

Relatório de Estágio

Instituto Universitário Ciências da Saúde

Utilização da nanotecnologia na prevenção e tratamento do cancro oral

Miguel Teixeira

Orientador: Prof. Doutor Luís Monteiro

Declaração de Integridade

Pedro Miguel dos Santos Teixeira, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado : "Utilização da nanotecnologia na prevenção e tratamento do cancro oral".

Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciados ou redigidos com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde.

Orientador : Luís Miguel Monteiro

Gandra, 09 de julho de 2018

O Aluno,

Pedro Miguel dos Santos Teixeira

Aceitação do Orientador

Declaração

Eu, Luís Miguel Moutinho Silva Monteiro com a categoria profissional de Professor Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências Da Saúde, como Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado: "Utilização da nanotecnologia na prevenção e tratamento do cancro oral", do aluno de Mestrado Integrado em Medicina Dentária Pedro Miguel dos Santos Teixeira, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas do Mestrado Integrado em Medicina Dentária conducentes para obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 09 de julho de 2018

O Orientador,

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned below the text 'O Orientador,'.

Agradecimentos

À minha família pelo apoio incondicional, carinho e paciência com que acompanhou todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos que sempre estiveram do meu lado e me incentivaram para a concretização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Luís Monteiro. Agradeço-lhe, acima de tudo, o seu saber e os seus ensinamentos.

RESUMO

O cancro oral é uma neoplasia maligna da cavidade oral, sendo o carcinoma das células escamosas orais o mais comum. É potenciado por fatores como o álcool, o tabaco e a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Geralmente, é diagnosticado numa fase tardia e as opções de tratamento baseiam-se na cirurgia, na quimioterapia e na radioterapia. Porém, estes tratamentos são invasivos e estão associados a efeitos secundários sistémicos.

A nanotecnologia providencia novas ferramentas de interesse na terapia do cancro. É, provavelmente, o único método que pode ser usado num sitio específico sem causar danos nas células normais. Representa uma grande esperança no tratamento do cancro, pela sua capacidade de sensibilidade e especificidade anatómica, pela baixa toxicidade que apresenta, resultando numa terapia seletiva dos tumores.

As nanopartículas têm o tamanho ideal, à escala nanométrica, para o transporte intravascular, para a acumulação dentro dos tumores e para a entrega seletiva de fármacos. Estas podem ser: metálicas, poliméricas ou à base de materiais inorgânicos.

Os materiais dentários, com a pesquisa nanotecnológica, evoluíram na produção e aplicação de nanopartículas nos materiais, apresentando características estruturais superiores. A incorporação de nanopartículas nos materiais dentários representa uma inovação, resultando no melhoramento das suas características físicas e químicas.

PALAVRAS-CHAVE: *"oral cancer", "nanocomposite", "anticancer nanocomposite", "dentistry".*

ABSTRACT

Oral cancer is a malignant neoplasm of the oral cavity, with oral squamous cell carcinoma being the most common. It is potentiated by factors such as alcohol, tobacco, and human papillomavirus infection (HPV). It is usually diagnosed late, and treatment options are based on surgery, chemotherapy, and radiation therapy. However, these treatments are invasive and are associated with systemic side effects.

Nanotechnology provides new tools of interest in cancer therapy. It is probably the only method that can be used at a specific site without causing damage to normal cells. It represents a great hope in the treatment of cancer, its capacity of sensitivity and anatomical specificity, the low toxicity that it presents, resulting in a selective therapy of the tumors.

Nanoparticles are ideally sized at for intravascular transport, accumulation within tumors and for the selective delivery of drugs. These may be: metallic, polymeric or based on inorganic materials.

The dental materials, with the nanotechnological research, evolved in the production and application of nanoparticles in the materials, presenting superior structural characteristics. The incorporation of nanoparticles in dental materials represents an innovation, resulting in the improvement of their physical and chemical characteristics.

Keywords: *"oral cancer", "nanocomposite", "anticancer nanocomposite", "dentistry".*

ÍNDICE

Capítulo I – Desenvolvimento da fundamentação teórica

1. INTRODUÇÃO	3
1.1. O que é a nanotecnologia?.....	3
1.2. A nanotecnologia e a dentisteria.....	4
1.3. A nanotecnologia e o cancro oral.....	4
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGIA.....	5
4. DISCUSSÃO	6
4.1. A nanotecnologia na prevenção e tratamento do cancro	6
4.2. A utilização de nanopartículas na medicina dentária	8
5. CONCLUSÃO	13
6. BIBLIOGRAFIA	13

Capítulo II - Relatório das Atividades Práticas das Disciplinas de Estágio Supervisionado

1. Estágio em Clínica Geral Dentária	17
2. Estágio em Clínica Hospitalar.....	17
3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária.....	18

Capítulo I - Desenvolvimento da Fundamentação Teórica

1. INTRODUÇÃO

O cancro oral está incluído no grupo do cancro da cabeça e do pescoço, onde cerca de 95% é diagnosticado como carcinoma das células escamosas orais (CCEO). O CCEO é uma neoplasia maligna de origem epitelial, que invade o tecido local e dissemina-se para outras regiões do corpo. Geralmente, localiza-se na língua, no bordo lateral posterior. É potenciado por fatores de risco exógenos, como o tabaco, o consumo de álcool e a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV).^(1,2,3)

Os tratamentos comuns do cancro oral são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Estes tratamentos estão relacionados com reações sistémicas adversas. A excisão cirúrgica dos tumores causa danos nas estruturas anatómicas adjacentes, assim como a radioterapia tem efeitos indesejados, como a xerostomia e a osteorradição. A quimioterapia é o tratamento mais eficaz, contudo, apresenta efeitos colaterais como a nefrotoxicidade.^(2, 3, 4, 5, 6)

O tratamento do cancro oral através da nanotecnologia, representa uma grande esperança para melhorar as terapias atuais, eliminando os efeitos colaterais associados às mesmas.⁽⁶⁾

1.1. O que é a nanotecnologia?

A nanotecnologia, embora não tenha uma definição precisa, baseia-se numa engenharia à escala molecular e atómica, envolvendo o desenvolvimento de materiais de alta performance ou dispositivos em escala nanométrica.^(7, 8) As nanopartículas estão a gerar uma revolução na comunidade científica, com vista ao desenvolvimento de estruturas que possam vir a ser utilizadas clinicamente. Devido ao tamanho e à sua superfície química, que podem ser conjugadas com outras moléculas, as nanopartículas tornam-se potencialmente exploráveis para uma ampla variedade de aplicações na biologia e na medicina. Espera-se criar uma mudança no paradigma na deteção, prevenção e tratamento do cancro.⁽⁶⁾

Através da nanotecnologia é possível a criação de dispositivos com capacidade de sensibilidade e especificidade anatómica e molecular; de terapia seletiva de tumores e

com baixa toxicidade. As nanopartículas possuem características físicas e químicas únicas, associadas ao seu tamanho, bem como biocompatibilidade, biodregabilidade e capacidade de eluição medicamentosa. ^(6, 8)

As nanopartículas podem ser usadas, sob a forma de: polímeros, como os lípidos sólidos ou os dendrímeros; de materiais metálicos, como a prata, o ouro e o cobre; e de materiais inorgânicos, como a zircônia, a sílica, o titânio, o fosfato de cálcio, os pontos quânticos e nanocarbonos, como o grafeno. ^(6, 7)

1.2. A nanotecnologia e a dentisteria

Os compósitos têm sido amplamente utilizados nas restaurações de lesões das cáries e/ou nas fraturas dentárias, pelas suas características estéticas, pelas propriedades mecânicas, pela sua biocompatibilidade e fácil manuseamento. São constituídos por uma matriz de resina, agentes de enchimento inorgânicos e componentes orgânicos, como o dimetacrilato de trietileno glicol (*TEGDMA*) e o dimetacrilato de bisfenol (*Bis-GMA*). No entanto, têm sido incorporadas como agentes de enchimento outros materiais, como as nanopartículas (sílica, titânio, prata e fosfato de cálcio) melhorando as características dos compósitos. ⁽⁹⁻¹²⁾

Os nanocompósitos apresentam melhores características de força, de dureza, de estética e de retenção. ⁽⁸⁻¹⁰⁾ Também apresentam melhores propriedades antibacterianas e de biocompatibilidade. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

A incorporação de nanopartículas nos compósitos resulta no melhoramento das propriedades mecânicas, físicas e químicas, possibilitando a prevenção e o tratamento de doenças bucais e dentárias, preservando e melhorando a saúde oral. ⁽⁷⁾

1.3. A nanotecnologia e o cancro oral

O tratamento do cancro oral com a utilização de nanopartículas atua em dois níveis principais: como um sistema de transporte de fármacos, onde são associadas a um agente farmacêutico, aumentando a sua estabilidade e especificidade, diminuindo assim a toxicidade; e/ou ligando-se diretamente à superfície do tumor. O tamanho das partículas

possibilita o transporte intravascular e acumulação dentro dos tumores, resultando na libertação de fármacos no local específico. ^(6, 8, 13)

Além disso, a conjugação de agentes quimioterapêuticos com as nanopartículas, pode também induzir a destruição celular por apoptose, com base na terapia fotodinâmica. Esta terapia baseia-se na ligação das nanopartículas às células alvo na superfície dos tumores, que quando estimuladas por luz ultravioleta, libertam espécies reativas de oxigénio (ERO), que são tóxicas para as células. ^(8, 13)

As nanopartículas, como por exemplo, os pontos quânticos, podem ligar-se e acumular-se dentro dos tumores, quer pela permeabilidade aumentada e efeito de retenção, quer pelo reconhecimento dos biomarcadores da superfície das células tumorais.⁽¹³⁾

2. OBJETIVOS

1. Compreender o que é a nanotecnologia e quais os seus mecanismos de ação contra o cancro;
2. Avaliar a possibilidade de utilização de nanopartículas integradas nos compósitos como uma alternativa de tratamento do cancro oral.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Elsevier*, utilizando combinações com as seguintes palavras-chave: "*oral cancer*", "*nanocomposite*", "*anticancer nanocomposite*", "*dentistry*". Dos 47 artigos visualizados foram selecionados apenas 22 artigos uma vez que apenas estes se referiam ao cancro oral, publicados entre 2010 e 2017.

4. DISCUSSÃO

4.1. A nanotecnologia na prevenção e tratamento do cancro

A nanotecnologia é uma tecnologia que possibilita novas abordagens na terapia do cancro. As nanopartículas apresentam excelentes características sistémicas e de biodegradabilidade, bem como possuem capacidade de entrar na circulação sanguínea, permitindo o aumento da concentração intracelular de fármacos. (3)

Com a utilização de nanopartículas, onde se pode manipular o tamanho e as suas camadas, assim como a sua composição, é possível conjugá-las com anticorpos específicos contra as células tumorais, marcando especificamente os tumores e provocando a morte celular por apoptose. A especificidade das nanopartículas permite que destruam só as células tumorais, sem danos colaterais. (2)

Têm propriedades físico-químicas, como, o tamanho, a forma, a carga de superfície e de revestimento, muito importantes nas interações biológicas. As partículas pequenas têm uma maior superfície de contacto por volume, e conseqüentemente, maior toxicidade para as células alvo. Na maioria das células, a absorção de nanopartículas ocorre por endocitose, dependendo do tempo, da dose e da energia. Os principais organelos alvo são os endossomas e os lisossomas. As nanopartículas induzem a libertação de ERO, quando, por exemplo, expostas ao ambiente ácido dos lisossomas. As ERO contêm aniões, radicais de hidroxilo e peróxido de hidrogénio. São muito reativas e resultam em danos oxidativos para as proteínas do DNA, induzindo disfunção mitocondrial. (11)

Assim, o mecanismo de ação das nanopartículas no tratamento do cancro oral, baseia-se na relação de três fatores principais:

i) na ligação direta à superfície do tumor:

As nanopartículas têm capacidade de se ligarem a um recetor tumoral e induzir a apoptose pela libertação de ERO. (1) As células do CCEO internalizam as nanopartículas lipídicas sólidas. (14)

Braun et al., através da fluorescência, estudaram a internalização e localização subcelular das nanopartículas. Verificaram que estas entram nas células por difusão simples ou por endocitose. ⁽¹⁵⁾

ii) na terapia fotodinâmica:

A terapia fotodinâmica é uma terapia não invasiva, bem tolerada e pode ser usada repetidamente sem efeitos colaterais associados. Esta técnica é baseada na administração fármacos fotossensibilizadores, tornando a superfície tumoral sensível a uma luz de um determinado comprimento de onda. Na presença de oxigênio, quando ativadas pela luz, produzem ERO, que induzem a morte celular do tumor. ^(1,16)

As ERO têm um papel importante nas aplicações médicas, especialmente na inibição bacteriana e na terapia do cancro. Provocam a despolarização da membrana mitocondrial, induzindo stress oxidativo nas células, e a resposta biológica induz apoptose celular. ⁽¹⁷⁾

iii) na entrega seletiva de fármacos:

Os sistemas de transporte de medicamentos baseados nas nanopartículas têm emergido como muito promissores no melhoramento das terapias atuais do cancro. As nanopartículas possibilitam a absorção de medicamentos em locais alvo, reduzindo os danos nos tecidos sãos, através da sua permeabilidade e retenção. Os sistemas de nanopartículas oferecem mais estabilidade aos medicamentos pela modificação da sua superfície, protegendo-os também da degradação ambiental, resultando numa melhor atividade anticancerígena. ^(3, 18)

A cisplatina é uma das medicações quimioterapêuticas mais utilizadas no tratamento do cancro, sendo a mais eficaz no tratamento do CCEO. Tem capacidade de induzir a apoptose celular e de causar danos no DNA no núcleo celular. Contudo, é uma medicação que causa danos nas células tumorais, mas também nas células normais, pela sua não-especificidade. A sua administração está associada a reações sistémicas adversas, como a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade gastro intestinal e toxicidade hematológica. ^(5, 18)

Devido à eficácia de entrega de fármacos pelas nanopartículas e à sua seletividade, é possível minimizar os efeitos secundários da cisplatina, acoplando-a a nanopartículas. ⁽⁵⁾

Holpuch et al., verificaram que o transporte de fármacos pelas nanopartículas, resulta numa regressão histopatológica dos tumores, com regressão da angiogénese. ⁽¹⁴⁾

As nanopartículas entregam eficazmente a medicação no local alvo, e quando fotoativadas induzem citotoxicidade nas células tumorais. A conjugação das nanopartículas com agentes quimioterapêuticos poderá ser um ponto de interesse no tratamento de múltiplos cancros. ^(4, 6, 14)

4.2. A utilização de nanopartículas na medicina dentária

4.1.1. Metálicas

4.1.1.1. Nanopartículas de prata (*AgNPs*)

Os nanomateriais à base de *AgNPs* são eficazes contra o biofilme dentário, porque podem atacar múltiplos locais ao mesmo tempo, em baixa concentração, prevenindo o crescimento bacteriano. Têm propriedades antibacterianas superiores à clorhexidina. A toxicidade das *AgNPs* está diretamente relacionada com a libertação de iões (*ERO*) para o meio circundante. ⁽⁷⁾

As *AgNPs* interagem com as moléculas do citoplasma, da membrana celular e da membrana interna da mitocôndria. Os danos na membrana celular causam a dispersão dos elementos do citoplasma, resultando na necrose celular, já que a estrutura da membrana do lisossoma ativa a apoptose. Tem sido reportado que as *AgNPs* conseguem chegar e penetrar no núcleo das células, libertando *ERO*, afetando diretamente o *DNA*. ⁽¹¹⁾

As *AgNPs* são usadas para a deteção e imagem de tumores, como vetores para entrega de fármacos, como inibidoras da angiogénese e do crescimento tumoral. *Guo et al.*, avaliaram o efeito das *AgNPs* nas células da leucemia mieloide, e concluíram que as *AgNPs* têm efeitos citotóxicos nas células cancerígenas. Induzem efeito citotóxico nas células tumorais, pela libertação de *ERO*, podendo ser também utilizadas com a medicação quimioterapêutica. ⁽¹⁹⁾

A criação de um nanocompósito com *AgNPs* e de óxido de grafeno, melhora as propriedades antibacterianas do compósito. Além disso, *Moghayedi et al.*, refere que este nanocompósito apresenta propriedades anticancerígenas associadas à sua citotoxicidade. No estudo verificou que dependentemente da concentração utilizada, há uma diminuição da viabilidade celular do glioblastoma, aquando da utilização deste nanocompósito. ⁽¹¹⁾ As *AgNPs* têm capacidade de entrar nas células tumorais passados 30 minutos do contacto, aumentando a concentração nas horas seguintes. ⁽¹⁵⁾

Num estudo feito por *Austin et al.* em *Wei et al.*, verificaram que um péptido conjugado com *AgNPs* causa danos no DNA e induz a apoptose celular em concentrações mais baixas que as nanopartículas de ouro (*AuNPs*), no *CCEO*. ⁽²⁰⁾

A combinação de prata (*Ag*) e óxido de zinco (*ZnO*) melhora as propriedades antibacterianas, por acumulação dos efeitos dos dois materiais e pela libertação de ERO. *Gupta et al.*, avaliaram a atividade anticancerígena pela contagem de ERO e concluíram que as nanopartículas de *ZnO* têm capacidade de matar as células cancerígenas sem afetar as células normais. Verificaram também que a conjugação de *Ag-ZnO* tem capacidade de induzir a morte celular no *CCEO* e de inibir a proliferação tumoral. ⁽¹⁷⁾

4.1.1.2. Nanopartículas de ouro (*AuNPs*)

As *AuNPs* podem ser usadas como agentes de contraste, agentes fototermais e como transportadores de fármacos. Tem como benefícios a baixa citotoxicidade para as células normais e a grande variedade de funcionalidades. ⁽⁷⁾

As *AuNPs* possuem características físico-químicas favoráveis para uso na deteção precoce do cancro oral. Estas providenciam um contraste evidente entre as células normais e células cancerígenas e podem ser conjugadas com péptidos ou anticorpos para biomarcadores específicos do cancro. Além de serem utilizadas para a deteção do *CCEO*, também são utilizadas na sua destruição. ⁽¹³⁾ Podem acumular-se dentro dos tumores pela sua permeabilidade aumentada e efeito de retenção. ⁽⁶⁾

4.1.2. Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas representam uma estratégia promissora para a entrega seletiva e controlada de fármacos, às células e tecidos, induzindo uma concentração uniforme de fármaco no local lesado, facilitando a difusão dos medicamentos nos tumores, reduzindo os efeitos colaterais. Têm capacidade entrar na circulação sanguínea, aumentando a concentração intracelular do fármaco. ^(3, 7)

Endo et al., incorporaram nanopartículas poliméricas com cisplatina, e verificaram que a atividade anti tumoral melhorou, bem como a toxicidade associada à cisplatina diminuiu. ⁽⁵⁾

Num estudo feito por *Wang et al.*, verificou-se que a associação de medicamentos quimioterapêuticos com nanopartículas poliméricas, resulta num aumento da viabilidade da entrega do medicamento ao local alvo, a uma melhor absorção intracelular e a melhores efeitos citotóxicos nas células tumorais. Concluiu-se que, o agente quimioterapêutico acoplado a nanopartículas poliméricas resulta numa diminuição mais acentuada das células tumorais, do que quando utilizado sozinho. ⁽³⁾

4.1.3 Materiais inorgânicos

4.1.3.1. Nanopartículas à base de óxido de zinco (*ZnONPs*)

As *ZnONPs* exibem atividade antibacteriana eficaz. Esta pode ser explicada pelo facto de as *ZnONPs* terem capacidade de interagir com a membrana celular de diversas espécies bacterianas, aumentando a permeabilidade da membrana. Para além disso, aumentam o stress oxidativo pela capacidade de gerar iões e ERO. ^(7, 17)

4.1.3.2. Nanopartículas à base de titânio (*TiONPs*)

As *TiONPs* produzem ERO, quando expostas à radiação UV, alterando o equilíbrio osmótico das bactérias. Também têm capacidade de induzir a morte celular pela oxidação.

(7)

Num estudo de *Garcia-Contreras et al.*, em que avalia o efeito de um ionómero de vidro incorporado com *TiO*, nas células do CCEO, o composto mostrou ser biocompatível, induzindo menor citotoxicidade contra as células normais do que contra as células cancerígenas. Contudo, em grandes concentrações está associado a efeitos pós-inflamatórios, pois induz a formação de prostaglandina. (21)

4.1.3.3. Nanopartículas de fosfato de cálcio (*CaPNPs*)

As *CaPNPs* são consideradas transportadores ideais pela sua biocompatibilidade, bioatividade e pH. A libertação de fármacos pelas nanopartículas de *CaPNPs* tem mostrado ser rápida e eficaz, pela fraca ligação entre os fármacos e as *CaPNPs*. (18)

A conjugação de *CaPNPs* com um agente hipóxico, promove a ligação com as células tumorais, resultando na apoptose celular. Esta conjugação aumenta a apoptose e inibe a proliferação celular, o que faz das nanopartículas uma aposta eficaz no tratamento do CCEO. (16)

Lacaro et al., associaram *CaPNPs* aos marcadores tumorais, como o fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*). O *VEGF* está sobreexpresso na superfície das células tumorais, como no CCEO. Verificaram que, há uma diminuição de *VEGF*, resultando na diminuição da proliferação tumoral. (1)

Num estudo de *Dan Son et al.*, onde associam a cisplatina a *CaPNPs* para o tratamento do osteossarcoma, verificam que esta associação resulta numa libertação da medicação controlada e nos locais específicos, melhorando a ação da cisplatina nas células tumorais. (18)

4.1.3.4. Nanopartículas de carbono e pontos quânticos

Estes materiais podem ser facilmente modificados, facilitando a entrega de moléculas e promovendo a liberação controlada de agentes biológicos. As nanopartículas de carbono ligam-se à dentina e à superfície do cimento, aderindo às fibras de colágeno expostas. ⁽⁷⁾

Os pontos quânticos têm capacidade de se combinar com anticorpos e de se ligarem a proteínas específicas tumorais, podendo ser utilizados na detecção e tratamento do cancro oral. ⁽⁷⁾ Podem mediar a destruição celular, ligando-se a um anticorpo específico, que quando estimulado por luz UV, induz a liberação de ERO, sendo letal para as células alvo. ⁽¹³⁾

A utilização de nanopartículas, como o grafeno ou o óxido de grafeno e pontos quânticos, tem demonstrado interesse para o tratamento do cancro oral. Têm capacidade de induzir a apoptose nas células tumorais, bem como reduzir a proliferação das mesmas. Contudo, há casos em que mostram alguma genotoxicidade. *Hariba et al.*, conjugaram *AgNPs* com pontos quânticos de grafeno e doxirrubina, um medicamento usado na quimioterapia, e verificaram que houve uma redução de 75% na viabilidade celular das células tumorais. ⁽⁴⁾

Dorniani et al., estudaram o efeito do conjugado de nanopartículas de óxido de grafeno com ácido gálico nas células cancerígenas, tendo o ácido gálico atividade anticancerígena. Verificaram uma atividade anticancerígena superior, estando relacionada com a liberação localizada do ácido gálico nas células tumorais. Tendo os dois componentes atividade anti tumoral, quando utilizados juntos, podem reduzir-se as doses de medicação, sendo uma vantagem. ⁽²²⁾

5. CONCLUSÃO

A aplicação da nanotecnologia na medicina dentária, mais propriamente nos compósitos, melhora as características físicas e químicas dos mesmos, bem como as propriedades antibacterianas.

A nanotecnologia tem um grande impacto na área da medicina, pela sensibilidade e especificidade das nanopartículas, que são capazes de se ligar diretamente aos tumores, libertando a medicação necessária ou induzindo a morte celular por apoptose, sem os efeitos colaterais associados aos tratamentos comuns como a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

Futuramente, a incorporação de nanopartículas nos compósitos para o tratamento do cancro oral é um aspeto promissor, que visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Lecaros RL, Huang L, Lee TC, Hsu YC. Nanoparticle Delivered VEGF-A siRNA Enhances Photodynamic Therapy for Head and Neck Cancer Treatment. *Mol Ther*. 2016;24(1):106-16.
2. Fekrazad R, Hakimiha N, Farokhi E, Rasaee MJ, Ardestani MS, Kalhori KA, et al. Treatment of oral squamous cell carcinoma using anti-HER2 immunonanoshells. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:2749-55.
3. Wang ZQ, Liu K, Huo ZJ, Li XC, Wang M, Liu P, et al. A cell-targeted chemotherapeutic nanomedicine strategy for oral squamous cell carcinoma therapy. *J Nanobiotechnology*. 2015;13:63.
4. Habiba K, Encarnacion-Rosado J, Garcia-Pabon K, Villalobos-Santos JC, Makarov VI, Avalos JA, et al. Improving cytotoxicity against cancer cells by chemo-photodynamic combined modalities using silver-graphene quantum dots nanocomposites. *Int J*

Nanomedicine. 2016;11:107-19.

5. Endo K, Ueno T, Kondo S, Wakisaka N, Muroto S, Ito M, et al. Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2013;104(3):369-74.

6. El-Sayed IH. Nanotechnology in head and neck cancer: the race is on. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(2):121-8.

7. Padovani GC, Feitosa VP, Sauro S, Tay FR, Duran G, Paula AJ, et al. Advances in Dental Materials through Nanotechnology: Facts, Perspectives and Toxicological Aspects. *Trends Biotechnol.* 2015;33(11):621-36.

8. Verma SK, Prabhat KC, Goyal L, Rani M, Jain A. A critical review of the implication of nanotechnology in modern dental practice. *Natl J Maxillofac Surg.* 2010;1(1):41-4.

9. Miao X, Zhu M, Li Y, Zhang Q, Wang H. Synthesis of dental resins using diatomite and nano-sized SiO₂ and TiO₂. *Progress in Natural Science: Materials International.* 2012;22(2):94-99.

10. Liu F, Wang R, Shi Y, Jiang X, Sun B, Zhu M. Novel Ag nanocrystals based dental resin composites with enhanced mechanical and antibacterial properties. *Progress in Natural Science: Materials International.* 2013;23(6):573-578.

11. Moghayedi M, Goharshadi EK, Ghazvini K, Ahmadzadeh H, Ranjbaran L, Masoudi R, et al. Kinetics and mechanism of antibacterial activity and cytotoxicity of Ag-RGO nanocomposite. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;159:366-74.

12. Cheng L, Weir MD, Xu HH, Antonucci JM, Kraigsley AM, Lin NJ, et al. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dent Mater.* 2012;28(5):561-72.

13. Virupakshappa B. Applications of nanomedicine in oral cancer. *Oral Health Dent Manag.* 2012;11(2):62-8.

14. Holpuch AS, Hummel GJ, Tong M, Seghi GA, Pei P, Ma P, et al. Nanoparticles for local drug delivery to the oral mucosa: proof of principle studies. *Pharm Res.* 2010;27(7):1224-36.

15. Braun GB, Friman T, Pang HB, Pallaoro A, Hurtado de Mendoza T, Willmore AM, et al. Etchable plasmonic nanoparticle probes to image and quantify cellular internalization. *Nat Mater.* 2014;13(9):904-11.

16. Chen WH, Lecaros RL, Tseng YC, Huang L, Hsu YC. Nanoparticle delivery of HIF1 α

siRNA combined with photodynamic therapy as a potential treatment strategy for head-and-neck cancer. *Cancer Lett.* 2015;359(1):65-74.

17. Gupta J, Mohapatra J, Bahadur D. Visible light driven mesoporous Ag-embedded ZnO nanocomposites: reactive oxygen species enhanced photocatalysis, bacterial inhibition and photodynamic therapy. *Dalton Trans.* 2017;46(3):685-96.

18. Son KD, Kim YJ. Anticancer activity of drug-loaded calcium phosphate nanocomposites against human osteosarcoma. *Biomater Res.* 2017;21:13.

19. Guo D, Zhu L, Huang Z, Zhou H, Ge Y, Ma W, et al. Anti-leukemia activity of PVP-coated silver nanoparticles via generation of reactive oxygen species and release of silver ions. *Biomaterials.* 2013;34(32):7884-94.

20. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen ZS, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today.* 2015;20(5):595-601.

21. Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Kanda Y, Nakajima H, Sakagami H. Effects of TiO₂ nano glass ionomer cements against normal and cancer oral cells. *In Vivo.* 2014;28(5):895-907.

22. Dorniani D, Saifullah B, Barahuie F, Arulselvan P, Hussein MZ, Fakurazi S, et al. Graphene Oxide-Gallic Acid Nanodelivery System for Cancer Therapy. *Nanoscale Res Lett.* 2016;11(1):491.

Capítulo II - Relatório das Atividades Práticas das Disciplinas de Estágio Supervisionado

1. Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em clínica geral dentária foi realizado na Clínica Nova Saúde, no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, em Gandra - Paredes, num espaço temporal de 5 horas semanais: quarta-feira das 19h00-24h00 , perfazendo um total de duração de 280 horas. Foi supervisionado pelo Mestre Luís Santos, pelo Mestre João Batista e pela Dra. Sónia Machado, onde foram aplicados os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de curso, proporcionando assim competências médico-dentárias necessárias para o exercício da profissão.

Os atos realizados neste estágio estão discriminados na seguinte tabela:

Ato Clínico	Operador	Assistente	Total
Dentisteria	11	10	21
Exodontias	4	5	9
Periodontologia	6	6	12
Endodontia	3	4	7
Outros	1	1	2

2. Estágio em Clínica Hospitalar

O Estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Valongo, com uma carga semanal de 3,5 horas compreendidas, inicialmente, entre as 14h00-17h30 de segunda-feira tendo a meio do semestre mudado para as 09h00-12h30 devido à presença em aulas práticas de quarto ano, perfazendo um total de duração de 196 horas, sob a supervisão do Professor Doutor Luís Monteiro. A possibilidade de atuação do aluno em pacientes com necessidades mais complexas, tais como: pacientes com limitações cognitivas e/ou motoras, patologias orais, doentes polimedicados, portadores de doenças sistémicas, entre outros, revelou-se a grande virtude deste estágio.

Desta forma, este estágio assumiu-se como uma componente fundamental sob o ponto de vista da formação Médico-Dentária.

Os atos clínicos realizados neste estágio estão discriminados na seguinte tabela:

Ato Clínico	Operador	Assistente	Total
Dentisteria	17	11	28
Exodontias	29	13	42
Periodontologia	13	5	18
Endodontia	0	3	3
Outros	3	-	3

3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária

A unidade de ESOC contou com uma carga horária semanal de 3,5 horas, compreendidas entre as 09h00 e as 12h30 de quarta-feira, com uma duração total de 196 horas, com a supervisão do Professor Doutor Paulo Rompante.

Durante uma primeira fase foi desenvolvido um plano de atividades que visava alcançar a motivação para a higiene oral através de sessões de esclarecimento junto dos grupos abrangidos pelo PNPSO (Plano Nacional de Promoção de Saúde Oral).

Numa segunda fase procedeu-se à implementação propriamente dita do PNPSO junto da comunidade infantil, nomeadamente junto de crianças inseridas no ensino Pré-escolar e Primeiro Ciclo do Ensino Básico. Desta forma, e após a execução de um cronograma e plano de atividades, procedeu-se à visita de duas escolas: Escola EB1 Retorta (Agrupamento de Campo) e no Centro Escolar de Paredes,

Para além das atividades inseridas no PNPSO foram ainda recolhidos todos os dados relativos aos indicadores de saúde oral da Organização Mundial de Saúde com a metodologia WHO 2013

As atividades realizadas ao longo deste estágio encontram-se discriminadas na tabela seguinte:

Atividades realizadas	
Grávidas	- Panfletos informativos sobre a saúde oral na grávida e no bebé (primeiros dentes, primeira consulta, a chupeta ideal) - Distribuição de referências bibliográficas para sensibilização.
Adultos Sêniore	- Exposição com recurso a PowerPoint com espaço para debate com linguagem informativa e motivadora. - Panfletos informativos sobre as doenças da cavidade oral com o avançar da idade (xerostomia por exemplo), a utilização de próteses (vantagens e desvantagens, cuidados de utilização) e consultas periódicas ao medico dentista.
HIV +	- Panfletos informativos sobre as doenças da cavidade oral relacionadas com o HIV, a importância da consulta periódica ao medico dentista.
Crianças dos 0-5 anos	- Folheto educativo para os pais demonstrando a importância da saúde oral nesta idade e métodos de escovagem. - Distribuição de referencias bibliográficas para sensibilização dos pais; - Historias lúdicas para as crianças acerca da importância da higiene oral e o malefício dos açúcares para os dentes com recurso a fantoches.

<p>Crianças dos 6-7 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Atividades lúdicas (desenhos e uso de recursos como vídeos e canções sobre hábitos de higiene); - Ensinar crianças a escovar os dentes usando bonecos com sensibilização para a normal caída dos dentes decíduos e uso de linguagem acessível.
<p>Crianças dos 8-9 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Jogo das questões: agrupar as crianças por equipas em que têm de ligar a resposta correta a cada questão. A equipa com mais questões acertadas ganha um prémio. - Panfleto informativo acerca do método de escovagem ideal baseado em imagens.
<p>Adolescentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Exposição com recurso a PowerPoint; - Discussão em grupo com um espaço para esclarecimento de dúvidas; - Afixação de cartazes na escola com mensagens diretas e motivadoras.