

Aplicação da nanotecnologia para o tratamento de calcificação vascular

Marcelo de Sousa

Talita Mazon

msousa@cti.gov.br

INTRODUÇÃO

A calcificação vascular (CV) é comumente observada em pacientes com aterosclerose, diabetes e doença renal crônica. (Jono *et al*, 2006) A CV consiste basicamente na calcificação de vasos sanguíneos e artérias com hidroxiapatita, provocando a obstrução do fluxo sanguíneo.

Atualmente não há tratamentos eficientes com relação a CV. Porém, estudos mostraram que a administração constante de pirofosfato de sódio (PPI) fornece bons resultados para o tratamento da doença. (Riser *et al*, 2011) Outros estudos mostram que o ácido alendronico (Aln) também possui alta afinidade à hidroxiapatita e é utilizado em nanopartículas (Nps). (Toussaint *et al*, 2010)

A nanotecnologia tem surgido como alternativa aos tratamentos atuais por que as nanoestruturas permitem modular a biodistribuição de fármacos e direcioná-los aos sítios alvos, evitando a administração frequente de doses elevadas. (Oroojaliana *et al*, 2020)

Nesse sentido, a atual proposta tem por objetivo desenvolver nanopartículas (NPs) a base de quitosana (CS), biocarvão obtido a partir de biomassa e óxido de grafeno (GO), funcionalizá-las com Aln e encapsular PPI para realizar a liberação prolongada e direcionada aos sítios alvos de hidroxiapatita. Também há o interesse em carregar as NPs com ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA).

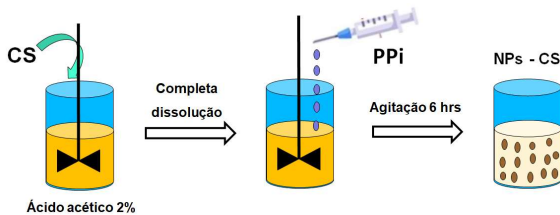
OBJETIVO

- Desenvolver NPs de CS, biocarvão e GO;
- Encapsular PPI e EDTA às NPs;
- Funcionalizar as NPs com Aln;
- Realizar as caracterizações por espectroscopia IR e Raman, SEM, AFM, TEM, XPS, TGA, entre outras;
- Realizar estudos de toxicidade *in vitro*;

MÉTODOS

Síntese NPs - CS - TPP

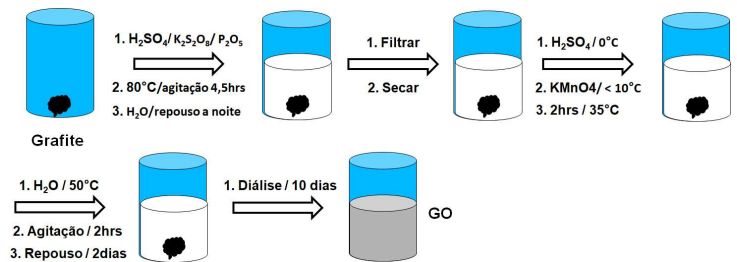
Dissolver a CS em solução de ácido acético 2%, adicionar gota a gota solução PPI e agita durante 6 hrs.



Síntese GO

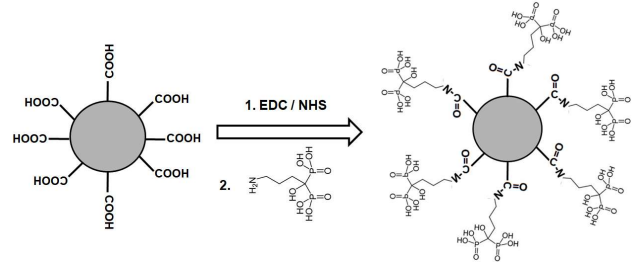
Adicionar ao grafite H_2SO_4 , $K_2S_2O_8$ e P_2O_5 , agitar durante 4,5 hrs e deixar em repouso durante a noite. Filtrar a mistura e secar. Dissolver a mistura em H_2SO_4 a $0^\circ C$ e adicionar lentamente $KMnO_4$, não excedendo a temperatura em $10^\circ C$. Manter a mistura em $35^\circ C$ durante 2hrs.

Adicionar H_2O lentamente não excedendo a temperatura em $50^\circ C$. Manter em repouso durante 2 dias, seguido da diálise por 10 dias.



Funcionalização das NPs com Aln

As reações de funcionalização das NPs com Aln são realizadas por intermédio dos reagentes de acoplamento EDC/NHS.



CONCLUSÕES

O atual trabalho tem o objetivo de desenvolver nanoestruturas de CS, GO e biomassa carregados com PPI, realizando uma sucinta caracterização físico-química, para o tratamento de CV. A funcionalização com Aln tem o objetivo de aumentar a afinidade das NPs aos sítios alvos de hidroxiapatita. As NPs serão submetidas aos testes de toxicidade *in vitro* utilizando modelos celulares adequados para verificar a eficiência das nanoestruturas desenvolvidas. Há o interesse em se utilizar o EDTA por que é um agente complexante muito forte utilizado na remoção de metais pesados do organismo.

REFERÊNCIAS

- Jono S., A. Shioi, Y. Ikari, Y. Nishizawa. (2006) Vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Bone Miner. Metab.*, 24, 176-181.
- Oroojaliana F., F. Charbgoob, M. Hashemic, A. Amani, R. Yazdian-Robatie, A. Mokhtarzadehf. M. Ramezani, M.R. Hamblin. (2020) Recent advances in nanotechnology-based drug delivery systems for the kidney. *J.C.R.*, 321, 442-462.
- Riser B.L., F.C. Barreto, R. Rezg, P.W. Valaitis, C.S. Cook, J.A. J.H. Gass, J. Maizel, L. Louvet, T.B. Druke, C.J. Holmes, Z.A. Massy. (2011) Daily peritoneal administration of sodium pyrophosphate in a dialysis solution prevents the development of vascular calcification in a mouse model of uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 26, 3349-3357.
- Toussaint N.D., K.K. Lau, B.J. Strauss, K.R. Polkinghome, P.G. Kerr. (2010) Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 56(1), 57-68.