Assim, recomenda-se a genotipagem pré-tratamento como prática clínica padrão (31).

O principal metabolito inativo resultante é o ácido fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), excretado pela via renal (32).

A farmacodinâmica do 5-FU reflete a sua capacidade de inibição do ciclo celular, com bloqueio preferencial na fase S, levando à apoptose celular. Este efeito citotóxico está na base da sua utilização combinada com outros fármacos, como o ácido folínico, que estabiliza o complexo 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Monofosfato – Timidilato Sintetase (FdUMP–TS), potenciando o efeito antitumoral (32).

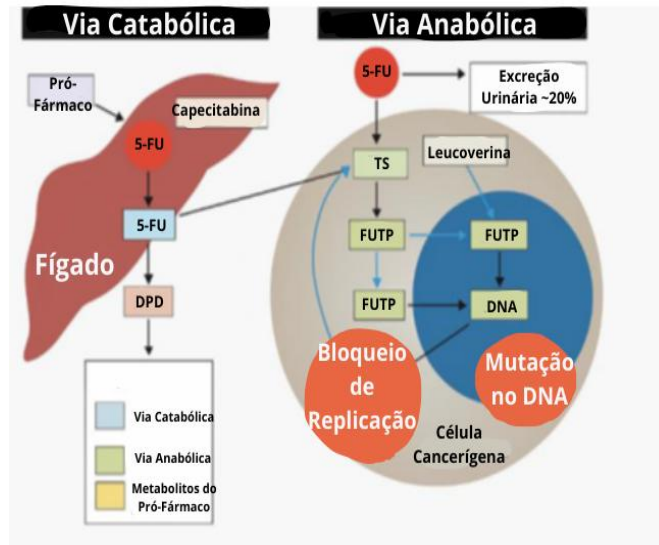
A nível toxicológico, os efeitos adversos mais frequentes incluem mielossupressão, mucosite, diarreia e síndrome mão-pé. Reações dermatológicas, neurológicas e cardiovasculares também podem ocorrer, particularmente em regimes de dose elevada ou em pacientes com metabolismo deficiente. Estas toxicidades limitam a janela terapêutica e exigem vigilância clínica apertada (33).

Em termos de estrutura-atividade (SAR), os estudos demonstraram que a introdução do átomo de flúor em C-5 é essencial para a inibição irreversível da Timidilato Sintetase (TS), sem comprometer o reconhecimento pelas enzimas que ativam o pró-fármaco. Têm sido estudados derivados fluorados alternativos, com o objetivo de melhorar a estabilidade e seletividade e de reduzir a toxicidade. A capecitabina, um pró-fármaco com biodisponibilidade oral, representa um exemplo bem-sucedido dessa abordagem, sendo ativada preferencialmente em tecidos tumorais por meio da timidina fosforilase, uma enzima que é mais expressa em tumores sólidos, incluindo os pancreáticos (34).

Apesar do seu amplo uso, e eficácia comprovada, o 5-FU apresenta limitações consideráveis. A seleção para resistências ao tratamento, frequentemente associada à sobre-expressão da timidilato sintase ou a alterações nos mecanismos de ativação metabólica, constitui um obstáculo terapêutico relevante (24). Acresce que a variabilidade inter-individual na metabolização exige estratégias de personalização da dose, o que ainda não é universalmente implementado (35).

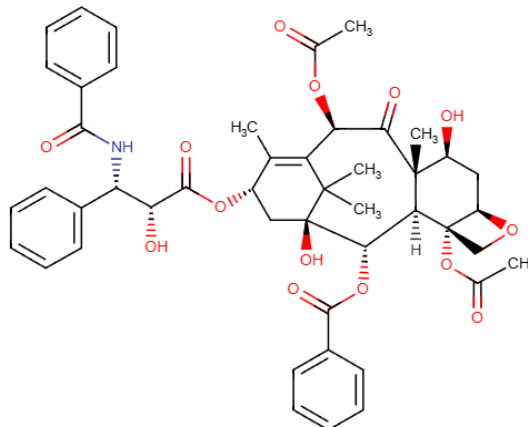
Neste contexto, a investigação atual tem-se centrado no desenvolvimento de análogos fluorados com perfis farmacocinéticos mais favoráveis e menor toxicidade. Decorrem ensaios clínicos para explorar também combinações do 5-FU com inibidores de *checkpoint* imunitário, com o objetivo de potenciar sinergias terapêuticas. A identificação de biomarcadores de resposta e toxicidade poderá ser determinante para o uso mais racional e seguro deste fármaco (36,37).

A Figura 2.2 ilustra as principais vias metabólicas do 5-FU, evidenciando o equilíbrio entre a sua ativação e inativação. Após administração direta ou formação a partir do profármaco capecitabina, o 5-FU pode ser catabolizado pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), conduzindo à sua inativação, ou seguir a via anabólica, originando metabolitos ativos que interferem com a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). A associação com Ácido Fólnico potencia a inibição da timidilato sintetase, intensificando o bloqueio da replicação celular nas células tumorais.



**Figura 2.2.** Vias metabólicas do 5-fluorouracilo (5-FU). Adaptado de (24). 5-FU: 5 Fluoracilo; TS: Timidilato Sintetase; FUTP: 5-Fluorouridina Trifosfato; DPD: dihidropirimidina desidrogenase.

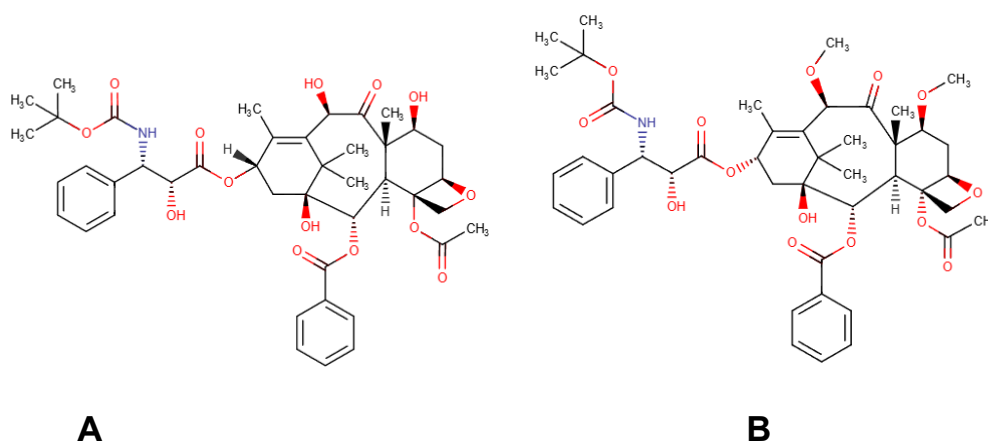
## 2.2. Paclitaxel



**Figura 2.3.** Representação da estrutura química do paclitaxel. Adaptado de (38).

O paclitaxel, representado na figura 2.3, é um diterpeno citotóxico pertencente à classe dos taxanos (38). A sua estrutura química é composta por um núcleo taxano tricíclico rigidamente estruturado, ligado a uma cadeia lateral éster o carbono 13 (C13), essencial para a atividade antineoplásica. Estudos de relação estrutura-atividade (SAR) têm demonstrado que a presença de um substituinte benzamiloifenil isoserina em C13 é crítica para a ligação eficaz à  $\beta$ -

tubulina, sendo instrumental para a atividade antimitótica do fármaco. Modificações nesta região podem resultar numa perda significativa de eficácia. Adicionalmente, os estudos SAR indicam que o grupo oxetano entre o carbono 4 (C4) e o carbono 5 (C5) e o grupo acetato no carbono 10 (C10) contribuem para a estabilidade conformacional e para a afinidade com o sítio de ligação nos microtúbulos. Foram explorados ajustes estruturais, como a substituição do grupo hidroxilo no carbono 7 (C7) ou modificações no carbono 2' (C2'), para melhorar propriedades farmacocinéticas, superar resistências e reduzir toxicidade, de que resultaram análogos com perfil clínico otimizado, como o docetaxel e o cabazitaxel, representados na figura 2.4 (39–41).



**Figura 2.4.** Estruturas químicas dos taxanos docetaxel e cabazitaxel, representados por A e B, respectivamente. Adaptado de (40,41).

O mecanismo de ação do paclitaxel baseia-se na sua capacidade de promover a polimerização da tubulina e estabilizar os microtúbulos, impedindo a sua despolimerização (42). Esta estabilização excessiva interfere com a dinâmica normal dos microtúbulos, fundamental para a reorganização do fuso mitótico durante a mitose. Como consequência, verifica-se a paragem do ciclo celular na fase G2/M e subsequente indução de apoptose (43). Estudos revelaram que o paclitaxel ativa a via apoptótica intrínseca, mediada pela ativação das caspases-9 e -3, clivagem da poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) e fosforilação da proteína antiapoptótica linfoma de células B tipo 2 (Bcl-2), o que leva à sua inativação (43). Alguns estudos também associam o paclitaxel à indução de morte celular por catástrofe mitótica e autofagia, contribuindo para a sua ação antitumoral (42).

Em termos farmacológicos, o paclitaxel apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, o que constitui um desafio na sua formulação e administração clínica. A biodisponibilidade oral do paclitaxel é inferior a 10%, devido à combinação do efluxo ativo pela glicoproteína-P (P-gp), ao nível intestinal, com o extenso metabolismo hepático de primeira passagem (44). A formulação convencional para administração intravenosa (Taxol®) utiliza Cremophor EL como veículo, o qual, embora necessário para solubilizar o fármaco, está associado a reações de hipersensibilidade e alterações na farmacocinética, incluindo a não linearidade na depuração. Como alternativa foram desenvolvidas formulações livres de Cremophor, como por exemplo uma formulação de paclitaxel e albumina (nab-paclitaxel), que apresentam melhor tolerabilidade e penetração tumoral, além de um perfil farmacocinético mais previsível (45).

Após administração intravenosa o paclitaxel distribui-se extensamente nos tecidos, apresentando um volume de distribuição elevado (aproximadamente 60 L/m<sup>2</sup>) e forte ligação às proteínas plasmáticas (89–98%). A penetração no sistema nervoso central é limitada, em virtude da barreira hematoencefálica e do efluxo mediado por transportadores, como a P-gp (46). O metabolismo ocorre principalmente no fígado, catalisado pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, originando metabolitos inativos, como o 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel e o 3 $\beta$ -hidroxipaclitaxel (47). Este perfil metabólico torna o fármaco suscetível a interações medicamentosas e a variações farmacogenéticas, as quais podem influenciar a eficácia e a toxicidade. A excreção do paclitaxel é predominantemente biliar, com cerca de 70% da dose eliminada nas fezes, e menos de 10% excretado inalterado, na urina. A sua meia-vida terminal varia entre 8 a 12 horas, dependendo da formulação e da duração da infusão (44,48).

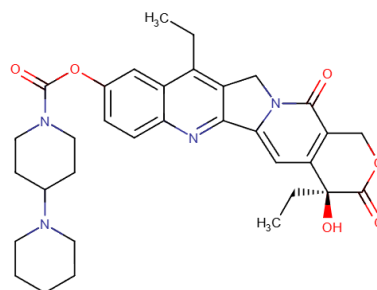
Na vertente farmacodinâmica, a eficácia do paclitaxel está mais relacionada com o tempo de exposição celular a concentrações citotóxicas mínimas do que com picos de concentração plasmática. Assim, infusões prolongadas demonstram maior eficácia clínica, em comparação com administrações rápidas, apesar do aumento do risco de toxicidade acumulada (49). A farmacodinâmica do paclitaxel é também modulada pela variabilidade interindividual na expressão e atividade das enzimas hepáticas CYP2C8 e

CYP3A4, envolvidas no seu metabolismo, bem como da glicoproteína P (P-gp), que regula o seu efluxo celular (50,51). Estas variabilidades podem influenciar tanto a eficácia como a toxicidade do tratamento, exigindo um acompanhamento rigoroso e, em alguns casos, ajustes na posologia. Entre os principais efeitos adversos do paclitaxel destaca-se a neuropatia periférica sensorial, neutropenia, alopecia, mialgias e toxicidade hepática, frequentemente dependentes da dose e duração do tratamento. O paclitaxel está sujeito a diversas interações medicamentosas clinicamente relevantes. Inibidores do CYP3A4 (como cetoconazol, eritromicina e verapamil) aumentam a exposição ao paclitaxel e potenciam a sua toxicidade, enquanto indutores do mesmo sistema (como rifampicina, fenitoína e carbamazepina) reduzem a concentração plasmática e, conseqüentemente, comprometem a eficácia antineoplásica (52).

De igual modo, substâncias que afetam a atividade da P-gp, como a erva de São João (hipericão), podem alterar a farmacocinética do paclitaxel (50). Quando utilizado em esquemas combinados, destaca-se a interação com a cisplatina, que reduz a depuração do paclitaxel e aumenta a incidência de mielossupressão. Além disso, a coadministração com antraciclinas, como a doxorubicina, pode aumentar a cardiotoxicidade, sendo recomendada a administração sequencial, com um intervalo mínimo de 24 horas (53).

Apesar destas limitações, o paclitaxel continua a ser um agente crucial no tratamento de diversas neoplasias sólidas, incluindo o adenocarcinoma ductal pancreático, e os cancros da mama, ovários e pulmão. O seu mecanismo de ação distinto, aliado à possibilidade de ser combinado com outros agentes citotóxicos (como a gemcitabina ou complexos de platina), contribui para a eficácia terapêutica dos regimes que integra. No entanto, desafios como a seleção para resistências materializada na sobre-expressão de P-gp, as reações de hipersensibilidade induzidas por Cremophor e a variabilidade farmacocinética, limitam o seu espectro de utilização (49). O desenvolvimento de formulações inovadoras, como o nab-paclitaxel, representa um avanço importante, permitindo a otimização do índice terapêutico pela minimização dos efeitos adversos (39).

### 2.3. Irinotecano



**Figura 2.5.** Representação da estrutura química do irinotecano. Adaptado de (54).

O irinotecano, representado na Figura 2.5, é um fármaco antineoplásico semissintético pertencente à classe das camptotecinas, amplamente utilizado no tratamento de neoplasias sólidas, como o cancro colorretal e pancreático (54). Estruturalmente, o irinotecano deriva da camptotecina, um alcaloide extraído da planta *Camptotheca acuminata*, e apresenta uma estrutura pentacíclica característica, composta pelos anéis A-E. A presença do anel lactona (anel E) é essencial para a atividade biológica, dado que a forma lactona é responsável pela inibição da topoisomerase I, enquanto a forma carboxilato, resultante da hidrólise do anel lactona a pH fisiológico, é inativa. O irinotecano distingue-se da camptotecina por apresentar um grupo carbamato no carbono 10 (10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi), o qual confere ao composto maior solubilidade em água e o torna um pró-fármaco mais estável e adequado para administração intravenosa (55).

O mecanismo de ação do irinotecano baseia-se na inibição da enzima topoisomerase I, essencial para o desenrolamento do DNA durante os processos de replicação e transcrição celular (56,57). Após administração, sofre biotransformação principalmente no fígado, mediada pelas carboxilesterases 1 e 2 (CES1 e CES2), que clivam o grupo carbamato e originam o metabolito ativo SN-38. Este metabolito apresenta uma potência antitumoral significativamente

superior à do composto original, sendo responsável pela inibição da topoisomerase I, enzima essencial na replicação e transcrição do DNA. A estabilização do complexo topoisomerase I-DNA promovida pelo SN-38 impede o religamento das cadeias de DNA, culminando na acumulação de quebras duplas e consequente morte celular apoptótica. Posteriormente, o SN-38 é inativado no fígado por glucuronidação, catalisada principalmente pela enzima uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1), originando o conjugado SN-38G, que é eliminado por via biliar (56,57).

A enzima topoisomerase I atua promovendo quebras transitórias em fitas simples de DNA, aliviando a tensão acumulada durante o desenrolamento da hélice. O SN-38 estabiliza o complexo DNA-topoisomerase I, impedindo a religação das fitas e levando à acumulação de quebras de fita simples. Estas lesões podem ser convertidas em quebras de fita dupla quando da colisão com a forquilha de replicação, durante a fase S do ciclo celular, ativando vias de resposta ao dano no DNA e conduzindo à apoptose celular através da cascata das caspases (57).

O metabolismo do SN-38 ocorre predominantemente no fígado, sendo inativado pela enzima uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) e formando o conjugado SN-38G, que é menos tóxico e mais solúvel em meio aquoso. Polimorfismos genéticos na uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1), como os existentes em portadores da síndrome de Gilbert, podem reduzir a capacidade de conjugação, resultando na acumulação de SN-38 e num risco acrescido de efeitos adversos, como neutropenia grave e diarreia intensa (56,57).

Farmacocineticamente, o irinotecano apresenta uma elevada biodisponibilidade intravenosa e um grande volume de distribuição (cerca de 400 L/m<sup>2</sup>), indicando ampla penetração tecidual. A conversão para SN-38 é mediada principalmente pela isoenzima carboxilesterase 2 (CES2), com uma taxa de conversão relativamente baixa (2–5%) (48,49). No plasma, tanto o irinotecano como o SN-38 coexistem em equilíbrio entre as formas lactona (ativa) e carboxilato (inativa), sendo a forma lactona responsável pela atividade antitumoral (58,59).

Além da via de ativação dependente das carboxilesterases, o irinotecano é também metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450, nomeadamente CYP3A4 e CYP3A5, originando os metabolitos inativos APC (7-etil-10-[4-N-(5-aminopentanoil)-1-piperidino] carbóxi-camptotecina) e NPC (7-etil-10-[4-amino-1-piperidino] carbóxi-camptotecina). O metabolito APC é considerado totalmente inativo e eliminado sem relevância terapêutica, enquanto o NPC, embora também não apresente atividade anti tumoral direta, possui um papel clínico importante, uma vez que pode ser subsequentemente convertido em SN-38 pela ação das carboxilesterases. Esta interligação metabólica entre as diferentes vias contribui para a variabilidade interindividual na eficácia do irinotecano, uma vez que a expressão e atividade das enzimas do citocromo P450 variam significativamente entre indivíduos, podendo influenciar tanto a quantidade de SN-38 formado como o perfil de toxicidade associado ao tratamento (58,60).

A eliminação ocorre maioritariamente por via biliar, com cerca de 66% do fármaco excretado nas fezes. A depuração situa-se entre 12 e 21 L/h/m<sup>2</sup>, com uma meia-vida de eliminação entre 5 e 18 horas para o irinotecano, e entre 6 e 32 horas para o SN-38, sendo que estes valores estão sujeitos a elevada variabilidade interindividual (58,61).

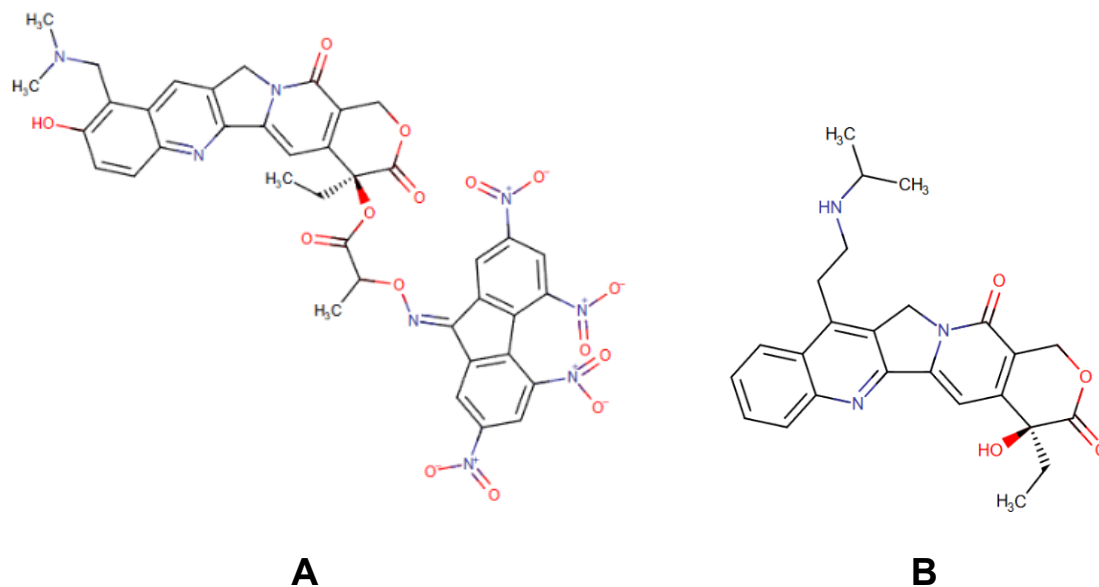
Farmacodinamicamente, o irinotecano apresenta uma ação dependente do tempo de exposição, sendo a eficácia do SN-38 mais pronunciada com exposições prolongadas a concentrações moderadas do metabolito, em detrimento de picos de concentração elevados, por períodos curtos. Esta característica é relevante na escolha do esquema terapêutico, podendo justificar regimes de perfusão prolongada (59). A variabilidade interindividual no metabolismo e transporte do SN-38 afeta diretamente a resposta clínica. Por exemplo, polimorfismos em genes como o UGT1A1 e nos transportadores ABC, nomeadamente a P-glicoproteína (ABCB1), influenciam significativamente a farmacodinâmica, afetando tanto a eficácia como a toxicidade (62).

As interações medicamentosas com o irinotecano são significativas e frequentemente são clinicamente relevantes. Fármacos que inibem o CYP3A4, como o cetoconazol, aumentam os níveis plasmáticos de SN-38, potenciando a

toxicidade (58,59). Por outro lado, indutores do CYP3A4, como a rifampicina ou anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina), aceleram a metabolização e eliminam o SN-38 mais rapidamente, reduzindo a eficácia do tratamento (58,61).

A administração concomitante com paclitaxel pode aumentar os níveis de SN-38 por inibição competitiva de transportadores. Já a combinação com carboplatina pode reduzir a sua exposição, comprometendo o efeito terapêutico (59).

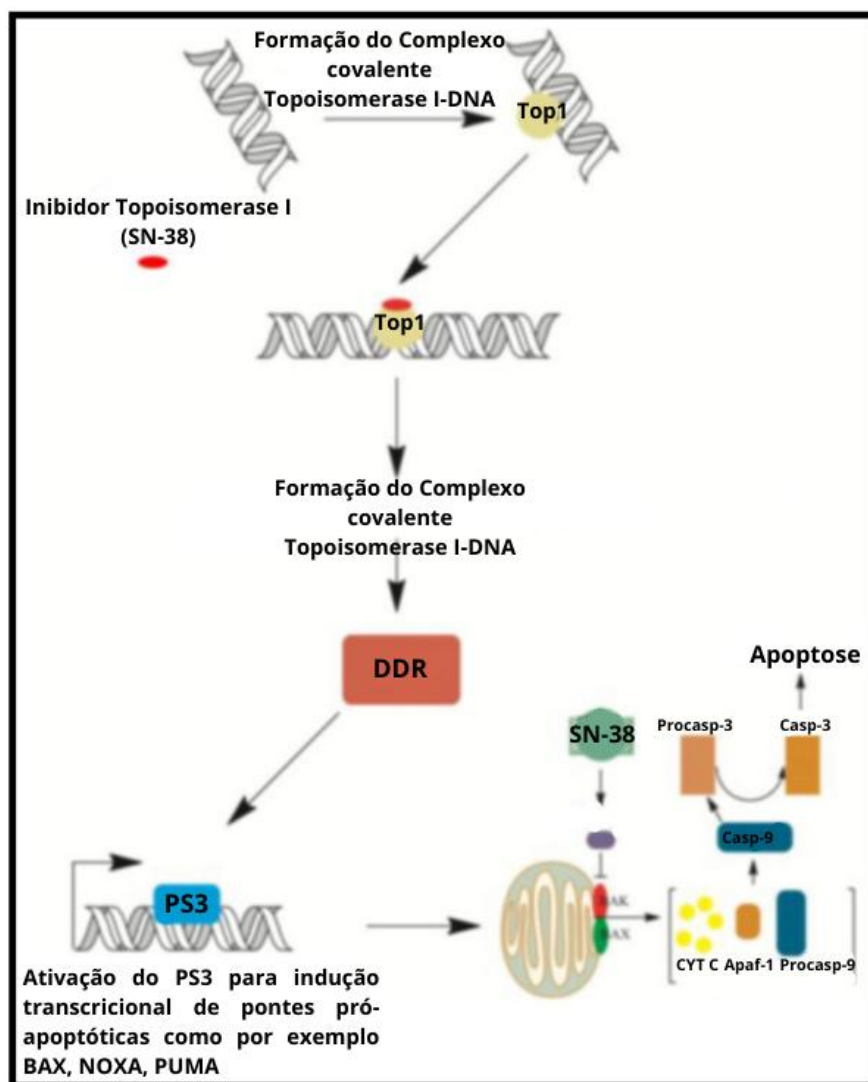
Em termos de relação estrutura-atividade (SAR), estudos demonstraram que a integridade do anel lactona é crítica para a atividade anti tumoral. Diversidade estrutural no carbono 10 (C10), como a presença do substituinte piperidinílico presente no irinotecano, melhoram a solubilidade e estabilidade em meio aquoso, facilitando a formulação intravenosa. A introdução de grupos etilo e hidroxilo, no carbono 7 (C7) e no carbono 10 (C10), como no SN-38, potenciou a atividade inibitória sobre a topoisomerase I. Estas modificações estruturais têm sido alvo de otimizações em compostos de segunda geração, como o lipotecano e o belotecano, representados respetivamente na figura 2.6, com o objetivo de melhorar a seletividade, estabilidade e eficácia terapêutica. (48)(63,64)



**Figura 2.6.** Estruturas químicas dos inibidores da topoisomerase I lipotecano e belotecano, representadas pelas letras A e B, respectivamente. Adaptado de (63,64).

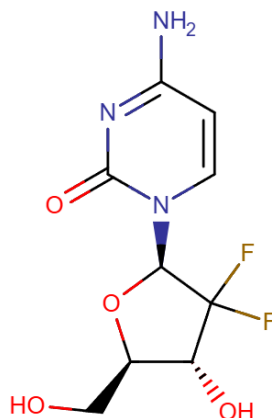
A Figura 2.7 representa o mecanismo de ação do metabolito ativo SN-38, derivado do irinotecano, que atua como inibidor da topoisomerase I. O SN-38 estabiliza o complexo covalente formado entre a topoisomerase I e o DNA, impedindo o religamento das cadeias e originando ruturas no DNA que desencadeiam a resposta ao dano do DNA (DDR). Esta resposta leva à ativação do gene supressor tumoral p53 (PS3), promovendo a expressão de proteínas pró-apoptóticas levando à libertação do citocromo c e na ativação da cascata de caspases que conduz à apoptose celular (57).

Em suma, o irinotecano representa um exemplo paradigmático de pró-fármaco racionalmente desenhado com base na estrutura da camptotecina. A sua eficácia clínica depende da sua conversão eficiente em SN-38 e da manutenção da forma lactona ativa, mas também da capacidade individual de metabolização e eliminação, o que justifica a crescente adoção de abordagens farmacogenómicas na prática clínica. A compreensão das propriedades químicas, das vias de metabolização e das interações medicamentosas permite uma utilização mais segura e eficaz deste fármaco, maximizando os seus benefícios terapêuticos e minimizando os riscos de toxicidade.



**Figura 2.7.** Mecanismo de ação dos inibidores da topoisomerase I, exemplificado pelo irinotecano (SN-38). Adaptado de (57). TOP I: Topoisomerase 1; SN-38: Metabolito ativo do irinotecano; DDR: Resposta ao dano do DNA; PS3: Gene supressor tumoral p53; Casp-3: Caspase-3.

## 2.4. Gencitabina



**Figura 2.8.** Representação da estrutura química da gencitabina. Adaptado de (65).

A gencitabina (2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina; dFdC), representada na Figura 2.8, é um análogo de nucleósido pirimidínico amplamente utilizado na terapêutica de diversas neoplasias sólidas, destacando-se no tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático (65). Trata-se de uma molécula estruturalmente derivada da desoxicitidina, na qual os dois átomos de hidrogénio na posição 2' do anel desoxirribose são substituídos por átomos de flúor. Esta modificação confere-lhe maior estabilidade relativamente à desaminação catalisada pela citidina desaminase (CDA), prolongando a sua meia-vida intracelular e favorecendo a acumulação das formas ativas. Estudos de relação estrutura-atividade (SAR) demonstraram que a fluorinação do anel da desoxirribose reduz a degradação metabólica e promove a eficiente fosforilação pela desoxicitidina-cinase (dCK), sendo esta uma etapa fundamental para a ativação do pró-fármaco.

Adicionalmente, a presença do grupo amina no anel pirimidínico é determinante para o reconhecimento do análogo pela DNA polimerase, permitindo a sua incorporação durante a replicação do DNA.

A gencitabina é transportada para o interior das células por transportadores específicos de nucleósidos, com destaque para os transportadores equilibrativos (hENT1) e concentrativos (hCNT1 e hCNT3). A

expressão de hENT1, em particular, encontra-se fortemente associada à eficácia clínica do fármaco (12). Uma vez internalizada, a gemcitabina sofre fosforilação mediada pela desoxicitidina-cinase (dCK), originando o 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina monofosfato (dFdCMP), que é subsequentemente convertido em 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina difosfato (dFdCDP) e 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina trifosfato (dFdCTP).

Estes metabolitos exercem efeitos sinérgicos no bloqueio da proliferação celular. O dFdCDP atua como inibidor da ribonucleotídeo redutase (RR), enzima essencial na conversão de ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos, resultando na depleção de precursores para a síntese de DNA. Por sua vez, o dFdCTP é incorporado na cadeia de DNA em elongação, provocando uma terminação mascarada da cadeia, dado que permite a adição de apenas mais um nucleótido antes da interrupção da replicação. Esta interrupção impede o reconhecimento e correção pelos mecanismos de reparação, culminando em apoptose celular. Este duplo mecanismo, inibição da síntese de precursores e incorporação letal no DNA, traduz-se numa potente ação antitumoral. A própria ação do fármaco é amplificada pela inibição da RR, que reduz os níveis intracelulares de desoxicitidina trifosfato (dCTP) endógeno, favorecendo a incorporação preferencial de dFdCTP (12).

A resistência à gemcitabina pode emergir através de vários mecanismos, incluindo a redução da expressão de hENT1, mutações ou expressão deficiente da dCK, ou aumento da atividade de enzimas inativadoras, como a CDA e a 5'-nucleotidase (NT5C1A), que limitam a conversão para as formas ativas intracelulares. A CDA, em particular, catalisa a desaminação da gemcitabina, com formação de 2',2'-difluoro-desoxiuridina (dFdU), um metabolito inativo (66).

Farmacocineticamente, a gemcitabina possui uma biodisponibilidade oral muito reduzida devido ao intenso metabolismo hepático de primeira passagem mediado pela enzima citidina desaminase (CDA). Esta enzima converte rapidamente a gemcitabina no seu metabolito inativo, a 2',2'-difluorodeoxiuridina (dFdU), impedindo a obtenção de níveis plasmáticos eficazes através da via oral. Assim, opta-se pela administração intravenosa, que garante biodisponibilidade

total, permitindo atingir concentrações terapêuticas adequadas (67). Após administração, a gemcitabina distribui-se rapidamente pelos tecidos, com um volume de distribuição de aproximadamente 50 L/m<sup>2</sup> e uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (<10%), o que favorece uma maior fração livre da molécula em circulação, disponível para exercer a sua ação citotóxica. A fase inicial de distribuição apresenta uma meia-vida curta, de cerca de 8 minutos, refletindo uma rápida captação tecidular, enquanto que a eliminação ocorre predominantemente por via renal, sendo aproximadamente 90% da dose excretada sob a forma de 2',2'-difluoro-desoxiuridina (dFdU), o metabolito inativo, e apenas uma pequena fração como fármaco inalterado (66,67).

A gemcitabina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450, reduzindo o potencial de interações farmacocinéticas com outros fármacos metabolizados por esta via. Apesar da curta meia-vida plasmática terminal (entre cerca de 40 a 90 minutos), a persistência das formas trifosfatadas no interior celular assegura uma duração prolongada do efeito citotóxico (58,59).

A nível farmacodinâmico, a gemcitabina apresenta maior atividade durante a fase S do ciclo celular, durante a qual a síntese de DNA é mais intensa (12). A sua eficácia depende diretamente da entrada na célula através de transportadores de nucleósidos, principalmente o transportador equilibrativo de nucleósidos tipo 1 (hENT1), cuja expressão influencia significativamente a acumulação intracelular e, por conseguinte, a resposta terapêutica (68). Após a sua entrada, a gemcitabina sofre fosforilação sequencial catalisada por enzimas celulares, sendo a desoxi-citidina-cinase (dCK) a enzima limitante da taxa na conversão da gemcitabina em 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina monofosfato (dFdCMP), a qual é subsequentemente convertida em 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina difosfato (dFdCDP) e 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina trifosfato (dFdCTP), formas metabolicamente ativas (69).

Apesar do seu reduzido potencial de interação, pois não é metabolizada pelas isoenzimas do CYP450, a gemcitabina é frequentemente usada em esquemas de terapia combinada. A combinação com a cisplatina, por exemplo, revela um sinergismo clínico importante, sobretudo em neoplasias do pâncreas e pulmão, embora esta associação requiera monitorização cuidada da função

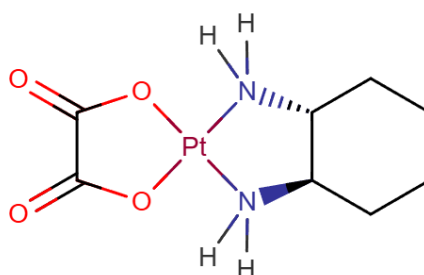
renal devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade. Fármacos que inibem a CDA, como a tetra-hidrouridina, podem aumentar a exposição sistêmica à gemcitabina, potenciando a sua toxicidade, sobretudo hematológica. Por outro lado, os indutores da CDA aceleram a sua metabolização e podem comprometer a eficácia do tratamento. Neste contexto, a avaliação genotípica e fenotípica da CDA poderá contribuir para uma abordagem terapêutica mais personalizada.

Importa ainda referir que a gemcitabina atua como radiosensibilizador, podendo potenciar os efeitos da radioterapia. Todavia, esta combinação terapêutica exige precaução devido ao risco acrescido de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonite intersticial e fibrose, particularmente quando utilizada concomitantemente com radioterapia torácica. Assim, é essencial uma planificação cuidadosa da estratégia terapêutica para otimizar os benefícios clínicos e minimizar os efeitos adversos (70).

A Figura 2.9 representa o mecanismo de ativação e ação intracelular da gemcitabina (dFdC). Após a sua entrada na célula através dos transportadores de nucleósidos hENT1 e hENT3, a gemcitabina é fosforilada sequencialmente pela deoxicitidina cinase (dCK) e outras cinases (NMPK, NDPK), originando os seus metabolitos ativos dFdCDP e dFdCTP. Estes interferem na síntese do DNA, através da inibição da ribonucleótido redutase (RR) e da incorporação no DNA, resultando em paragem da replicação e indução de apoptose. O esquema inclui ainda as vias de inativação metabólica mediadas pelas enzimas CDA e DCTD, que regulam a disponibilidade intracelular da forma ativa do fármaco (12).



## 2.5. Oxaliplatina



**Figura 2.10.** Representação da estrutura química da oxaliplatina. Adaptado de (71).

A oxaliplatina, representada na Figura 2.10, é um complexo organoplatinado de terceira geração com ampla utilização no tratamento de vários tipos de neoplasias malignas, incluindo o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), sobretudo no contexto do regime FOLFIRINOX (71,72). A introdução da oxaliplatina na terapêutica oncológica representou um avanço significativo relativamente aos compostos precedentes, nomeadamente a cisplatina e a carboplatina, devido à eficácia superior demonstrada em determinados tumores e a um perfil de resistência cruzada menos pronunciado (73).

Quimicamente, a oxaliplatina distingue-se pelo seu catião divalente de platina ( $Pt^{2+}$ ) central, ao qual se ligam, em estereoquímica *cis*, o ligando transportador 1,2-diaminocicloexano (DACH) e um grupo oxalato bidentado, como grupo de saída. Esta configuração estrutural confere ao complexo propriedades únicas, tanto ao nível da estabilidade química como ao nível da sua interação com o DNA. Estudos de relações estrutura-atividade (SAR) demonstraram que o DACH influencia significativamente a configuração espacial e estérea dos adutos formados com o DNA, tornando-os mais volumosos e menos reconhecíveis pelos sistemas de reparação celular. Por outro lado, o grupo oxalato apresenta uma menor reatividade em meio extracelular, o que favorece a estabilidade plasmática do composto antes de alcançar o ambiente intracelular onde ocorre a ativação por hidrólise (74).

O mecanismo de ação da oxaliplatina, representado na figura 2.11, assenta na formação de ligações covalentes entre o metal e o DNA celular, sobretudo com os resíduos de guanina, originando ligações cruzadas intra ou intercadeias e ligações DNA-proteína (73,75). Estes adutos provocam distorções significativas na estrutura do DNA, impedindo a sua correta replicação e transcrição. A acumulação destes danos culmina na paragem do ciclo celular (especialmente na fase S) e na indução de apoptose. A particularidade dos adutos formados pela oxaliplatina reside na sua reduzida suscetibilidade à reparação por mecanismos clássicos, como a excisão de nucleótidos (NER) e o sistema de *mismatch repair* (MMR), tornando este agente eficaz mesmo em células tumorais previamente expostas, ou resistentes à cisplatina ou carboplatina, análogos de 1ª e 2ª geração. (76)

Adicionalmente, a oxaliplatina pode interferir com a atividade da RNA polimerase e, indiretamente, com a timidilato sintetase, embora este efeito esteja frequentemente mascarado pela coadministração com o antimetabolito 5-fluorouracilo, ou análogos (73–75).

De salientar também a crescente evidência que atribui à oxaliplatina propriedades imunomoduladoras. A sua capacidade de induzir morte celular imunogénica, um tipo de morte celular associada à libertação de sinais de perigo como a calreticulina, Adenosina Trifosfato e High Mobility Group Box 1 (HMGB1), contribui para a ativação do sistema imunitário inato e adaptativo, promovendo a fagocitose das células tumorais por células dendríticas e a ativação subsequente de linfócitos T citotóxicos. Esta propriedade tem implicações terapêuticas relevantes, nomeadamente no potencial sinergismo com imunoterapias baseadas em inibidores de *checkpoint* (77).

No que respeita à farmacocinética, a oxaliplatina apresenta biodisponibilidade total por via intravenosa, sendo esta a única via de administração autorizada. Após a infusão observa-se uma rápida distribuição no compartimento extravascular, com um volume de distribuição aparente superior a 500 L, sugerindo uma extensa penetração tecidual (78). A ligação às proteínas

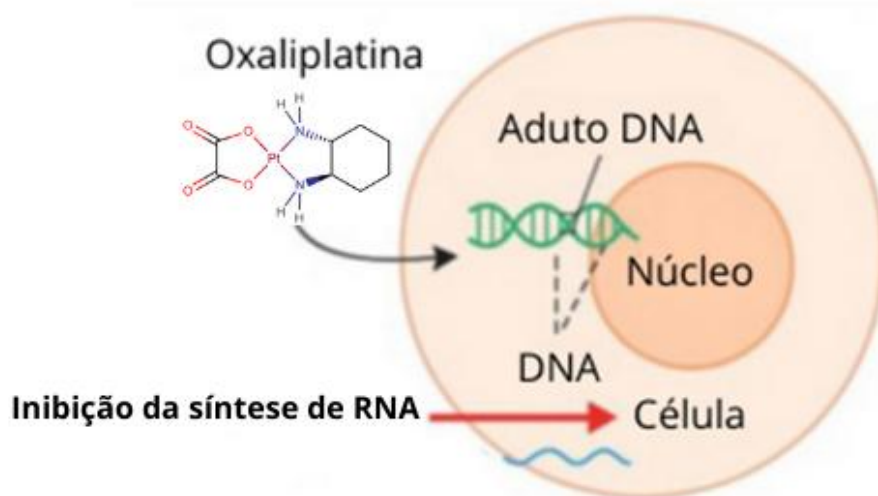
plasmáticas, predominantemente à albumina, é elevada (85–88%) e irreversível, prolongando significativamente a meia-vida terminal da platina total, que pode exceder as 390 horas (68,69). A biotransformação da oxaliplatina ocorre por reações não enzimáticas em meio aquoso, originando múltiplos metabolitos, ativos e inativos. Esta ausência de metabolismo hepático dependente do sistema do citocromo P450 confere-lhe uma vantagem em termos de menor risco de interações enzimáticas com outros medicamentos (79,80). A eliminação dá-se maioritariamente por via renal, com 50–70% da dose excretada nas primeiras 48 horas. Em doentes com insuficiência renal moderada a grave pode ocorrer acumulação sistémica significativa, pelo que se recomenda ajuste de dose e monitorização rigorosa da função renal (80).

Farmacodinamicamente, os efeitos citotóxicos da oxaliplatina derivam da formação de adutos com o DNA que são estrutural e funcionalmente distintos dos formados por outros complexos de platina, de gerações anteriores (76). Os adutos formados a partir da oxaliplatina provocam maior distorção na hélice de DNA, o que compromete a atividade de enzimas replicativas e de transcrição, levando à ativação de vias pró-apoptóticas. Em particular, os adutos da oxaliplatina não são reconhecidos eficazmente pelo complexo do grupo 1 de complementação cruzada de reparação por excisão – xeroderma pigmentosum grupo F (ERCC1-XPF), o que reduz a capacidade das células tumorais para reverter os danos induzidos, tornando a oxaliplatina útil em tumores que desenvolveram mecanismos clássicos de reparação (74,76). Para além da citotoxicidade direta, os efeitos imunogénicos acima mencionados ampliam a sua utilidade clínica, justificando as investigações atuais na combinação de oxaliplatina com agentes imunoterapêuticos (77).

Relativamente às interações medicamentosas, embora a oxaliplatina não seja substrato do sistema enzimático hepático apresenta riscos importantes em contexto de poliquimioterapia, sobretudo por interações farmacodinâmicas. No regime FOLFIRINOX, a combinação com irinotecano, ácido folínico e 5-fluorouracilo potencia a mielossupressão, a toxicidade gastrointestinal e, sobretudo, a neuropatia periférica, esta última considerada uma toxicidade dose-limitante relevante. A neuropatia da oxaliplatina caracteriza-se por sintomas sensíveis agudos, exacerbados pelo frio, podendo evoluir para formas crónicas cumulativas (67). A administração concomitante de agentes com potencial nefrotóxico, como aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou contrastes iodados, pode agravar o risco de toxicidade renal, exigindo uma avaliação prévia cuidadosa da função renal e a evicção de combinações de risco (81).

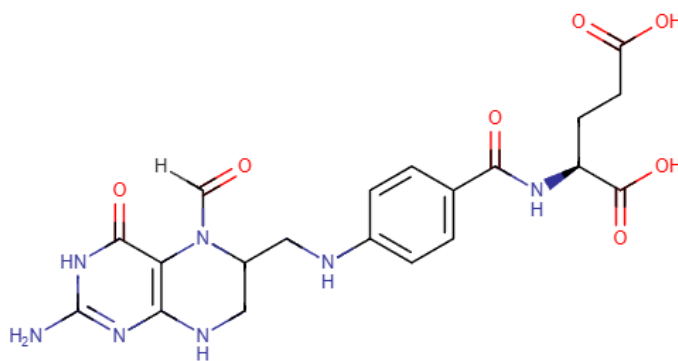
Deve ainda ser tido em conta o risco de imunossupressão induzida pela oxaliplatina, o que contraindica a administração de vacinas vivas atenuadas durante e após o tratamento. Adicionalmente, a utilização concomitante de suplementos antioxidantes, como a vitamina E ou o ácido alfa-lipoico, tem sido motivo de debate, uma vez que podem atenuar a formação de espécies reativas de oxigénio essenciais para a citotoxicidade mediada por platinas. Contudo, a evidência clínica que suporte esta interação ainda é inconclusiva (81).

Em suma, a oxaliplatina constitui um agente quimioterapêutico de elevada eficácia, particularmente no contexto de regimes combinados como o FOLFIRINOX. A sua estrutura química distinta, aliada à formação de adutos de DNA resistentes à reparação, bem como aos efeitos imunomoduladores emergentes, conferem-lhe uma posição central no tratamento de neoplasias pancreáticas. No entanto, o seu perfil de toxicidade, especialmente neurológica e hematológica, requer uma gestão clínica cuidadosa e individualizada (81).



**Figura 2.11.** Mecanismo de ação intracelular da oxaliplatina. Adaptado de (76). DNA: ácido desoxirribonucleico

## 2.6. Ácido Folínico



**Figura 2.12.** Representação da estrutura química do ácido folínico (leucovorina). Adaptado de (82).

O ácido folínico, representado na figura 2.12, é uma forma reduzida do ácido fólico (82). Ao contrário deste, não necessita de redução pela enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) para se tornar funcional, podendo participar diretamente nas reações do ciclo dos folatos a nível intracelular. Esta característica confere-lhe utilidade clínica relevante, sobretudo no contexto oncológico, como agente de resgate em regimes com antifolatos, como o metotrexato, ou como potenciador da atividade antineoplásica de agentes como o 5-fluorouracilo (5-FU) (83,84).

Do ponto de vista estrutural, o ácido folínico é constituído por um núcleo pteridínico parcialmente reduzido, ligado a um grupo p-aminobenzóico e a uma cadeia de ácido glutâmico. A presença do grupo formilo na posição 5 do tetrahydrofolato é determinante para a sua atividade biológica. Estudos de relação estrutura-atividade (SAR) indicam que a adição de cadeias de poliglutamato à estrutura do ácido folínico aumenta significativamente a sua retenção intracelular e afinidade pelas enzimas alvo, como a timidilato sintetase (TS). Esta poliglutamação é mais pronunciada em células tumorais, conferindo maior seletividade e eficácia terapêutica (83).

O mecanismo de ação do ácido folínico varia consoante a sua utilização clínica. Quando administrado em associação com antifolatos, como o metotrexato, atua como agente de resgate, fornecendo diretamente derivados reduzidos de folato às células normais para permitir a recuperação da síntese de nucleótidos e a prevenção da toxicidade. Este efeito seletivo ocorre porque as células tumorais tendem a acumular e reter os antifolatos de forma mais eficiente, permanecendo mais suscetíveis à citotoxicidade. Em complemento, o ácido folínico pode ser convertido intracelularmente em 5,10-metilenotetrahydrofolato (MeTHF), que forma um complexo estável com o metabolito ativo do 5-FU, o 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), e com a timidilato sintetase (TS). Esta interação resulta na inibição irreversível da enzima, bloqueando a conversão de desoxiuridina monofosfato (dUMP) em desoxitimidina monofosfato (dTMP), essencial para a síntese de DNA. A

formação e estabilização do complexo ternário aumentam significativamente a eficácia antineoplásica do 5-FU (85).

Do ponto de vista farmacocinético, o ácido folínico é rapidamente absorvido após administração oral, com concentração plasmática máxima atingida entre 1 e 2 horas. No entanto a absorção é saturável, o que limita a eficácia de doses elevadas por esta via. Por este motivo a administração intravenosa é frequentemente preferida em contexto oncológico, assegurando biodisponibilidade total. Após absorção, o ácido folínico distribui-se extensamente pelos tecidos, incluindo o sistema nervoso central, e apresenta uma ligação moderada às proteínas plasmáticas (30–40%). A metabolização ocorre predominantemente no fígado, com conversão em 5-metiltetrahydrofolato como principal metabolito ativo. A eliminação é maioritariamente feita por via renal, com uma meia-vida plasmática que varia entre 6 a 8 horas, sendo a depuração dependente da função renal (83,85).

Farmacodinamicamente, o ácido folínico atua como coenzima essencial em diversas reações bioquímicas relacionadas com a síntese de purinas e pirimidinas. A sua administração permite a recuperação funcional de células normais expostas a antifolatos e contribui para a intensificação da inibição da TS quando administrado com 5-FU. Este efeito sinérgico é explorado em diversos esquemas quimioterapêuticos, como FOLFIRI e FOLFIRINOX, utilizados no tratamento do adenocarcinoma pancreático e outras neoplasias gastrointestinais. Em modelos pré-clínicos, a administração sequencial de ácido folínico 24 horas após a administração de antifolatos demonstrou eficácia na redução da toxicidade hematológica e gastrointestinal, sem comprometer a atividade antitumoral (83,86).

Em relação às interações medicamentosas, o ácido folínico não é substrato significativo do sistema enzimático do citocromo P450, o que reduz o risco de interações farmacocinéticas relevantes. No entanto, a sua ação pode ser condicionada por medicamentos que interferem com a eliminação renal do metotrexato, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), salicilatos,

penicilinas, cefalosporinas, inibidores da bomba de prótons e diuréticos. Estes agentes podem reduzir a excreção do metotrexato, potenciando a sua toxicidade e exigindo ajustes na dose e no tempo de administração do ácido fólico. Adicionalmente, fármacos que interferem com o metabolismo do folato, como sulfonamidas, trimetoprim ou pirimetamina, podem antagonizar os efeitos terapêuticos do ácido fólico, devendo ser evitados ou monitorizados em contexto de terapêutica com antifolatos (87,88).

### 3. Quimioterapia no Cancro do Pâncreas

O cancro do pâncreas, predominantemente o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), constitui um dos maiores desafios da oncologia moderna, distinguindo-se por ser bastante agressivo, por apresentar normalmente um diagnóstico tardio, e por as opções terapêuticas serem muitas das vezes pouco eficazes (9). A taxa de sobrevivência a cinco anos permanece inferior a 10%, mesmo com os avanços registados na última década, refletindo a complexidade biológica da doença e a sua notável capacidade de evasão terapêutica (89,90).

A quimioterapia desempenha, por isso, um papel central, tanto no contexto adjuvante, após resseção cirúrgica, como nos cenários localmente avançado e metastático, em que a cirurgia não é exequível (10).

Durante décadas, a gemcitabina representou a base do tratamento quimioterapêutico do cancro pancreático, permitindo o aumento da sobrevivência e alívio sintomático. No entanto, a limitada eficácia desta monoterapia mostrou a necessidade de explorar novas abordagens combinadas, capazes de potenciar o efeito citotóxico e superar os mecanismos de resistência das células tumorais. O desenvolvimento de regimes como o FOLFIRINOX e a combinação de gemcitabina com nab-paclitaxel foi um marco significativo neste percurso terapêutico, permitindo ganhos substanciais em termos de resposta tumoral e prolongamento da sobrevivência global. Contudo, estes esquemas apresentam perfis de toxicidade consideráveis, exigindo uma criteriosa seleção dos doentes com base no seu estado funcional e comorbilidades (10).

É importante referir que muitas das vezes o insucesso terapêutico no cancro do pâncreas não resulta exclusivamente da agressividade intrínseca das células malignas, mas também da complexidade do seu microambiente tumoral. A matriz estromal densa, as alterações metabólicas, a hipovascularização tumoral, as vias de sinalização, as alterações epigenéticas e a presença de células estaminais tumorais (cancer stem cells) conferem ao ADP uma notável capacidade de adaptação e resistência farmacológica. Neste contexto, tem

emergido uma necessidade crescente de investigar não só combinações de fármacos citotóxicos clássicos, mas também agentes alvo-dirigidos, imunoterapias e estratégias inovadoras de entrega de fármacos que consigam ultrapassar as múltiplas barreiras biológicas presentes neste tumor (13).

Este capítulo visa assim discutir, de forma sistematizada e crítica, as principais opções quimioterapêuticas atualmente disponíveis no tratamento do cancro do pâncreas, analisando os mecanismos de ação dos agentes de primeira linha, a racionalidade por detrás das terapias combinadas, os principais desafios associados à resistência farmacológica e as estratégias emergentes que procuram redefinir o paradigma terapêutico desta neoplasia particularmente letal.

### **3.1. Fármacos de Primeira Linha**

O carcinoma do pâncreas, nomeadamente o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), é uma das neoplasias mais agressivas, com um prognóstico ainda muito reservado, devido ao diagnóstico frequentemente tardio e à limitada eficácia terapêutica (91). Assim, a quimioterapia continua a ser a base do tratamento em doentes com doença localmente avançada ou metastática, em que a cirurgia não é viável. Ao longo das últimas décadas, vários fármacos foram testados com o objetivo de melhorar a sobrevida global e a qualidade de vida dos doentes. Entre os fármacos de primeira linha mais utilizados destacam-se a gemcitabina e os seus análogos, bem como as fluoropirimidinas, como o 5-fluorouracilo (5-FU) e a capecitabina (92).

### **3.1.1. Gemcitabina e seus análogos: mecanismo de ação e eficácia clínica**

A gemcitabina (2',2'-difluorodeoxicitidina) é um análogo de nucleósido pirimidínico que tem sido amplamente utilizado como tratamento de primeira linha no cancro do pâncreas desde o final da década de 1990 (93). Este fármaco atua inibindo a síntese de DNA, o que impede a divisão celular e induz a morte das células tumorais. Após entrar na célula através de transportadores específicos (hENT1) e concentrativos (hCNT1), a gemcitabina é rapidamente ativada por fosforilação sequencial, catalisada principalmente pela enzima desoxicitidina cinase (dCK), originando dois metabolitos ativos: o 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina difosfato (dFdCDP) e o 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina trifosfato (dFdCTP) (94).

O metabolito dFdCDP bloqueia a ribonucleótido redutase, reduzindo a produção de nucleótidos desoxirribonucleotídicos essenciais à síntese de DNA (95). Por sua vez, o dFdCTP é incorporado diretamente no DNA da célula em replicação, levando a que o processo de alongação do DNA seja interrompido, o que resulta em instabilidade genómica e morte celular (96). Esta dupla ação confere à gemcitabina um mecanismo citotóxico potente.

Apesar da sua eficácia, a gemcitabina isolada apresenta taxas de resposta modestas, com uma sobrevida global média de aproximadamente 5 a 7 meses em doentes com doença metastática (10). A resistência ao tratamento com gemcitabina continua a ser um desafio importante, estando associada, entre outros fatores, à baixa atividade da desoxicitidina cinase (dCK), à ativação de vias alternativas de reparação do ADN e à expressão reduzida dos transportadores de entrada do fármaco (92,94). Recentemente têm sido investigadas estratégias para ultrapassar esta resistência, como o desenvolvimento de sistemas de entrega nanoparticulados, que visam melhorar a biodisponibilidade e a acumulação seletiva do fármaco no tecido tumoral (97).

Além disso, surgiram combinações terapêuticas que incluem a gemcitabina e que demonstraram aumentar significativamente a eficácia clínica. A combinação de gemcitabina com nab-paclitaxel (uma formulação de paclitaxel ligado a albumina) mostrou melhorar a sobrevida global em comparação com gemcitabina isolada, sendo atualmente uma opção amplamente recomendada nas diretrizes internacionais (98). Este efeito parece resultar da capacidade do nab-paclitaxel em desestruturar o estroma tumoral denso típico do ADP, facilitando a penetração da gemcitabina nas células tumorais.(99)

### **3.1.2. Fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina): mecanismos e uso na prática clínica**

As fluoropirimidinas, como o 5-fluorouracilo (5-FU) e a capecitabina, continuam a desempenhar um papel relevante no tratamento do cancro do pâncreas, particularmente em regimes de combinação (100). O 5-FU é um antimetabolito estruturalmente semelhante ao uracilo, que interfere em vários processos celulares fundamentais. Após a sua entrada nas células, o 5-FU sofre conversão em vários metabolitos ativos. O principal é o (FdUMP) (fluorodeoksiuridina monofosfato), que inibe irreversivelmente a timidilato sintetase (TS), uma enzima chave para a síntese de timidina trifosfato, necessária para a replicação do ADN.(32) A falta de timidina leva à fragmentação do ADN e à morte celular. Além disso, outros metabolitos do 5-FU, como o FUTP e FdUTP, podem ser incorporados no RNA e ADN, perturbando também a síntese de material genético e de proteínas.(101)

Apesar da eficácia do 5-FU em monoterapia ser limitada no carcinoma pancreático, a sua associação com outros fármacos tem mostrado benefícios clínicos significativos. Um exemplo importante é o regime FOLFIRINOX, que combina 5-FU, ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina, tendo demonstrado uma melhoria substancial da sobrevida global e das taxas de resposta em comparação com a gemcitabina isolada. No entanto o regime FOLFIRINOX apresenta maior toxicidade, o que limita a sua utilização a doentes com bom estado geral.(102)

A capecitabina, um pró-fármaco oral do 5-FU, representa uma alternativa vantajosa pela comodidade da administração oral. É convertida sequencialmente em 5-FU no organismo, sendo a última etapa mediada por timidina fosforilase, cuja expressão é frequentemente aumentada em tecido tumoral, o que pode conferir maior seletividade.(103) Vários estudos têm avaliado a capecitabina em combinação com gemcitabina em contextos adjuvantes e metastáticos, com resultados mistos, mas globalmente sugerindo que possa constituir uma alternativa viável em determinados subgrupos de doentes.(90)

Em suma, tanto a gemcitabina como as fluoropirimidinas continuam a ocupar um lugar central nas estratégias terapêuticas atuais para o carcinoma pancreático avançado. As suas combinações, adaptadas ao perfil clínico de cada doente, têm permitido ganhos progressivos de eficácia, ainda que com margens de melhoria modestas, face à elevada agressividade biológica da doença.

### **3.2. Terapias Combinadas e Sinergismo entre Fármacos**

O cancro do pâncreas é, atualmente, uma das doenças oncológicas mais difíceis de tratar, em grande parte devido à sua biologia altamente agressiva e ao microambiente tumoral hostil à ação dos fármacos. A elevada densidade do estroma pancreático, a escassa vascularização tumoral, a presença de múltiplas vias de sinalização redundantes e o desenvolvimento precoce de resistências dificultam uma resposta eficaz à quimioterapia em monoterapia.(90,91) Perante estes desafios, a utilização de terapias combinadas tem-se tornado um pilar fundamental no tratamento do adenocarcinoma pancreático, na tentativa de potenciar a eficácia antitumoral e retardar o desenvolvimento de resistências.(101) Estas combinações são desenhadas de forma a explorar o sinergismo entre fármacos com mecanismos de ação complementares, atuando sobre diferentes etapas do ciclo celular e promovendo uma lesão celular cumulativa, com maior probabilidade de induzir apoptose nas células tumorais.(10,72)

### **3.2.1.FOLFIRINOX: combinação de 5-FU, irinotecano e oxaliplatina**

O regime FOLFIRINOX representa uma das opções terapêuticas mais eficazes na doença metastática e na doença localmente avançada não ressecável, sendo constituído por quatro agentes com mecanismos sinérgicos.

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um antimetabolito que, ao ser convertido intracelularmente em 5-Fluoro-2'-Desoxiuridina Monofosfato (FdUMP), inibe a timidilato sintetase, bloqueando a produção de timidina necessária para a síntese de DNA e comprometendo simultaneamente a síntese de RNA (102). O ácido folínico potencia a ligação do FdUMP à timidilato sintetase, estabilizando o complexo inativo e prolongando o seu efeito citotóxico (104). O irinotecano, um derivado da camptotecina, inibe a topoisomerase I, uma enzima essencial na remoção da tensão da hélice de DNA durante a replicação. A sua inibição leva à acumulação de ruturas de cadeia simples, que durante a replicação podem converter-se em ruturas de cadeia dupla, altamente letais (90). A oxaliplatina, um agente alquilante de terceira geração, induz ligações cruzadas intra e inter-fita no DNA, interrompendo a replicação e transcrição (105). O racional do FOLFIRINOX reside na interrupção agressiva da replicação e reparação do DNA, sobrepondo múltiplas lesões moleculares.

O ensaio PRODIGE 4/ACCORD 11 demonstrou um aumento significativo da sobrevivência global com FOLFIRINOX (mediana de 11,1 meses) comparativamente à monoterapia com gemcitabina (6,8 meses), bem como melhorias nas taxas de resposta objetiva e controlo de progressão (102). Importa, no entanto, destacar o elevado perfil de toxicidade deste regime, associado frequentemente a neutropenia grave, febre neutropénica, neuropatia periférica cumulativa, diarreia severa, vómitos e astenia intensa, exigindo vigilância estreita e seleção criteriosa dos doentes em bom estado funcional (ECOG 0-1) (11,13). Este regime requer monitorização frequente e em muitos casos são necessárias adaptações de dose e para equilibrar eficácia e segurança.

### **3.2.2. Gemcitabina + nab-paclitaxel: alternativa eficaz em doentes mais frágeis**

Outra combinação com comprovada eficácia clínica é a associação de gemcitabina com nab-paclitaxel (paclitaxel ligado a albumina), especialmente indicada em doentes não candidatos ao FOLFIRINOX devido ao perfil de toxicidade deste (106). A gemcitabina, análogo da desoxicidina, inibe a síntese de ADN por dois mecanismos principais: ao ser incorporada nas cadeias de DNA provoca terminação prematura da elongação e, adicionalmente, inibe a ribonucleótido redutase, reduzindo a quantidade de desoxirribonucleótidos abaixo do necessário à replicação. Já o nab-paclitaxel atua estabilizando os microtúbulos durante a mitose, impedindo a despolimerização e, conseqüentemente, o correto alinhamento e segregação dos cromossomas, levando à morte celular (97). A formulação nanoparticulada com albumina facilita o transporte ativo para o microambiente tumoral através do receptor SPARC (*Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*), frequentemente sobreexpresso no estroma pancreático, o que resulta numa maior concentração intratumoral do paclitaxel (107).

No estudo MPACT foi demonstrado que a combinação gemcitabina + nab-paclitaxel prolongou a sobrevida global (8,5 meses) face à gemcitabina isolada (6,7 meses), garantindo melhorias nas taxas de resposta e controlo da doença (108). Este esquema oferece uma alternativa eficaz ao FOLFIRINOX, com um perfil de toxicidade geralmente mais tolerável. Ainda assim não está isento de efeitos adversos, sendo frequente a neuropatia sensitiva periférica (sobretudo cumulativa), a mielossupressão e a fadiga, exigindo igualmente vigilância e impondo por vezes reduções de dose progressivas (108,109).

### **3.2.3. Importância do sinergismo nas combinações**

O racional subjacente à utilização de terapias combinadas no cancro pancreático prende-se com a necessidade de superar as defesas multifatoriais da célula tumoral e o seu microambiente protetor, que incluem sistemas sofisticados de reparação de DNA, vias sinalizadoras alternativas e mecanismos de evasão imunitária, que lhes confere grande capacidade adaptativa (94). A combinação de fármacos com mecanismos distintos permite atacar múltiplos pontos críticos da célula tumoral, induzindo lesões cumulativas no DNA e noutros alvos, o que dificulta o desenvolvimento de resistência ao tratamento (110). Além disso, com diferentes vias de toxicidade é possível usar doses mais baixas de cada fármaco individualmente, reduzindo a toxicidade geral sem comprometer a eficácia (109). Estudos recentes têm explorado combinações que incluem agentes dirigidos a vias moleculares específicas, incluindo inibidores da (poli(ADP-ribose) polimerases (iPARP), imunoterapia e terapias anti-estroma, com o objetivo de otimizar a eficácia da quimioterapia tradicional (111–113).

A seleção do regime terapêutico deve ser individualizada, tendo em consideração não apenas os dados de eficácia, mas também o estado funcional, idade, comorbilidades e preferências do doente. O avanço contínuo na compreensão dos mecanismos de resistência e sinergismo poderá permitir, no futuro, a criação de estratégias mais personalizadas e eficazes no tratamento desta patologia desafiante (114).

### **3.3. Resistência à Quimioterapia: Mecanismos Moleculares e Sstratégias para Superação**

A resistência à quimioterapia no adenocarcinoma ductal do pâncreas (ADP) é multifacetada, envolvendo adaptações celulares, remodelação do microambiente e barreiras físicas que limitam a eficácia terapêutica. O microambiente tumoral, rico numa matriz estromal densa (desmoplasia) associada à hipoxia, cria uma barreira física que reduz a perfusão dos fármacos e favorece a seleção de células resistentes (1).

A resistência à quimioterapia no cancro do pâncreas é um dos principais obstáculos para o sucesso terapêutico e está relacionada com vários mecanismos moleculares complexos que permitem às células tumorais sobreviver e proliferar em presença dos fármacos. De entre os processos moleculares de seleção para resistências, destacam-se as mutações em genes-chave, alterações no microambiente tumoral e adaptações celulares que dificultam a ação dos medicamentos.

Um dos mecanismos centrais de seleção para resistências envolve a mutação do gene KRAS, presente em mais de 90% dos adenocarcinomas ductais do pâncreas. Esta mutação ativa continuamente as vias de sinalização celular, como a via das proteínas cinases ativadas por mitogénios / proteína cinase regulada por sinal extracelular (MAPK/ERK) e a via PI3K/AKT/mTOR, que promovem a sobrevivência, proliferação e crescimento das células tumorais, mesmo sob o stress imposto pelos agentes quimioterapêuticos. A ativação destas vias estimula processos celulares que impedem a apoptose e aumentam a capacidade de reparação do DNA, contornando o efeito letal esperado dos fármacos. A resistência promovida por estas mutações é um dos motivos pelos quais o cancro do pâncreas é tão agressivo e difícil de tratar. Atualmente, várias estratégias terapêuticas procuram inibir diretamente a via PI3K/AKT/mTOR, para potenciar a eficácia da quimioterapia (115).

Outro gene crucial é o TP53, que codifica uma proteína fundamental na resposta a danos no DNA. Em cerca de 70% dos tumores pancreáticos o TP53 está mutado, o que leva à perda da função normal da proteína p53. Esta proteína normalmente induz a interrupção do ciclo celular para permitir a reparação do DNA danificado ou, caso o dano seja irreparável, promove a morte da célula. Sem esta função, as células tumorais podem continuar a dividir-se com o DNA danificado, tornando-se resistentes à ação de fármacos como a gemcitabina, que exercem o seu efeito justamente induzindo danos no DNA e apoptose (116,117).

A transição epitélio-mesênquima (EMT) é outro processo chave associado à resistência. Durante a EMT, as células cancerígenas perdem características típicas das células epiteliais, como a adesão entre células, e ganham propriedades migratórias e invasivas típicas das células mesenquimais. Esta transição promove a invasão tumoral e o consequente desenvolvimento de metástases, e também o surgimento de fenótipos resistentes a fármacos. As células que passam por EMT apresentam uma maior capacidade de sobrevivência e tolerância ao stress, frequentemente associadas a características semelhantes às das células estaminais cancerígenas (CSCs), que são particularmente resistentes e capazes de regenerar o tumor após o tratamento. A EMT reduz também a expressão de proteínas que facilitam a entrada de fármacos, como a hENT1, um transportador essencial para a captação intracelular de gemcitabina. A perda ou baixa expressão do transportador equilibrativo (hENT1) leva a uma menor captação do fármaco, reduzindo a sua concentração intracelular e, consequentemente, a sua ação citotóxica (118). Paralelamente, a resistência é favorecida pela sobre expressão de bombas de efluxo, como as proteínas da família ABC (por exemplo, P-glicoproteína), que expulsam ativamente os fármacos do interior das células, diminuindo a sua concentração e eficácia (105). Estas bombas atuam como verdadeiros sistemas de “bombeamento”, protegem as células cancerígenas da ação dos medicamentos, operando como um mecanismo comum em muitos tumores resistentes (119).

Em resumo, a resistência à quimioterapia no cancro do pâncreas resulta de um conjunto complexo e interligado de mecanismos moleculares que atuam para preservar a sobrevivência celular, evitando a apoptose e reduzindo a

acumulação intracelular dos fármacos. A compreensão destes mecanismos é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, como a combinação de agentes quimioterápicos com inibidores específicos das vias de sinalização (por exemplo, inibidores de PI3K/AKT/mTOR), terapias direcionadas contra CSCs ou moduladores de transporte celular, que prometem melhorar a eficácia do tratamento e superar as resistências.

## 4. Novas Abordagens Químico-Farmacêuticas

O adenocarcinoma ductal do pâncreas (ADP) permanece um dos tumores mais desafiantes do ponto de vista clínico e farmacoterapêutico. A taxa de sobrevivência mantém-se bastante reduzida, muitas vezes devido ao diagnóstico tardio, em que a neoplasia já se encontra em fase avançada, e também à elevada resistência aos tratamentos atualmente disponíveis. Mesmo quando são aplicados regimes quimioterapêuticos agressivos, como o FOLFIRINOX ou a combinação de gemcitabina com nab-paclitaxel, os resultados são limitados, demonstrando a incapacidade de combate eficaz a estas neoplasias.

Perante este cenário, a investigação científica, com a contribuição de equipas multidisciplinares, assume o desafio de encontrar soluções mais eficazes e específicas, baseando-se no conhecimento cada vez mais profundo dos mecanismos biológicos associados ao desenvolvimento da doença. As novas abordagens químico-farmacêuticas procuram contornar os mecanismos de evasão tumoral e melhorar a biodisponibilidade e seletividade dos fármacos.

Estas estratégias inovadoras visam o desenvolvimento de novas entidades químicas, mais potentes, seletivas e estáveis, ou a modificação estrutural de fármacos existentes para otimizar a sua ação farmacológica, nas vertentes farmacocinética, farmacodinâmica e toxicológica, tendo em especial atenção no presente caso a capacidade de penetração tumoral.

O conceito de “*drug repurposing*” tem ganho destaque na área oncológica e infecciosa. Baseia-se na reutilização de fármacos já aprovados para outras indicações terapêuticas, mas que evidenciam potencial antitumoral, o que permite reduzir custos e acelerar o processo de desenvolvimento clínico.

Em paralelo, a nanotecnologia farmacêutica tem-se afirmado como uma ferramenta oncológica promissora, permitindo a conceção e o desenvolvimento de sistemas de libertação controlada e direcionada de fármacos, por exemplo como nanopartículas lipídicas, poliméricas ou proteicas. Os objetivos destes sistemas é aumentar a concentração do agente farmacologicamente ativo no tecido tumoral, superando barreiras físicas do microambiente tumoral, como a

desmoplasia, característica do ADP, potenciando o efeito terapêutico e reduzindo a toxicidade sistêmica.

Em conjunto, estas novas abordagens podem representar uma mudança de paradigma na terapêutica oncológica pancreática, superando as limitações dos tratamentos clássicos, melhorando a resposta clínica e, potencialmente, alterando positivamente o curso da doença em doentes com ADP. Neste capítulo serão apresentados alguns estudos em curso que visam o desenvolvimento de novos fármacos, dirigidos a alvos específicos, ou novas formulações de fármacos em uso, para tratamento de ADP, discutindo as estratégias de desenvolvimento e as propriedades farmacológicas.

## **4.1. Desenvolvimento de Novos Fármacos e Otimizações Estruturais**

### **4.1.1. ADT-1004: um inibidor pan-RAS promissor no tratamento do adenocarcinoma pancreático**

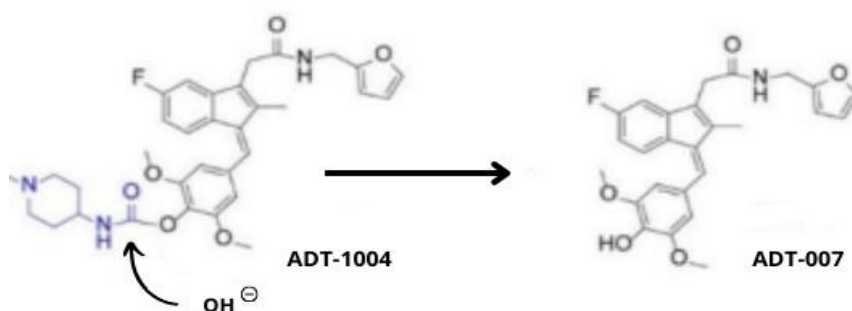
Um dos fatores que contribui fortemente para a agressividade e resistência do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é a presença de mutações no gene KRAS, observadas em mais de 90% dos casos. As mutações mais comuns incluem KRASG12D, KRASG12V e KRASG12R, e, em menor escala, KRASG12C. Resultam numa forma permanentemente ativa da proteína KRAS, que promove de forma contínua sinais de proliferação celular, sobrevivência e evasão imunitária (120).

Apesar de já existirem inibidores aprovados para a mutação KRASG12C, como o sotorasib e o adagrasib, estas opções são pouco relevantes no contexto do ADP, dado que a mutação KRASG12C é rara neste tipo de tumor. Além disso, mesmo nos casos em que há resposta inicial a resistência ao tratamento surge rapidamente, frequentemente por mecanismos de compensação que ativam

outras isoformas da família RAS, como NRAS e HRAS, ou por mutações secundárias (120).

Perante estes desafios, Bandi et al. (2025) apresentaram uma nova estratégia terapêutica baseada no composto ADT-1004, precursor com biodisponibilidade oral de um inibidor pan-RAS que atua sobre várias isoformas mutadas de RAS, independentemente do tipo específico de mutação.

O ADT-1004 é, pois, um pró-fármaco do composto ativo ADT-007, sendo a bio ativação efetivada por hidrólise da função carbamato, tal como representado na figura 4.1. Foi desenvolvido com o objetivo de melhorar a solubilidade em meio aquoso e a estabilidade metabólica do composto ativo, garantindo eficácia com uma administração por via oral (120).

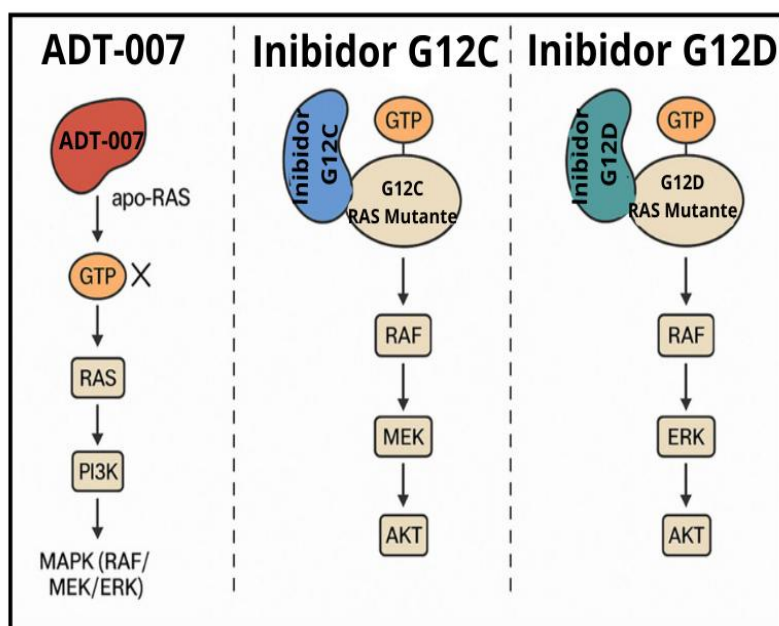


**Figura 4.1.** Representação da conversão estrutural do pró-fármaco ADT-1004 no seu metabolito ativo, ADT-007. *Adaptado de (120).*

Ao contrário dos inibidores convencionais, que se ligam a estados específicos da proteína KRAS, como os dirigidos a mutações particulares (ex.: G12C ou G12D), o ADT-007 apresenta um mecanismo inovador ao atuar na forma apoenzimática de RAS, ou seja, quando a proteína ainda não se encontra ligada a guanina trifosfato (GTP) ou guanina difosfato (GDP), como representado na figura 4.2. Este ponto de intervenção precoce é particularmente relevante, pois bloqueia a ativação inicial de RAS e impede a sua conversão para a forma ativa, ligada a GTP.

Como consequência, são suprimidas as principais vias de sinalização downstream associadas à proliferação e sobrevivência celular, incluindo a via MAPK (RAF/MEK/ERK) e a via PI3K/AKT. O bloqueio da ativação de RAS não só interfere com a progressão do ciclo celular, induzindo paragem na fase G2/M,

como também promove apoptose mediada pela ativação da caspase-3, contribuindo assim para um efeito citotóxico direto sobre as células tumorais. Em contraste, os inibidores dirigidos a mutações específicas, como os anti-G12C e anti-G12D, limitam-se a atuar sobre variantes particulares da proteína, restringindo o seu espectro terapêutico. O ADT-007, por atuar de forma mais abrangente e independente do tipo de mutação, constitui assim uma abordagem promissora para tumores impulsionados pela sinalização aberrante de RAS (120).



**Figura 4.2.** Mecanismos de ação de diferentes inibidores dirigidos à via RAS. O ADT-007 atua bloqueando a ativação global de RAS, impedindo a ligação de GTP e subsequente sinalização das vias RAF/MEK/ERK e PI3K/AKT. Adaptado de (120). GTP: Guanosina trifosfato; RAS: Gene; PI3K: Fosfatidilinositol-3-cinase; MAPK: Cinase ativada por mitogénio; RAF: Fibrossarcoma de crescimento rápido; MEK: Cinase da cinase ativada por mitogénio; ERK: Cinase regulada por sinais extracelulares; AKT: Protein Kinase B.

O ADT-1004 foi testado em diversos modelos murinos de ADP, incluindo modelos ortotópicos, com células implantadas diretamente no pâncreas de ratinhos, e modelos derivados de tumores de doentes. Os resultados obtidos foram notáveis, pois o fármaco inibiu de forma significativa o crescimento tumoral em tumores com diferentes mutações KRAS (G12D, G12V, G12C e G13Q), sem toxicidade sistémica aparente. Acresce que a eficácia do ADT-1004 se manteve

em modelos com resistência adquirida aos inibidores KRAS<sup>G12C</sup> (sotorasib e adagrasib) e ao inibidor KRAS<sup>G12D</sup> (MRTX1133), o que reforça o seu potencial terapêutico como solução para casos de ADP refratários (120).

O estudo também demonstrou que o ADT-1004 tem um impacto profundo no microambiente tumoral. O tratamento resultou num aumento da infiltração de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, bem como de células natural killer (NK) e células mieloides, alterando o perfil imunitário do tumor para um estado mais favorável à resposta imune antitumoral. Verificou-se ainda uma mudança na polarização de macrófagos do fenótipo M2 (imunossupressor) para M1 (pró-inflamatório), sugerindo a reversão do ambiente imunossupressor frequentemente associado ao ADP. As análises espaciais demonstraram que, mesmo com a persistência de células tumorais de fenótipo mesenquimatoso, associadas à evasão imunitária, o ADT-1004 promoveu uma infiltração mais profunda de células imunes, sugerindo um efeito positivo na remodelação tumoral (120).

Estes estudos fornecem uma base sólida para o desenvolvimento do ADT-1004, e aplicação clínica, tanto em monoterapia como em associação com imunoterapia, por exemplo com bloqueadores de *checkpoints*, como a proteína de morte programada do tipo 1 (anti-PD-1) ou o antígeno 4 associado a linfócito T citotóxico (anti-CTLA-4), aproveitando o efeito imunomodulador do composto. A capacidade do ADT-1004 de ultrapassar resistências adquiridas e de atuar de forma abrangente sobre a família RAS torna-o numa proposta inovadora e muito relevante para doentes com ADP avançado. Apresentam-se e seguida, de forma resumida os principais aspetos associados ao composto ADT-1004, no contexto do estudo desenvolvido por Bandi et al. (2025)

No quadro 4.1 em baixo, encontra-se descrito todos os pontos essenciais resultantes deste estudo.

**Quadro 4.1.** Resumo das principais características do pró-fármaco ADT-1004 e do seu metabolito ativo ADT-007. Adaptado de (120).

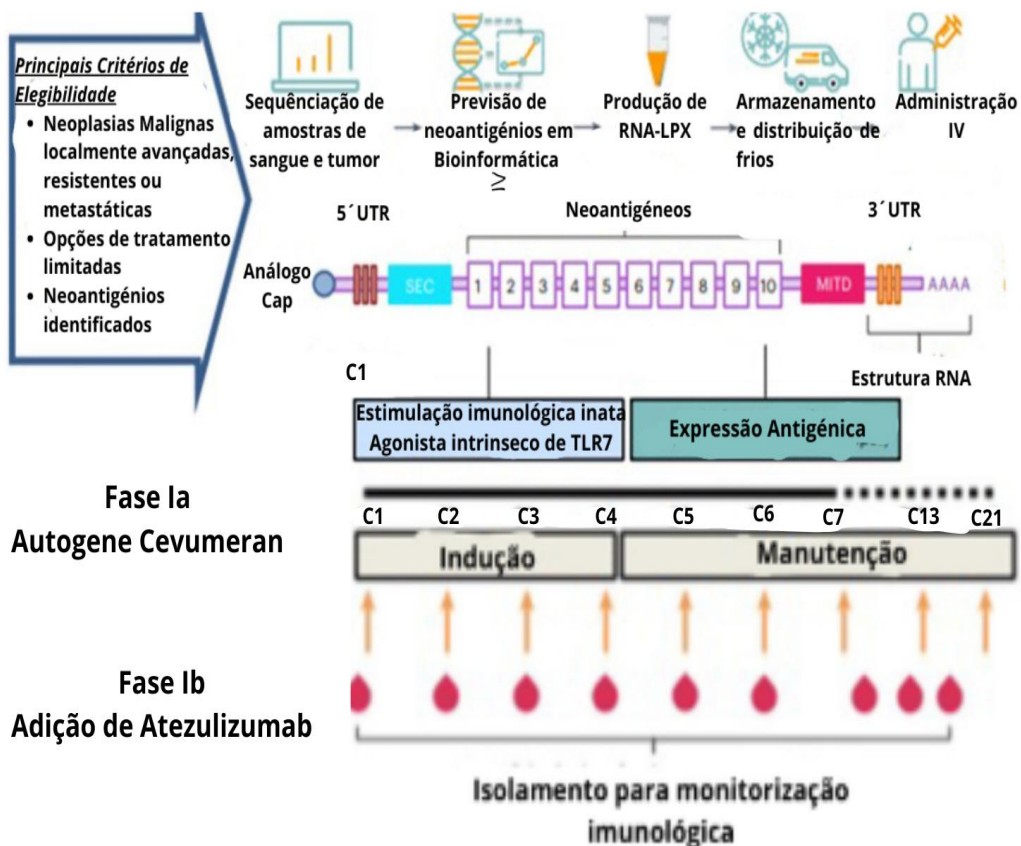
<b>Aspeto</b>	<b>Descrição</b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e seletividade do novo inibidor pan-RAS oral ADT-1004 em modelos de ADP.
<b>Composto estudado</b>	ADT-1004, pró-fármaco de ADT-007, atua na forma apoenzimática de RAS (pré-GTP).
<b>Mecanismo de ação</b>	Impede a ativação de RAS ao bloquear a ligação de GTP, suprimindo as vias MAPK (RAF/MEK/ERK) e PI3K/AKT. Induz paragem em G2/M e apoptose.
<b>Modelos utilizados</b>	Modelos murinos ortotópicos e modelos PDX humanos com mutações KRAS <sup>G12D</sup> , G12V, G12C, G13Q.
<b>Resultados principais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibição significativa do crescimento tumoral</li> <li>- Redução de RAS-GTP e pERK</li> <li>- Sem toxicidade sistémica</li> </ul>
<b>Imunomodulação</b>	Aumento de linfócitos T CD4+/CD8+, macrófagos M1, células dendríticas e NK no TME.
<b>Comparação com outros fármacos</b>	Superior ao sotorasib, adagrasib e MRTX1133 em células resistentes.
<b>Vantagens</b>	Atividade em múltiplas mutações KRAS; eficácia em tumores resistentes; ação imunomoduladora.

#### **4.1.2. Vacinas mRNA personalizadas no tratamento do adenocarcinoma pancreático**

O tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é um dos maiores desafios da oncologia, dada a sua elevada agressividade, natureza silenciosa e resistência marcante às terapias convencionais. Neste cenário, o surgimento de estratégias baseadas na imunoterapia, e em particular o desenvolvimento de vacinas personalizadas com tecnologia de RNA mensageiro (mRNA), surge como uma esperança concreta para transformar a abordagem clínica a esta neoplasia (121,122).

A vacina *autogene cevumeran* foi desenvolvida com base numa plataforma de mRNA, semelhante à utilizada nas vacinas contra a COVID-19 mas adaptada para fins oncológicos. Esta vacina tem como objetivo principal estimular o sistema imunitário, para que este reconheça e ataque o tumor com base nas características genéticas únicas de cada doente. Ao contrário das vacinas profiláticas esta abordagem é terapêutica e personalizada, ou seja, é desenvolvida individualmente para cada paciente com base na análise detalhada do perfil mutacional do seu tumor (123).

A formulação da vacina contém cadeias de mRNA que codificam neoantígenos tumorais, ou seja, proteínas alteradas resultantes de mutações somáticas exclusivas das células cancerígenas. Estes neoantígenos não estão presentes em células saudáveis, o que permite uma resposta imune altamente específica e seletiva, minimizando efeitos adversos sistémicos. O mRNA é encapsulado em nanopartículas lipídicas, o que facilita a sua entrada em células que apresentam antígenos (como células dendríticas), promovendo a tradução dos neoantígenos e a sua apresentação através do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Esta ativação desencadeia uma resposta imune mediada por linfócitos T citotóxicos (CD8+) e T auxiliares (CD4+), capazes de reconhecer e destruir as células tumorais que expressem os neoantígenos-alvo (121,122).



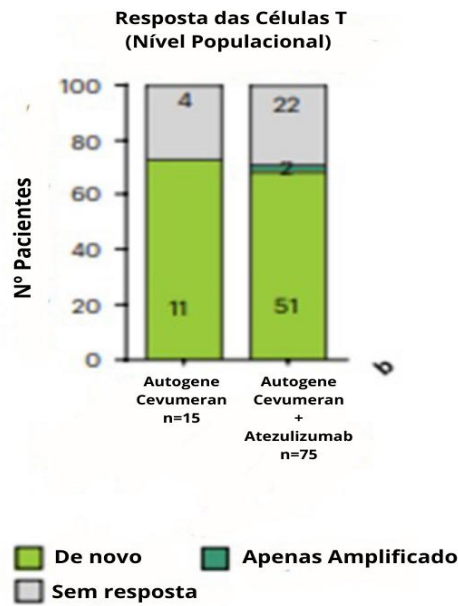
**Figura 4.3.** Esquema representativo do desenvolvimento e administração da vacina personalizada de RNA-LPX (Autogene cevumeran). Adaptado de (123).

O ensaio clínico de fase I, conduzido por Rojas et al. (2024) e publicado na Nature Medicine, avaliou esta abordagem em 16 doentes com ADP ressecável, submetidos a cirurgia com intenção curativa. Após a ressecção, as amostras tumorais foram submetidas a sequenciação genómica e transcritómica, permitindo identificar mutações somáticas relevantes. A informação obtida foi processada por algoritmos bioinformáticos, que selecionaram até 20 neoantígenos com maior potencial imunogénico, que foram então codificados na vacina personalizada. Este processo de produção teve uma duração média de nove semanas (123).

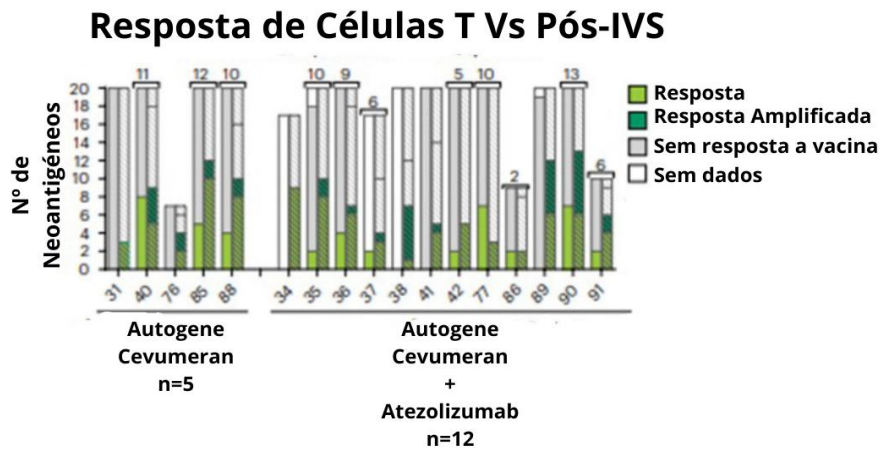
A administração da vacina foi feita de forma sequencial com atezolizumab, um anticorpo monoclonal de morte programada do tipo 1 (anti-PD-L1), com o objetivo de potencializar a atividade dos linfócitos T ativados e impedir a exaustão celular. Posteriormente, os doentes receberam também quimioterapia adjuvante com FOLFIRINOX, um regime amplamente utilizado no ADP, em contexto pós-operatório. Este protocolo integrado procurou criar um ambiente imune mais permissivo à ação da vacina, maximizando a sua eficácia terapêutica (123).

Os resultados foram particularmente promissores, tal como é evidenciado nas figuras 4.4 e 4.5: 50% dos doentes (8 em 16) desenvolveram uma resposta imunitária T específica robusta, evidenciada pela expansão de clones de linfócitos T no sangue periférico com capacidade de reconhecer os neoantígenos vacinais. Estes doentes apresentaram uma sobrevivência livre de recorrência significativamente prolongada, sem sinais de reincidência após 18 meses de acompanhamento, ao contrário dos que não responderam de forma adequada, cuja doença progrediu precocemente. A magnitude da resposta T mostrou forte correlação com a ausência de recorrência, sugerindo um papel funcional direto da imunidade induzida pela vacina na contenção da doença residual (123).

Do ponto de vista da segurança a vacina mostrou-se bem tolerada, sem evidências de eventos adversos graves atribuíveis à sua administração. Os efeitos secundários reportados, como febre ligeira, fadiga e dor no local de injeção, foram autolimitados e consistentes com o perfil esperado de vacinas mRNA (121).



**Figura 4.4.** Resultados da resposta das células T em doentes tratados com Autogene Cevumeran, isolado ou em combinação com Atezolizumab. Adaptado de (123).



**Figura 4.5.** Resultados da resposta das células T em doentes tratados com Autogene Cevumeran, isolado ou em combinação com Atezolizumab. Adaptado de (123)

Apesar do número reduzido de participantes no estudo e da ausência de randomização, os resultados obtidos representam uma prova de conceito muito significativa. Pela primeira vez, demonstrou-se que uma vacina personalizada com base em mRNA pode induzir uma resposta imunitária eficaz contra o cancro do pâncreas, tradicionalmente considerado um tumor “frio”, ou seja, pouco imunogénico e resistente à imunoterapia. O sucesso deste ensaio justificou a expansão e prossecução dos estudos para as fases II e III, com amostras maiores e maior diversidade clínica, de forma a validar os benefícios observados e a explorar o potencial para novas combinações terapêuticas (122,123).

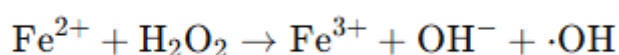
Esta abordagem poderá, no futuro, integrar-se numa estratégia multimodal personalizada, onde a informação genética do tumor de cada doente orienta o tipo de vacina a administrar e também as escolhas quimioterapêuticas e imunológicas complementares. Neste contexto, a aliança entre tecnologia farmacêutica de ponta, imunologia e medicina de precisão poderá oferecer novas perspetivas para o tratamento de um dos tumores mais devastadores da atualidade (121,122).

#### **4.1.3.A nanotecnologia no tratamento de neoplasias pancreáticas: terapia por ferroptose e estratégias contra a resistência aos fármacos**

A nanotecnologia tem emergido como uma ferramenta promissora, permitindo melhorar a entrega de fármacos e abrindo portas a novas estratégias terapêuticas. Um exemplo é a indução da ferroptose, uma forma de morte celular programada dependente de ferro e caracterizada pela acumulação de peróxidos lipídicos letais (124).

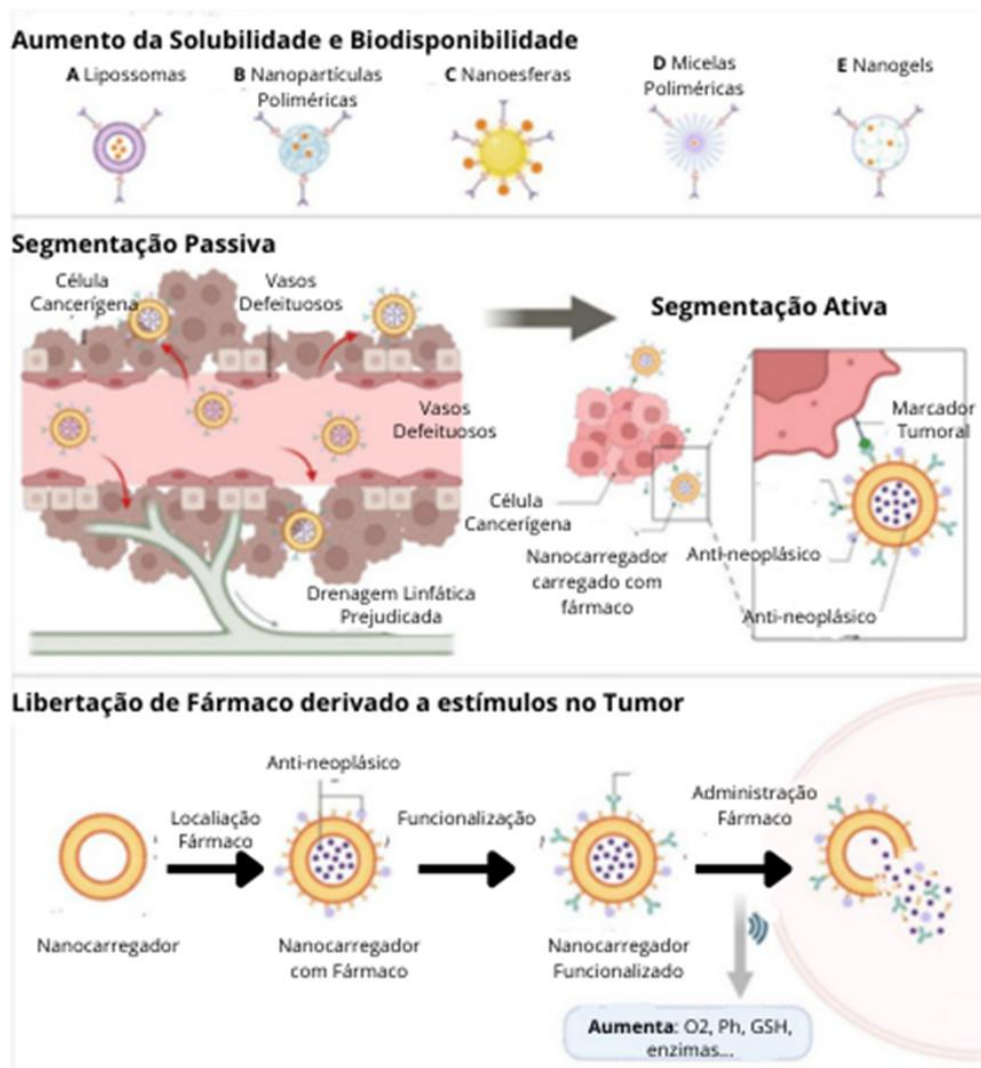
A ferroptose tem demonstrado particular eficácia em células tumorais com mutações no gene KRAS, um gene presente em mais de 90% dos casos de ADP. Estas células revelam uma maior dependência do metabolismo do ferro, atuando este como catalisador de reações oxidativas, especialmente de peroxidação lipídica, o que conduz à destruição da membrana celular. A captação de ferro

ocorre quando íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) se ligam à transferrina (Tf) e entram na célula via recetor de transferrina (TfR), sendo posteriormente reduzidos a ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pela enzima antigénio epitelial prostático de seis passagens transmembrana 3 (STEAP3). O  $\text{Fe}^{2+}$  é então libertado para o citoplasma por transportadores como o transportador de metais divalentes 1 (DMT1). Parte do ferro é armazenado em ferritina, e o restante é utilizado em organelos como mitocôndrias e lisossomas. Em situações de stress celular o ferro armazenado é mobilizado, aumentando a quantidade de  $\text{Fe}^{2+}$  livre, que participa na reação de Fenton, originando radicais hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ). Estes radicais desencadeiam a peroxidação dos lípidos da membrana, iniciando assim a ferroptose (124).



Apesar do potencial deste processo para terapia anticancerígena, a utilização direta de indutores da ferroptose enfrenta limitações relacionadas com a baixa biodisponibilidade, alvos terapêuticos pouco específicos e resultante toxicidade sistémica. Neste contexto, o uso de nanopartículas como veículos de entrega tem sido investigado, permitindo o transporte direcionado de fármacos e a indução localizada da ferroptose, e minimizando os efeitos adversos sistémicos (124).

A figura 4.6 resume os principais mecanismos de aplicação da nanotecnologia na terapêutica oncológica, mostrando como os nanotransportadores podem levar ao aumento da solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos, ao direcionamento dos fármacos ao tumor por segmentação passiva ou ativa e na libertação do fármaco de forma controlada em resposta a estímulos do microambiente tumoral (124).

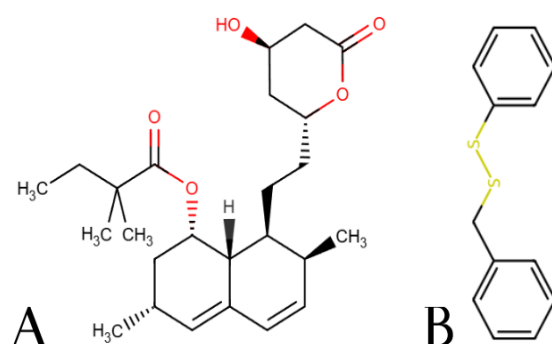


**Figura 4.6.** Representação esquemática de estratégias de nanotecnologia aplicadas à terapêutica oncológica, ilustrando os diferentes tipos de nanotransportadores. Adaptado de (124).

De entre os estudos recentes nesta área, um dos exemplos mais promissores é o desenvolvimento de nanossistemas terapêuticos orientados para a ferroptose, desenhados para combinar indutores da ferroptose, como o composto Fento-1, com sistemas de entrega nanoparticulados. O Fento-1 atua libertando ferro reativo no interior de lisossomas tumorais, promovendo reações de Fenton e desencadeando peroxidação lipídica, o que leva à destruição seletiva de células tumorais com elevada expressão de CD44 um marcador associado à agressividade e resistência tumoral (124).

Outro estudo inovador combinou derivados de salinomicina e dihidroartemisinina (DHA), criando moléculas híbridas sensíveis ao ferro que se acumulam nos lisossomas e libertam espécies reativas, induzindo ferroptose de forma eficaz em células tumorais resistentes aos fármacos (124). Estes sistemas demonstraram eficácia superior em organoides de ADP, posicionando-se como uma alternativa terapêutica com elevado potencial translacional.

Foram também exploradas abordagens sinérgicas que associam a ferroptose à modulação do microambiente tumoral. Por exemplo, foi demonstrado que a inibição da proteína glutathione S-transferase microsomal 1 (MGST1), que normalmente atua como regulador anti-ferroptótico, aumenta a sensibilidade das células tumorais ao stress oxidativo. Da mesma forma, a associação de compostos como Sinvastatina e Dibenzil Dissulfeto (DBDS), representados na figura 4.7 em baixo representada, revelou sinergismo na indução de ferroptose, através da perturbação mitocondrial e da modulação da via do mevalonato, respetivamente (124–126).



**Figura 4.7.** Representação Química da Sinvastatina e do Dibenzil Dissulfeto, identificados como A e B, respetivamente. Adaptado de (125,126) .

Simultaneamente, o uso de nanopartículas tem sido amplamente explorado para superar resistências a múltiplos fármacos, o que constitui uma barreira marcante no tratamento do ADP. Como referido, os tumores pancreáticos apresentam um estroma denso e pobremente vascularizado que limita a penetração de fármacos e favorece fenótipos resistentes. Estratégias que envolvem nanotransportadores lipídicos e poliméricos, como os utilizados nas formulações aprovadas de paclitaxel (Abraxane®) e irinotecano (Onivyde®), conduziram a melhorias significativas na acumulação intratumoral e na resposta terapêutica, quando comparadas com as formulações convencionais (127).

Esforços recentes têm-se centrado no desenvolvimento de nanopartículas inteligentes, capazes de responder a estímulos do microambiente tumoral, como a acidez ou a presença de glutatona, para libertação controlada do fármaco. Estas tecnologias visam contornar mecanismos de resistência mediados por proteínas de efluxo, como a glicoproteína P (P-gp) e transportadores ATP-Binding Cassette (ABC), bem como os efeitos imunossupressores do estroma tumoral (127).

Os estudos recentes indicam que a combinação da nanotecnologia com a ferroptose oferece uma abordagem terapêutica inovadora, com elevada especificidade, eficácia e potencial de superação da resistência farmacológica. Embora ainda em fase pré-clínica, estes avanços abrem caminho para ensaios clínicos de próxima geração, onde a medicina personalizada e os sistemas nanotecnológicos poderão assumir papéis relevantes e, de forma sinérgica, contribuir para a transformação do paradigma terapêutico do cancro pancreático.

Tendo em consideração este estudo, têm sido investigados diversos indutores de ferroptose e abordagens químicas inovadoras, como ilustrado no quadro 4.2 que reúne de forma sistematizada os avanços experimentais mais recentes, evidenciando a diversidade de estratégias em investigação e o seu potencial translacional no contexto do cancro do pâncreas.

**Quadro 4.2.** Diferentes estratégias de indução celular. Indutor, mecanismo de ação, características principais, resultados obtidos em contexto experimental e relação com o alvo celular/ tumoral. Adaptado de (124,127)

<b>Indutor / Estratégia</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Características Principais</b>	<b>Resultados / Contexto Experimental</b>
<b>Fento-1</b>	Liberta ferro reativo em lisossomas tumorais, promovendo a reação de Fenton → geração de ·OH → peroxidação lipídica	Indutor de ferroptose	Fento-1
<b>Moléculas híbridas Salinomicina-DHA</b>	Libertação de espécies reativas em ambiente lisossomal → ferroptose dependente de ferro	Compostos híbridos sensíveis ao ferro	Moléculas híbridas Salinomicina- di-hidroartemisinina (DHA)
<b>Inibição de MGST1</b>	Inibição de enzima anti-ferroptótica → aumento do stress oxidativo → sensibilização à ferroptose	Estratégia de modulação genética/proteica	Inibição da glutathiona S-transferase microsomal 1 (MGST1)
<b>Diphenyl diselenide (DBDS)</b>	Induz perturbações mitocondriais → aumento de espécies reativas de	- Pequena molécula com propriedades pro-oxidantes	Diphenyl diselenide (DBDS)

	oxigénio (ROS) → ferroptose		
<b>Sinvastatina</b>	Inibição da via do mevalonato → redução da síntese de coenzimas antioxidantes → aumento de peroxidação lipídica	- Fármaco amplamente disponível	Simvastatina
<b>Nanopartículas inteligentes</b>	Libertação controlada de fármacos em resposta ao pH ácido ou à glutationa tumoral → promoção localizada de ferroptose	- Nanossistemas sensíveis ao microambiente tumoral	Nanopartículas inteligentes

## **5. Desafios e Perspetivas Futuras**

### **5.1. Terapia Personalizada e Biomarcadores Preditivos**

A terapia personalizada tem vindo a ganhar destaque como uma abordagem promissora no tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), uma das neoplasias mais letais, resistente à terapêutica convencional. Esta abordagem baseia-se no princípio de que cada tumor é único, com alterações genéticas e moleculares específicas que influenciam a resposta ao tratamento. Nesse sentido, o uso de biomarcadores preditivos tem-se revelado essencial para guiar decisões clínicas mais precisas e eficazes (128).

Um dos pilares da terapia personalizada em oncologia pancreática é a identificação de mutações genéticas que influenciem a sensibilidade ou resistência às terapias disponíveis. Neste contexto, as mutações nos genes do cancro da mama 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2) têm merecido particular atenção. Estes genes estão envolvidos na reparação do DNA por recombinação homóloga, e quando mutados tornam o tumor potencialmente sensível a inibidores da Poli ADP-Ribose polimerase (iPARP), uma classe de fármacos que atua precisamente sobre esta via de reparação. Assim, esta estratégia permite uma maior eficácia terapêutica e também a redução dos efeitos secundários, pois direciona o tratamento para as vulnerabilidades específicas das células tumorais (128,129).

Paralelamente, os microRNAs (miRNAs) têm-se afirmado como uma classe emergente de biomarcadores com grande potencial de diagnóstico, prognóstico e terapêutico. Estas pequenas moléculas de RNA não codificante, que regulam a expressão génica ao nível pós-transcricional, estão frequentemente desreguladas em diversos tipos de cancro, incluindo o ADP. Estudos recentes destacam os miR-21, miR-155 e miR-221, frequentemente

sobre expressos em tumores pancreáticos, que estão associados ao aumento da agressividade tumoral e à resposta diminuída à quimioterapia (130). A sua deteção no sangue, através de vesículas extracelulares libertadas pelas células tumorais, designadas por exossomas, tem possibilitado o desenvolvimento de métodos de diagnóstico não invasivos, como a biópsia líquida. A deteção de miR-1246, miR-21 e miR-451a em exossomas séricos demonstrou sensibilidade e especificidade significativas, permitindo distinguir indivíduos com ADP de indivíduos saudáveis, o que reforça o seu potencial para diagnóstico precoce, monitorização da progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento (129,130).

Para além dos miRNAs, uma investigação recente explorou também biomarcadores proteómicos no sangue. Um estudo prospetivo envolvendo coortes da China e do Reino Unido identificou duas proteínas pertencentes à família regenerativa, proteína regenerativa 1A e 1B (REG1A e REG1B), fortemente associadas ao risco de desenvolvimento de cancro pancreático. Foi demonstrado que doentes com ADP continham níveis elevados destas proteínas em anos anteriores ao diagnóstico clínico (131). A aplicação de análise por randomização mendeliana confirmou o seu potencial efeito causal, o que sugere o valor destas proteínas como biomarcadores de deteção precoce e também a sua relevância como potenciais alvos terapêuticos. Foi também documentado que os níveis destas proteínas aumentam progressivamente à medida que o diagnóstico se aproxima, o que reforça a sua utilidade clínica ao nível diagnóstico, além do potencial no desenvolvimento de novos fármacos (131,132).

Outro avanço importante na área da medicina personalizada é o uso de organoides modelo tridimensionais derivados diretamente de tecido tumoral dos pacientes. Estes modelos conseguem reproduzir, de forma fiel, as características histológicas e genéticas do tumor original, permitindo testar diferentes fármacos *in vitro* e prever com maior fiabilidade a resposta ao tratamento em cada caso (133). Os organoides representam uma plataforma valiosa para o desenvolvimento de ensaios terapêuticos personalizados, reduzindo os tempos de resposta e aumentando a probabilidade de sucesso terapêutico. Tecnologias

emergentes, como sistemas de microfluídica e coculturas com fibroblastos e células imunitárias, e a impressão 3D, tornam estes modelos ainda mais completos e representativos da realidade tumoral, permitindo uma simulação mais fiel do microambiente tumoral e das interações que influenciam a eficácia dos tratamentos (133). A par destes avanços laboratoriais, a integração de tecnologias computacionais avançadas, como algoritmos de inteligência artificial (IA) e aprendizagem-máquina (*machine learning*; ML), tem aberto novas possibilidades na personalização do tratamento do ADP. Estas ferramentas permitem integrar grandes volumes de dados clínicos, genéticos, moleculares e de imagem, gerando modelos preditivos de resposta terapêutica com elevada precisão. A combinação de diferentes biomarcadores, por exemplo perfis de miRNAs e o tradicional marcador antigénio carboidrato 19-9 (CA19-9), com técnicas analíticas baseadas em IA, tem aportado melhorias significativas na sensibilidade e especificidade do diagnóstico e prognóstico da doença (128,131).

Apesar dos notáveis avanços é importante reconhecer que persistem desafios significativos, nomeadamente na validação clínica de muitos destes biomarcadores e na sua implementação em larga escala na prática clínica. No entanto, a tendência é indicativa de que caminhamos para uma era onde o tratamento do cancro pancreático será cada vez mais individualizado, baseado em evidência molecular robusta, com maior eficácia e menor toxicidade (129,131,133).

Em suma, a integração de biomarcadores preditivos, desde mutações genéticas a perfis proteómicos e de miRNAs, com ferramentas laboratoriais e tecnológicas avançadas, representa um passo fundamental na concretização da medicina personalizada no ADP. Esta abordagem integrada não só tem potencial para melhorar significativamente o diagnóstico precoce e a estratificação dos doentes, como também para aumentar a taxa de resposta aos tratamentos e, conseqüentemente, a esperança de vida dos pacientes afetados por esta forma tão devastadora de cancro.

De forma a sintetizar os principais avanços nesta área, o quadro 5.1 reúne alguns dos biomarcadores mais relevantes estudados no adenocarcinoma ductal pancreático, incluindo mutações genéticas, como nos genes BRCA1/2,

diferentes microRNAs (miR-21, miR-155, miR-221, miR-1246 e miR-451a) e proteínas circulantes da família REG. Estes biomarcadores distinguem-se não só pelas suas funções, associadas à reparação do DNA, à agressividade tumoral ou à resistência terapêutica, mas também pelas diferentes fontes de detecção, que vão desde tecido tumoral até amostras de soro ou plasma. A sistematização destes elementos evidencia o seu potencial clínico no diagnóstico precoce, prognóstico e monitorização da resposta terapêutica, reforçando o papel central da medicina personalizada no cancro pancreático.

**Quadro 5.1.** Biomarcadores associados ao adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), apresentando o tipo de biomarcador (mutação genética, miRNA ou proteína circulante), a sua função/ importância clínica (diagnóstico, prognóstico, resposta terapêutica) e a fonte de detecção (tecido tumoral, exossomas/soro ou plasma). Adaptado de (128–131,133).

<b>Biomarcador</b>	<b>Tipo</b>	<b>Função/Importância</b>	<b>Fonte</b>
<b>BRCA1/2</b>	Mutação genética	Associa-se a defeitos na reparação do DNA; indica sensibilidade a Inibidores da Poli ADP-Ribose polimerase	Tecido tumoral/genético
<b>miR-21</b>	miRNA	Sobre-expressão associada a maior agressividade e resistência à quimioterapia	Exossomas/soro
<b>miR-155</b>	miRNA	Sobre-expressão associada a tumores agressivos	Exossomas/soro
<b>miR-221</b>	miRNA	Sobre-expressão em ADP, associada a menor resposta terapêutica	Exossomas/soro
<b>miR-1246</b>	miRNA (em exossomas)	Biomarcador detetado em exossomas; útil no diagnóstico precoce por biópsia líquida	Exossomas/soro
<b>miR-451a</b>	miRNA (em exossomas)	Indicador precoce do ADP, encontrado em exossomas com boa especificidade	Exossomas/soro
<b>REG1A</b>	Proteína circulante	Expressão aumentada antes do diagnóstico de ADP; potencial	Soro/plasma

		biomarcador e alvo terapêutico	
<b>REG1B</b>	Proteína circulante	Tal como REG1A, associada ao risco aumentado de PDAC e possível alvo terapêutico	Soro/plasma

## 5.2. Potencial da Química na Descoberta de Novas Terapias e a Inteligência Artificial

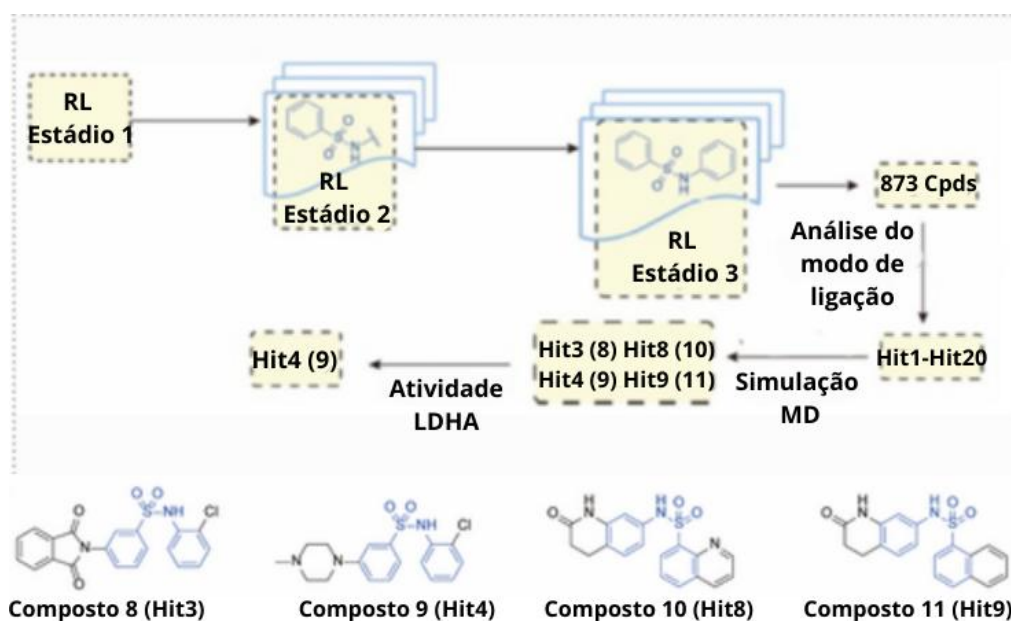
A descoberta de novos fármacos para o tratamento do cancro do pâncreas continua a ser um dos maiores desafios da medicina moderna. O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), em particular, permanece uma das neoplasias mais letais, em grande parte devido à sua deteção tardia e à escassez de terapias verdadeiramente eficazes. Neste cenário a química medicinal revela-se um campo fundamental, tanto no desenho racional de novas moléculas que explorem especificidades do tumor, ajustando os parâmetros farmacodinâmicos e as propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade (ADMET), como no processo de desenvolvimento requerido para que essas moléculas se convertam em formulações farmacológicas com utilidade clínica em ADP.

O estudo recente de Gong et al. (2025) oferece um exemplo inspirador de como a química farmacêutica, aliada à inteligência artificial (IA), pode acelerar este processo. Os investigadores utilizaram técnicas avançadas de aprendizagem por reforço e desenho molecular assistido por algoritmos, para identificar uma nova classe de compostos com potencial terapêutico contra o ADP(134). Neste trabalho, os autores procuraram inibir uma enzima crucial para o metabolismo das células tumorais, a lactato desidrogenase A (LDHA). Esta enzima está intimamente ligada ao chamado efeito de Warburg, um fenómeno metabólico em que as células cancerígenas optam por metabolizar a glicose principalmente através da via glicolítica, mesmo na presença de oxigénio. Ao bloquear a LDHA é possível interromper esse metabolismo desregulado, comprometendo a sobrevivência das células tumorais(134).

Utilizando um modelo de IA treinado com grandes bases de dados de estruturas moleculares (ChEMBL), os autores criaram, de raiz, mais de 4.600 moléculas candidatas. Estas estruturas foram avaliadas quanto à sua capacidade de ligação à LDHA, estabilidade, solubilidade e outras propriedades relevantes, através de técnicas como docking molecular, simulações de dinâmica molecular e cálculos de energia livre de ligação(134).

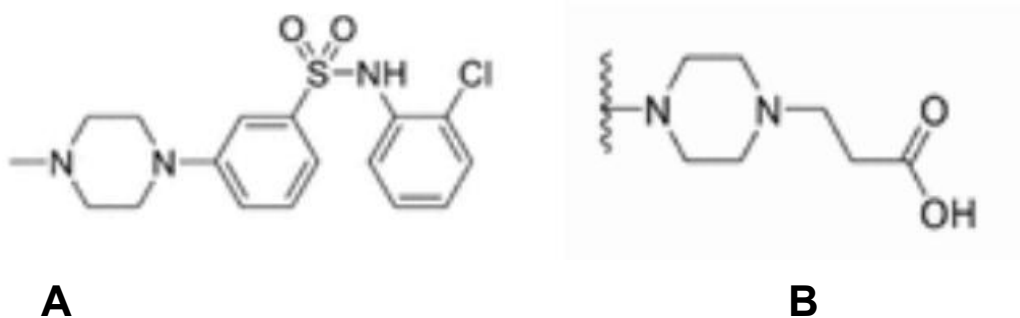
Após vários ciclos de refinamento computacional, a molécula identificada como composto 28 destacou-se pelos resultados promissores: inibiu fortemente a LDHA ( $IC_{50} = 156$  nM), reduziu a produção de lactato e demonstrou eficácia antitumoral em modelos animais, sem sinais evidentes de toxicidade(134).

A jornada para a identificação do composto final passou por várias iterações de desenho molecular, incluindo a análise de diferentes estruturas, como o composto 9, tal como representado na figura 5.1. Seguiu-se um fluxo de trabalho baseado em *reinforcement learning* (RL) para a obtenção de novos inibidores de LDHA, através do qual foram criadas 873 moléculas de N-fenilbenzenossulfonamida como potenciais candidatos. Estas estruturas foram posteriormente submetidas a um rigoroso processo de validação em múltiplas etapas, envolvendo dosagem molecular, simulações de dinâmica molecular (MD) e triagem da atividade inibitória sobre a LDHA. Este processo permitiu identificar nove compostos ativos, entre os quais se destacou o Composto 9 (Hit4), considerado um candidato promissor e ponto de partida para futuras otimizações.(134)



**Figura 5.1.** Fluxograma representativo do processo de triagem virtual de 873 compostos (873 Cpds) com recurso a diferentes estádios de *docking* molecular (RL Estádios 1–3), seguido de análise do modo de ligação e simulações de dinâmica molecular (MD). Adaptado de (134). RL: *Reinforcement Learning*; LDHA: Lactato desidrogenase; MD: Dinâmica molecular; Cpds: Compostos.

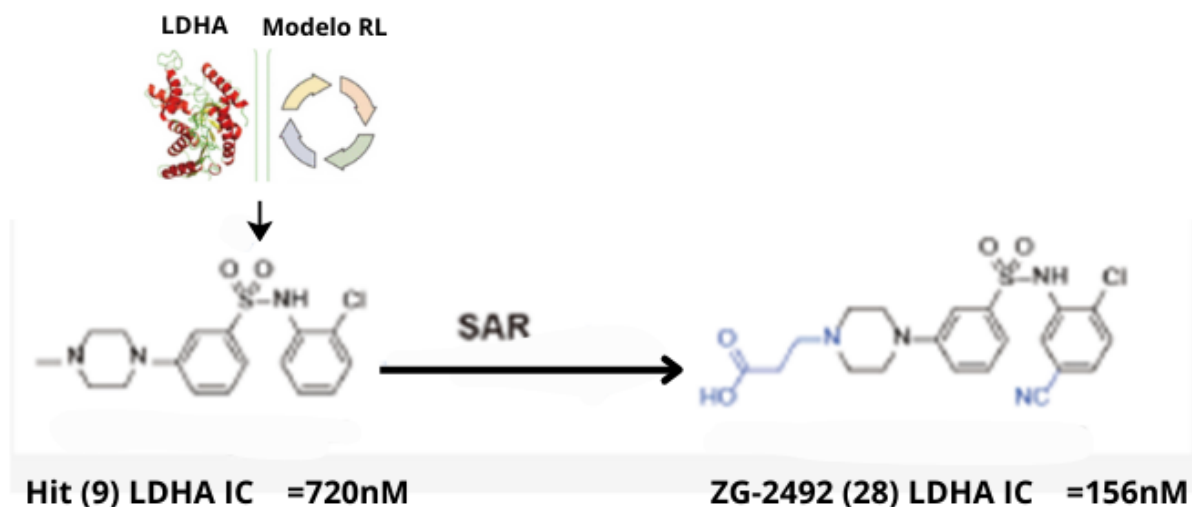
Na figura 5.2 encontram-se representados os compostos 9 e 28, designados respetivamente como A e B. O composto 9 apresenta uma estrutura mais complexa, caracterizada pela presença de um grupo sulfonamida aromático, um anel clorado e um grupo piperidínico, elementos estruturais que lhe conferem potencial bioativo, sobretudo pela possibilidade de interações hidrofóbicas e por pontes de hidrogénio com alvos moleculares. Já o composto 28 apresenta uma estrutura química mais simples, composta por um anel piperazínico ligado a uma cadeia lateral com um grupo ácido carboxílico, o que sugere um papel distinto, relacionado com o aumento da solubilidade e da interação iónica em meobiológico. (134)



**Figura 5.2.** Representação estrutural dos compostos 9 e 28, identificados como A e B respectivamente. Adaptado de (134).

Este composto inicial, gerado na primeira fase de triagem algorítmica, demonstrava afinidade apreciável pela LDHA, mas apresentava limitações críticas ao nível da solubilidade em meio biológico e da estabilidade metabólica. Quimicamente, o composto 9 possuía um padrão de substituição na anilina terminal que promovia interações favoráveis com o centro ativo da enzima, mas que simultaneamente o tornava suscetível à oxidação por enzimas hepáticas.

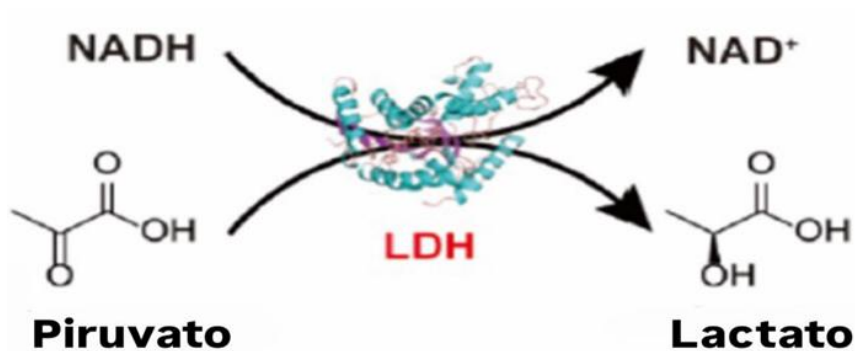
Para ultrapassar essas limitações, os investigadores introduziram restrições conformacionais e grupos estabilizantes, otimizando as propriedades ADMET sem comprometer a atividade biológica. Através dessa reestruturação racional, nasceu o composto 28 estruturalmente mais robusto, com melhor farmacocinética e capacidade superior de se ligar ao alvo enzimático, tal como está representado na figura 5.3 (134).



**Figura 5.3.** Estratégia de identificação e otimização de inibidores da LDHA utilizando modelo de *reinforcement learning* (RL). Adaptado de (134). LDHA: Lactato desidrogenase; SAR: Relação estrutura atividade.

Esta estratégia é particularmente relevante no contexto do metabolismo tumoral. A LDHA catalisa a conversão de piruvato em lactato, promovendo a regeneração de nicotinamida adenina dinucleótido na sua forma oxidada (NAD<sup>+</sup>) e sustentando a glicólise intensiva típica das células tumorais, na figura 5.4 está representado a reação de conversão de piruvato em lactato. Ao inibir essa enzima, interrompe-se a produção de lactato e o ciclo glicolítico, resultando no acúmulo de piruvato e colapso energético da célula.

Esta interferência no metabolismo central do tumor é uma das abordagens mais promissoras da oncologia metabólica moderna(134).



**Figura 5.4.** Representação da conversão do piruvato em lactato, catalisada pela enzima lactato desidrogenase (LDH), com oxidação de nicotinamida adenina dinucleótido reduzido (NADH) a nicotinamida adenina dinucleótido na sua forma oxidada (NAD<sup>+</sup>), permitindo a continuação da glicólise em condições anaeróbias. Adaptado de (134).

Este estudo é especialmente relevante não apenas pelo valor do composto desenvolvido, mas pelo método inovador utilizado. O uso de IA generativa, através da plataforma REINVENT, permitiu explorar novas estruturas moleculares fora dos limites dos fármacos tradicionais, reduzindo significativamente o tempo e os custos associados à fase de descoberta. É uma clara demonstração de como a química medicinal moderna não se faz apenas no laboratório, mas também através de algoritmos, modelos preditivos e análise de dados em grande escala (134,135).

Complementando esta vertente terapêutica, o potencial da inteligência artificial também está a ser explorado no contexto da deteção precoce do cancro pancreático. O relatório “Artificial Intelligence and Early Detection of Pancreatic Cancer”, promovido pela Kenner Family Research Fund, destaca como a IA pode contribuir para identificar indivíduos em risco, reconhecer biomarcadores precoces e otimizar a estratificação de pacientes para exames de rastreio personalizados.(135)

A integração entre estes dois mundos diagnóstico precoce e terapias direcionadas representa um avanço crucial. Por um lado, detetar o ADP numa fase em que é ainda ressecável pode melhorar significativamente o prognóstico.

Por outro, dispor de compostos inovadores, como os N-fenilbenzenossulfonamidas identificados por Gong et al., pode oferecer novas opções terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas do que os quimioterápicos convencionais.(134)

Em suma, a química farmacêutica atual está a atravessar uma transformação profunda, impulsionada pela colaboração entre a ciência dos materiais, a biologia molecular e a inteligência artificial. O caminho para novas terapias no cancro do pâncreas passa, inevitavelmente, por estas abordagens integradas, mais estratégicas e tecnologicamente avançadas. A esperança reside na capacidade de combinar criatividade científica com o poder analítico das máquinas, abrindo portas para tratamentos mais personalizados e eficazes para um dos cancros mais desafiantes da atualidade.

## 6. Conclusão

O cancro do pâncreas, em particular o adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), mantém-se como uma das neoplasias mais letais e desafiantes na prática clínica. O estudo realizado nesta dissertação permitiu aprofundar o conhecimento sobre a fisiologia pancreática e as principais patologias que podem afetar este órgão, desde as inflamações agudas e crónicas, passando pelas neoplasias císticas e sólidas, até às formas malignas mais agressivas. A compreensão destes mecanismos fisiopatológicos é essencial para perceber não só a complexidade da doença, mas também os múltiplos obstáculos que esta coloca à deteção precoce e ao tratamento eficaz.

A análise epidemiológica revelou que a incidência e mortalidade do cancro pancreático têm aumentado de forma consistente nas últimas décadas, tendência explicada por fatores como o envelhecimento populacional, hábitos de vida pouco saudáveis e predisposições genéticas. A ausência de sintomas específicos nas fases iniciais e a localização anatómica do pâncreas contribuem para um diagnóstico geralmente tardio, quando a doença já se encontra em estádios avançados. A cirurgia, que é a única opção de cura, é viável apenas para uma minoria de doentes, visto que a sua viabilidade depende da localização do tumor.

No campo terapêutico, verificou-se que, embora a quimioterapia continue a desempenhar um papel central, o seu impacto permanece limitado. A utilização de fármacos como 5-fluorouracilo, paclitaxel, irinotecano, gemcitabina, oxaliplatina e ácido folínico, seja em monoterapia ou em regimes combinados como o FOLFIRINOX, ou a associação gemcitabina–nab-paclitaxel, têm permitido ganhos importantes em termos de resposta tumoral e controlo sintomático. Contudo, a elevada toxicidade e a resistência tumoral, resultante tanto de alterações moleculares nas células cancerígenas como do seu microambiente protetor, continuam a condicionar a eficácia destas abordagens.

O estudo aprofundado destes fármacos revelou que os resultados dos estudos de relação estrutura-atividade (SAR), os perfis farmacodinâmico e farmacocinético e o conhecimento sobre potenciais interações farmacológicas são aspetos determinantes para compreender o seu perfil terapêutico e orientar a sua utilização clínica. O conhecimento destas características permite não só otimizar as doses e combinações, mas também antecipar e mitigar reações adversas que impactam significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Para além das terapias clássicas, novas estratégias químico-farmacêuticas emergem como uma esperança na luta contra o cancro pancreático. Entre estas, destacam-se o desenvolvimento de derivados estruturais mais seletivos, terapias alvo que interferem com vias moleculares específicas, imunoterapias que tentam contornar a imunossupressão induzida pelo tumor, e a aplicação da nanotecnologia para melhorar a entrega e a penetração tumoral dos fármacos. Estes avanços, ainda em fase de investigação ou aplicação clínica limitada, representam um passo decisivo para ultrapassar as barreiras impostas pelo microambiente tumoral e pela heterogeneidade genética das células malignas.

Em suma, esta dissertação evidencia que o combate a Neoplasias Pancreáticas exige uma abordagem integrada, que deve unir prevenção, diagnóstico precoce, otimização das terapias já existentes e aposta contínua em inovação farmacêutica e tecnológica. O futuro do tratamento desta neoplasia dependerá não só da descoberta de novos agentes e combinações, mas também da implementação de estratégias de medicina personalizada que atendam às particularidades de cada doente e de cada tumor. Apenas através desta visão multidisciplinar e centrada no doente será possível alterar de forma significativa o prognóstico e devolver esperança a quem enfrenta esta doença devastadora.

## Referências Bibliográficas

1. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. *Front Physiol.* 30 de março de 2022;13:807632.
2. Roth MT, Cardin DB, Berlin JD. Recent advances in the treatment of pancreatic cancer. *F1000Research.* 21 de fevereiro de 2020;9:F1000 Faculty Rev-131.
3. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 17 de março de 2025]. Pancreatite aguda - Distúrbios gastrointestinais. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-gastrointestinais/pancreatite/pancreatite-aguda>
4. Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [citado 17 de março de 2025]. Fatos rápidos: Pancreatite aguda. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/fatos-rápidos-distúrbios-digestivos/pancreatite/pancreatite-aguda>
5. Cruz MAA, Moutinho-Ribeiro P, Costa-Moreira P, Macedo G. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: Unfolding an Intriguing Condition. *GE Port J Gastroenterol.* maio de 2022;29(3):151–62.
6. Chiaradia P, Larrañaga N, Roccatagliata N, De Vedia M, Vallejos J. Tumor neuroendocrino de pâncreas. *Rev Argent Radiol Argent J Radiol.* 8 de março de 2023;87(1):9566.
7. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, Bangeas P, Giakoustidis D, Papadopoulos VN, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg.* 2023;10:1064145.
8. Coelho JCU, Freitas ACT de, Cunha FB da, Kishi NM. Neoplasia cística mucinosa do pâncreas. *BioSCIENCE.* 22 de dezembro de 2023;81(2):18–18.
9. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 11 de setembro de 2014;371(11):1039–49.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12 de maio de 2011;364(19):1817–25.
11. Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A. Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment. *Cancers.* 3 de novembro de 2021;13(21):5510.
12. Beutel AK, Halbrook CJ. Barriers and opportunities for gemcitabine in pancreatic cancer therapy. *Am J Physiol-Cell Physiol.* fevereiro de 2023;324(2):C540–52.

13. Neesse A, Krug S, Gress TM, Tuveson DA, Michl P. Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma. *OncoTargets Ther.* 18 de dezembro de 2013;7:33–43.
14. Bruxo M. Pancreatic cancer “will be Portugal’s second deadliest cancer by 2035” [Internet]. Portugal Resident. 2024 [citado 9 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.portugalresident.com/pancreatic-cancer-will-be-portugals-second-deadliest-cancer-by-2035/>
15. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 25 de julho de 2019;381(4):317–27.
16. Kamimura N, Wolf AM, Iwai Y. Development of Cancer Immunotherapy Targeting the PD-1 Pathway. *J Nippon Med Sch.* 2019;86(1):10–4.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
18. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* fevereiro de 2019;10(1):10–27.
19. Atlas da Mortalidade por Cancro em Portugal e Espanha mostra padrões de risco semelhantes - INSA [Internet]. [citado 9 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/atlas-da-mortalidade-por-cancro-em-portugal-e-espanha-mostra-padroes-de-risco-semelhantes-2/>
20. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Médicale.* 1 de março de 2019;48(3):e159–74.
21. Fluorouracil [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00544>
22. Navigating structure–activity landscapes. *Drug Discov Today.* 1 de julho de 2009;14(13–14):698–705.
23. N R, D N, J J, S B, M M. Resistance to 5-fluorouracil: The molecular mechanisms of development in colon cancer cells. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 15 de novembro de 2024 [citado 10 de junho de 2025];983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39241942/>
24. Azwar S, Seow HF, Abdullah M, Faisal Jabar M, Mohtarrudin N. Recent Updates on Mechanisms of Resistance to 5-Fluorouracil and Reversal Strategies in Colon Cancer Treatment. *Biology.* setembro de 2021;10(9):854.
25. Derissen EJB, Jacobs BAW, Huitema ADR, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH. Exploring the intracellular pharmacokinetics of the 5-fluorouracil nucleotides during capecitabine treatment. *Br J Clin Pharmacol.* maio de 2016;81(5):949–57.
26. Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Adv Cancer Res.* 2022;155:131–66.

27. Exposição sistêmica ao 5-fluorouracil e seu metabólito, 5,6-di-hidrofluorouracil, e desenvolvimento de uma estratégia de amostragem limitada para o manejo terapêutico do 5-fluorouracil em pacientes com malignidade gastrointestinal - PubMed [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592630/>
28. Dolat M, Macaire P, Goirand F, Vincent J, Hennequin A, Palmier R, et al. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. *Pharm Basel Switz.* 23 de novembro de 2020;13(11):416.
29. Questões e limitações dos biomarcadores disponíveis para toxicidade da quimioterapia baseada em fluoropirimidina: uma revisão narrativa da literatura - PubMed [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895696/>
30. Resistência ao 5-fluorouracil mediada pela di-hidropirimidina desidrogenase: investigação mecanística e solução - PubMed [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407958/>
31. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* fevereiro de 2018;103(2):210–6.
32. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed Pharmacother.* 1 de maio de 2021;137:111285.
33. Mielke H, Algharably EAE, Gundert-Remy U. 5-Fluorouracil Toxicity: Revisiting the Relevance of Pharmacokinetic Parameters. *Pharmaceuticals.* maio de 2025;18(5):653.
34. What is the mechanism of Capecitabine? [Internet]. [citado 10 de junho de 2025]. Disponível em: <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-the-mechanism-of-capecitabine>
35. Knikman JE, Gelderblom H, Beijnen JH, Cats A, Guchelaar HJ, Henricks LM. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther.* março de 2021;109(3):591–604.
36. Wang C, Li S, Zhao J, Yang H, Yin F, Ding M, et al. Design and SAR of Withangulatin A Analogues that Act as Covalent TrxR Inhibitors through the Michael Addition Reaction Showing Potential in Cancer Treatment. *J Med Chem.* 8 de outubro de 2020;63(19):11195–214.
37. Floudas CS, Brar G, Greten TF. Immunotherapy: Current Status and Future Perspectives. *Dig Dis Sci.* abril de 2019;64(4):1030–40.
38. Paclitaxel [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01229>

39. ChemInform Abstract: Recent Advances in Structure Modifications of Taxol (Paclitaxel) | Request PDF. ResearchGate [Internet]. [citado 10 de junho de 2025]; Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/250531831\\_ChemInform\\_Abstract\\_Recent\\_Advances\\_in\\_Structure\\_Modifications\\_of\\_Taxol\\_Paclitaxel](https://www.researchgate.net/publication/250531831_ChemInform_Abstract_Recent_Advances_in_Structure_Modifications_of_Taxol_Paclitaxel)
40. Docetaxel [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em:  
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01248>
41. Cabazitaxel: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em:  
<https://go.drugbank.com/drugs/DB06772>
42. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel. *Chin J Nat Med*. 1 de dezembro de 2020;18(12):890–7.
43. Zhao S, Tang Y, Wang R, Najafi M. Mechanisms of cancer cell death induction by paclitaxel: an updated review. *Apoptosis*. 1 de outubro de 2022;27(9):647–67.
44. Hertz DL, Joerger M, Bang YJ, Mathijssen RH, Zhou C, Zhang L, et al. Paclitaxel therapeutic drug monitoring - International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology recommendations. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de maio de 2024 [citado 12 de maio de 2025];202. Disponível em:  
[https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(24\)00680-4/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(24)00680-4/fulltext)
45. Maximum Tolerated Dose and Pharmacokinetics of Paclitaxel Micellar in Patients with Recurrent Malignant Solid Tumours: A Dose-Escalation Study - PubMed [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879251/>
46. Paclitaxel - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/>
47. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy - PMC [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3975654/>
48. A massa muscular afeta a exposição sistêmica ao paclitaxel e pode influenciar a dosagem personalizada de paclitaxel - PubMed [Internet]. [citado 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083783/>
49. An Open-Label, Randomized, Parallel, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Polymeric Micelle-Formulated Paclitaxel Compared to Conventional Cremophor EL-Based Paclitaxel for Recurrent or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2016.289>
50. Paclitaxel - StatPearls - Estante NCBI [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/>
51. Managing Drug Interactions in Cancer Therapy: A Guide for the Advanced Practitioner - PMC [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6167087/>

52. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping - PubMed [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25618289/>
53. Regulação dos transportadores de efluxo ABC na barreira hematoencefálica em distúrbios de saúde e neurológicos - PubMed [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187753/>
54. Irinotecan [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00762>
55. Thomas A, Pommier Y. Targeting Topoisomerase I in the Era of Precision Medicine. *Clin Cancer Res.* 15 de novembro de 2019;25(22):6581–9.
56. Bao X, Wu J, Kim S, LoRusso P, Li J. Pharmacometabolomics Reveals Irinotecan Mechanism of Action in Cancer Patients. *J Clin Pharmacol.* janeiro de 2019;59(1):20–34.
57. Kciuk M, Marciniak B, Kontek R. Irinotecan-Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview. *Int J Mol Sci.* 12 de julho de 2020;21(14):4919.
58. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics - PubMed [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520731/>
59. Drug-Drug Interactions of Irinotecan, 5-Fluorouracil, Folinic Acid and Oxaliplatin and Its Activity in Colorectal Carcinoma Treatment - PubMed [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512790/>
60. Development of a physiologically based pharmacokinetic model to predict irinotecan disposition during inflammation - PubMed [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35430260/>
61. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.autopsyandcasereports.org/article/doi/10.4322/acr.2019.087>
62. Predictive Value of UGT1A1 Polymorphisms in Irinotecan-Induced Toxicity and Therapeutic Efficacy in Colorectal Cancer Patients [Internet]. [citado 14 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cancertreatmentjournal.com/articles/predictive-value-of-ugt1a1-polymorphisms-in-irinotecan-induced-toxicity-and-therapeutic-efficacy-in-colorectal-cancer-patients.html>
63. Lipotecan [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB17385>
64. Belotecan [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12459>
65. Gemcitabine [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00441>

66. Liu K, Geng Y, Wang L, Xu H, Zou M, Li Y, et al. Systematic exploration of the underlying mechanism of gemcitabine resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Mol Oncol*. agosto de 2022;16(16):3034–51.
67. Ciccolini J, Serdjabi C, Peters GJ, Giovannetti E. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78:1–12.
68. Nucleoside transport and its significance for anticancer drug resistance - PubMed [Internet]. [citado 19 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092812/>
69. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs - PubMed [Internet]. [citado 19 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495470/>
70. Gemcitabine combined with cisplatin as adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A retrospective analysis - PubMed [Internet]. [citado 19 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745824/>
71. Oxaliplatin [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00526>
72. Molecular and cellular mechanisms of chemoresistance in pancreatic cancer. *Adv Biol Regul*. 1 de maio de 2018;68:77–87.
73. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: A Review in the Era of Molecularly Targeted Therapy. *Curr Oncol*. fevereiro de 2011;18(1):18–25.
74. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. abril de 2005;4(4):307–20.
75. Valenzuela MMA, Neidigh JW, Wall NR. Antimetabolite Treatment for Pancreatic Cancer. *Chemotherapy*. dezembro de 2014;3(3):137.
76. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy - PubMed [Internet]. [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625587/>
77. Immunogenic cell death in colon cancer prevention and therapy - PMC [Internet]. [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7593824/>
78. Farmacocinética clínica da oxaliplatina: uma revisão crítica - PubMed [Internet]. [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778943/>
79. Farmacocinética e biotransformações da oxaliplatina em comparação com a ormaplatina após uma única injeção intravenosa em bolus em ratos - PubMed [Internet]. [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367745/>
80. (PDF) Oxaliplatin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Three Metastatic Colorectal Cancer Patients with Hemodialysis [Internet]. [citado 21 de maio de 2025].

Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/312299562\\_Oxaliplatin\\_Pharmacokinetics\\_and\\_Pharmacodynamics\\_in\\_Three\\_Metastatic\\_Colorectal\\_Cancer\\_Patients\\_with\\_Hemodialysis](https://www.researchgate.net/publication/312299562_Oxaliplatin_Pharmacokinetics_and_Pharmacodynamics_in_Three_Metastatic_Colorectal_Cancer_Patients_with_Hemodialysis)

81. The Safety of FOLFIRINOX Regimen: Oxaliplatin and Irinotecan Sequence of Administration [Internet]. [citado 21 de maio de 2025]. Disponível em: <https://jhonline.com/issue-archive/2022-issues/march-2022-vol-12-special-feature/the-safety-of-folfirinox-regimen-oxaliplatin-and-irinotecan-sequence-of-administration>
82. Leucovorin [Internet]. [citado 21 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00650>
83. Folinic Acid - PubMed [Internet]. [citado 11 de junho de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424816/>
84. Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The antifolates. *Hematol Oncol Clin North Am.* junho de 2012;26(3):629–48, ix.
85. Folinic Acid - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545232/>
86. Resgate de ácido folínico após profilaxia da doença do enxerto versus hospedeiro com metotrexato para reduzir a mucosite e melhorar a probabilidade de administração de metotrexato no dia +11 - Papel do farmacêutico de transplante de células hematopoiéticas no desenvolvimento de diretrizes do programa - Biologia do transplante de sangue e medula óssea [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(14\)00862-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(14)00862-3/fulltext)
87. Clinical implications of the Drug-Drug Interaction in Cancer Patients treated with innovative oncological treatments - PubMed [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838928/>
88. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review | Cureus [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/114596-overview-of-methotrexate-toxicity-a-comprehensive-literature-review#!/>
89. Ribeiro R, Amorim JP, Lamas N, Carvalho J, Giesteira B, França M. Preditores de sobrevivência e margens cirúrgicas positivas em doentes com adenocarcinoma do pâncreas: Um estudo retrospectivo num único centro. *Acta Radiol Port.* 2021;33(2):9–14.
90. Fang YT, Yang WW, Niu YR, Sun YK. Recent advances in targeted therapy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 15 de abril de 2023;15(4):571–95.
91. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl.* 27 de junho de 2020;395(10242):2008–20.
92. Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev.* julho de 2009;109(7):2880–93.

93. Koltai T, Reshkin SJ, Carvalho TMA, Di Molfetta D, Greco MR, Alfarouk KO, et al. Resistance to Gemcitabine in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Physiopathologic and Pharmacologic Review. *Cancers*. 18 de maio de 2022;14(10):2486.
94. Santofimia-Castaño P, Iovanna J. Combating pancreatic cancer chemoresistance by triggering multiple cell death pathways. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AL*. abril de 2021;21(3):522–9.
95. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 de abril de 2021;19(4):439–57.
96. Yu X, Zhang Y, Chen C, Yao Q, Li M. Targeted Drug Delivery in Pancreatic Cancer. *Biochim Biophys Acta*. janeiro de 2010;1805(1):97.
97. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 de outubro de 2013;369(18):1691–703.
98. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de fevereiro de 2014;32(6):504–12.
99. Reni M, Zanon S, Peretti U, Chiaravalli M, Barone D, Pircher C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PACT-19): a randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. outubro de 2018;3(10):691–7.
100. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 1 de setembro de 2015;46(3):201–11.
101. Hu ZI, O'Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janeiro de 2024;21(1):7–24.
102. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de janeiro de 2013;31(1):23–9.
103. Siddiqui NS, Godara A, Byrne MM, Saif MW. Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. março de 2019;20(4):399–409.
104. ResearchGate [Internet]. [citado 19 de junho de 2025]. (PDF) Deoxycytidine kinase inactivation enhances gemcitabine resistance and sensitizes mitochondrial metabolism interference in pancreatic cancer. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/378153048\\_Deoxycytidine\\_kinase\\_inactivation\\_enhances\\_gemcitabine\\_resistance\\_and\\_sensitizes\\_mitochondrial\\_metabolism\\_interference\\_in\\_pancreatic\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/378153048_Deoxycytidine_kinase_inactivation_enhances_gemcitabine_resistance_and_sensitizes_mitochondrial_metabolism_interference_in_pancreatic_cancer)

105. Gamboa AC, Rupji M, Switchenko JM, Lee RM, Turgeon MK, Meyer BI, et al. Optimal timing and treatment strategy for pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. setembro de 2020;122(3):457–68.
106. Ishimoto U, Kinoshita A, Hirose Y, Shibata K, Ishii A, Shoji R, et al. The efficacy and safety of nab paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients over 75 years with unresectable pancreatic cancer compared with younger patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. setembro de 2019;84(3):647–54.
107. Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head and Neck Cancer Patients. *Transl Oncol*. maio de 2009;2(2):59–64.
108. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. fevereiro de 2015;107(2):dju413.
109. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, Greeno E, Tortora G, Ramanathan RK, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. janeiro de 2016;52:85–91.
110. Lee YE, Go GY, Koh EY, Yoon HN, Seo M, Hong SM, et al. Synergistic therapeutic combination with a CAF inhibitor enhances CAR-NK-mediated cytotoxicity via reduction of CAF-released IL-6. *J Immunother Cancer*. 27 de fevereiro de 2023;11(2):e006130.
111. Luo W, Wen T, Qu X. Tumor immune microenvironment-based therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: time to update the concept. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2 de janeiro de 2024;43(1):8.
112. Bhamidipati D, Haro-Silerio JI, Yap TA, Ngoi N. PARP inhibitors: enhancing efficacy through rational combinations. *Br J Cancer*. 5 de outubro de 2023;129(6):904–16.
113. Farhangnia P, Khorramdelazad H, Nickho H, Delbandi AA. Current and future immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer treatment. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 4 de junho de 2024;17:40.
114. Vitorakis N, Gargalionis AN, Papavassiliou KA, Adamopoulos C, Papavassiliou AG. Precision Targeting Strategies in Pancreatic Cancer: The Role of Tumor Microenvironment. *Cancers*. 19 de agosto de 2024;16(16):2876.
115. Long SA, Amparo AM, Goodhart G, Ahmad SA, Waters AM. Evaluation of KRAS inhibitor-directed therapies for pancreatic cancer treatment. *Front Oncol [Internet]*. 10 de maio de 2024 [citado 1 de julho de 2025];14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1402128/full>
116. Cotton K, Comer C, Caporali S, Butera A, Gurres S, Capradossi F, et al. Lipidome atlas of p53 mutant variants in pancreatic cancer. *Biol Direct*. 11 de abril de 2025;20(1):51.

117. Singh K, Shishodia G, Koul HK. Pancreatic cancer: genetics, disease progression, therapeutic resistance and treatment strategies. *J Cancer Metastasis Treat*. 5 de novembro de 2021;7(0):N/A-N/A.
118. Weadick B, Nayak D, Persaud AK, Hung SW, Raj R, Campbell MJ, et al. EMT-Induced Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer Involves the Functional Loss of Equilibrative Nucleoside Transporter 1. *Mol Cancer Ther*. 5 de fevereiro de 2021;20(2):410–22.
119. Gu D, Huang S, Zhao K, Zhang X, Zhang J, Xiong W. Global trends in resistance studies of gemcitabine and pancreatic cancer: a bibliometric and visual analysis from 2010 to 2024. *Front Pharmacol* [Internet]. 25 de abril de 2025 [citado 1 de julho de 2025];16. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1564561/full>
120. Bandi DSR, Nagaraju GP, Sarvesh S, Carstens JL, Foote JB, Graff EC, et al. ADT-1004: a first-in-class, oral pan-RAS inhibitor with robust antitumor activity in preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*. 13 de março de 2025;24(1):76.
121. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. junho de 2023;618(7963):144–50.
122. Sethna Z, Guasp P, Reiche C, Milighetti M, Ceglia N, Patterson E, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8+ T cells in pancreatic cancer. *Nature*. março de 2025;639(8056):1042–51.
123. Lopez J, Powles T, Braithe F, Siu LL, LoRusso P, Friedman CF, et al. Autogene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med*. janeiro de 2025;31(1):152–64.
124. Yang X, Luo W, Wang Y, Du Y, Yu R. Recent Advances in Nanotechnology-Based Approaches for Ferroptosis Therapy and Imaging Diagnosis in Pancreatic Cancer. *Pharmaceutics*. 20 de julho de 2025;17(7):937.
125. Simvastatin [Internet]. [citado 7 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00641>
126. Dibenzil disulfide | Sigma-Aldrich [Internet]. [citado 10 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/search/dibenzil-disulfide?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=dibenzil+disulfide&type=product>
127. Alshememry AK, Alsaleh NB, Alkhudair N, Alzhrani R, Alshamsan A. Recent nanotechnology advancements to treat multidrug-resistance pancreatic cancer: Pre-clinical and clinical overview. *Front Pharmacol* [Internet]. 24 de agosto de 2022 [citado 5 de agosto de 2025];13. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.933457/full>

128. Pancreatic cancer biomarkers: A pathway to advance in personalized treatment selection - Cancer Treatment Reviews [Internet]. [citado 7 de agosto de 2025]. Disponível em: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(24\)00046-X/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(24)00046-X/fulltext)
129. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 1 de maio de 2019;156(7):2024–40.
130. Madadjim R, An T, Cui J. MicroRNAs in Pancreatic Cancer: Advances in Biomarker Discovery and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2024;25(7):3914.
131. Lyu J, Jiang M, Zhu Z, Wu H, Kang H, Hao X, et al. Identification of biomarkers and potential therapeutic targets for pancreatic cancer by proteomic analysis in two prospective cohorts. *Cell Genomics* [Internet]. 12 de junho de 2024 [citado 7 de agosto de 2025];4(6). Disponível em: [https://www.cell.com/cell-genomics/abstract/S2666-979X\(24\)00127-7](https://www.cell.com/cell-genomics/abstract/S2666-979X(24)00127-7)
132. Hu H feng, Ye Z, Qin Y, Xu X wu, Yu X jun, Zhuo Q feng, et al. Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications. *Acta Pharmacol Sin*. novembro de 2021;42(11):1725–41.
133. Organoid technology for personalized pancreatic cancer therapy | Cellular Oncology [Internet]. [citado 7 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13402-021-00585-1>
134. Gong Q, Dong Y, Liang J, Zhou J, Zhang G, Yang L, et al. Machine-Learning-Driven Discovery of N-Phenylbenzenesulfonamides as a Novel Chemotype for Lactate Dehydrogenase A Inhibition with Anti-Pancreatic Cancer Activity. *J Med Chem*. 24 de julho de 2025;68(14):14384–404.
135. Kenner B, Chari ST, Kelsen D, Klimstra DS, Pandol SJ, Rosenthal M, et al. Artificial Intelligence and Early Detection of Pancreatic Cancer: 2020 Summative Review. *Pancreas*. 1 de março de 2021;50(3):251–79.