

Veiculação do Quimioterápico Paclitaxel em Nanoemulsões Lipídicas no Tratamento da Aterosclerose Experimental: Importância do Tamanho das Partículas da Nanoemulsão

SHEILA CRISTINA MONTEIRO PAIVA FREITAS

Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Programa de Cardiologia

RESUMO

Freitas SCMP. *Veiculação do quimioterápico paclitaxel em nanoemulsões lipídicas no tratamento da aterosclerose experimental : importância do tamanho das partículas da nanoemulsão [Tese]. São Paulo: Faculdade Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.*

Introdução: Sistemas nanométricos carreadores de fármacos, ao alcançarem a circulação sanguínea, se concentram em seus sítios de ação ("drug-targeting"), evitando tecidos saudáveis. O diâmetro médio e a polidispersidade de nanopartículas são parâmetros relevantes, pois podem influenciar no percurso pelo fluxo sanguíneo da partícula e na interação celular. A LDE, uma nanopartícula lipídica que mimetiza a lipoproteína de baixa densidade (LDL), é capaz de carrear fármacos como o quimioterápico paclitaxel para tecidos com alta taxa de proliferação celular, como por exemplo, lesões ateroscleróticas e tecidos neoplásicos. Assim, é relevante investigar a influência de diferentes tamanhos da LDE na captação celular e na eficácia terapêutica em aterosclerose experimental. **Objetivo:** Avaliar a influência de duas faixas de tamanhos da nanopartícula lipídica carreadora do quimioterápico paclitaxel (LDE-paclitaxel), na captação celular e na resposta terapêutica do tratamento da aterosclerose em coelhos submetidos à dieta rica em colesterol. **Métodos:** A associação LDE-paclitaxel foi preparada por emulsificação por alta pressão. A separação da LDE-paclitaxel original em LDE-paclitaxel grande e LDE-paclitaxel pequena foi feita por ultracentrifugação por gradientes de densidade. Nos estudos com células endoteliais HUVEC foram avaliados citotoxicidade, internalização celular e detecção de apoptose/necrose. Para estudo em animal, foram utilizados

coelhos New Zealand machos, com aterosclerose induzida por dieta, divididos em dois grupos: LDE-paclitaxel-grande (n=9) e LDE-paclitaxel-pequena (n=10). O tratamento com LDE-paclitaxel foi iniciado após 4 semanas da dieta. Aortas dos coelhos foram coletadas para análise macro e microscópica das lesões ateroscleróticas. **Resultado:** A LDE-paclitaxel original foi caracterizada com diâmetro médio de 75nm; após a ultracentrifugação, a LDE-paclitaxel grande apresentou diâmetro médio de 83nm e a LDE-paclitaxel pequena de 40nm. Os ensaios de citotoxicidade mostraram que, após incubação por 24 horas, a LDE-paclitaxel pequena alcançou o IC50 com menor concentração que a LDE-paclitaxel grande. No ensaio de internalização, a LDE-paclitaxel pequena foi internalizada em menores concentrações e em menor tempo em comparação com as partículas da LDE-paclitaxel original ou LDE-paclitaxel grande. Nos ensaios para detecção de apoptose/necrose, LDE-paclitaxel, independentemente do tamanho, aumentou a porcentagem de células necróticas. A LDE-paclitaxel pequena também aumentou a porcentagem de células apoptóticas, em comparação às outras partículas. No estudo in vivo, não houve diferença entre os tratamentos LDE-paclitaxel grande e LDE-paclitaxel pequena: a razão área de lesão/área total foi igual entre os grupos, assim como a quantificação de macrófagos e de células de músculo liso na íntima das aortas. **Conclusão:** O tamanho da LDE, apesar de ser um relevante parâmetro físico-químico, não influenciou no efeito antiaterosclerótico da associação LDE-paclitaxel. Portanto, em relação ao tamanho das partículas, a LDE-paclitaxel original, que possui ambas as populações, é eficiente no tratamento da aterosclerose experimental induzida por dieta rica em colesterol.

Descritores: Nanopartículas; Lipídeos; Paclitaxel; Aterosclerose; Citotoxicidade; Portadores de Fármacos; Sistemas de Liberação de Medicamentos; Emulsões.