

ESTUDO IN VITRO DA ELUIÇÃO DE S-NITROSOTIÓIS A PARTIR DE MATRIZES POLIMÉRICAS E CORRELAÇÃO COM SEU EFEITO VASODILATADOR IN VIVO

Marcela Gennari*, Regiane da Silva, Marcelo Ganzaroli de Oliveira

DEPARTAMENTO DE FÍSICO-QUÍMICA – INSTITUTO DE QUÍMICA ; *marcelagennari@yahoo.com.br



Palavras-chave: Óxido nítrico, vasodilatação, Laser Doppler

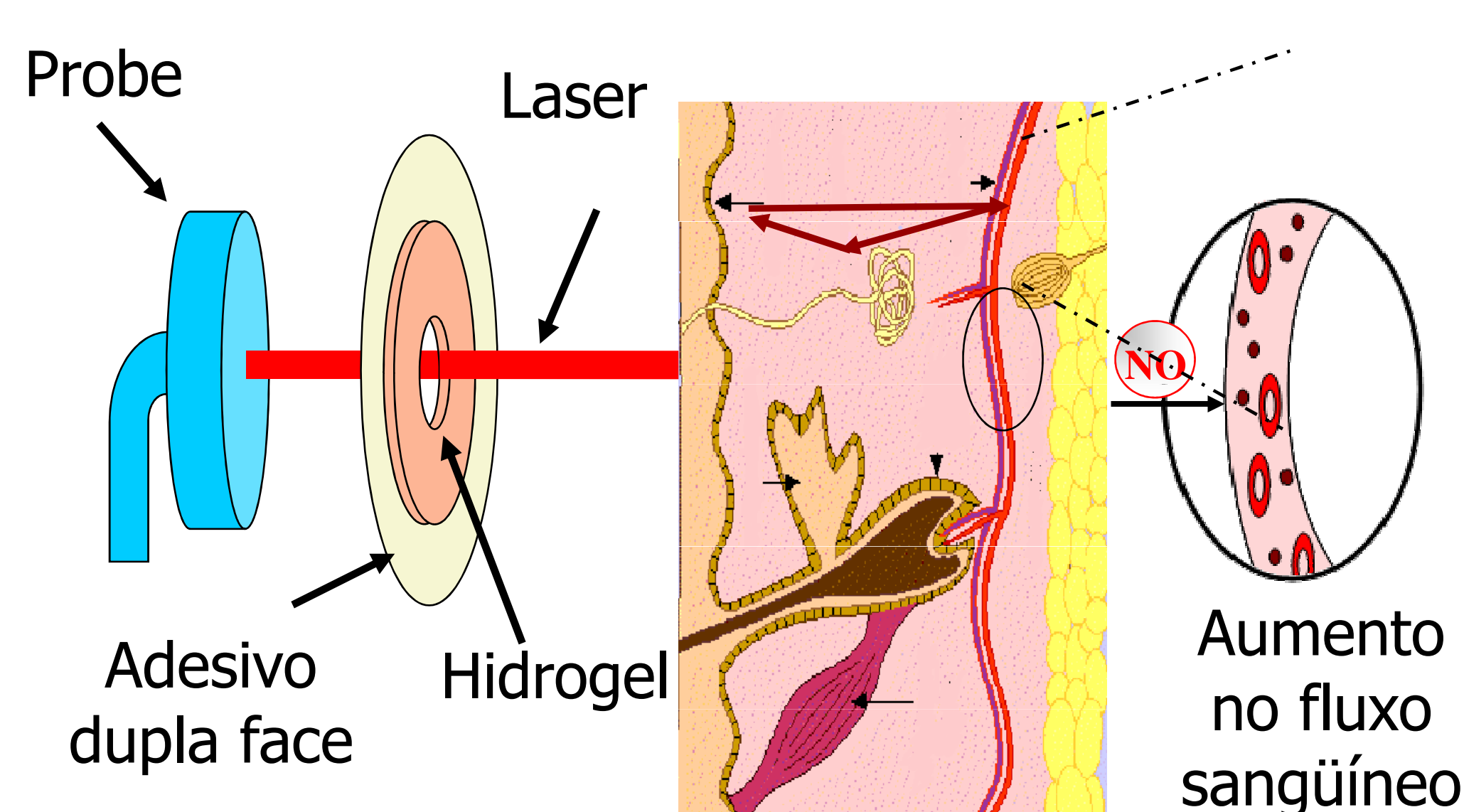


INTRODUÇÃO

Matrizes poliméricas na forma de filmes e géis podem ser utilizadas para a eluição controlada e localizada de fármacos em várias aplicações biomédicas. O objetivo deste trabalho é a caracterização da ação vasodilatadora de S-nitrosotióis (RSNOs), compostos doadores de óxido nítrico (NO), incorporados em biomateriais compostos por polímeros hidrossolúveis visando a liberação controlada dessas substâncias em aplicações tópicas. A aplicação tópica dessas moléculas mostra-se promissora para a utilização em diversos tipos de lesões cutâneas, incluindo as de difícil cicatrização.

METODOLOGIA

Foram utilizados hidrogéis de F-127 contendo S-nitrosoglutationa (GSNO) e S-nitrosoacetilcisteína (SNAC) nas concentrações de 50 e 75 mM. Foram aplicados 50 µL do hidrogel carregado com RSNO e hidrogel sem RSNO como controle na pele do antebraço de voluntários. A vasodilatação foi medida por Fluxometria com Laser Doppler, que mede o fluxo sanguíneo a partir da velocidade e quantidade de eritrócitos na microvasculatura. A difusão foi medida para ambos os RSNOs a partir de F-127 utilizando-se cela de difusão do tipo Franz.



Esquema da aplicação do hidrogel contendo RSNO e da medida do aumento de fluxo sanguíneo utilizando Laser Doppler.



Estruturas moleculares dos S-nitrosotióis (RSNOs)

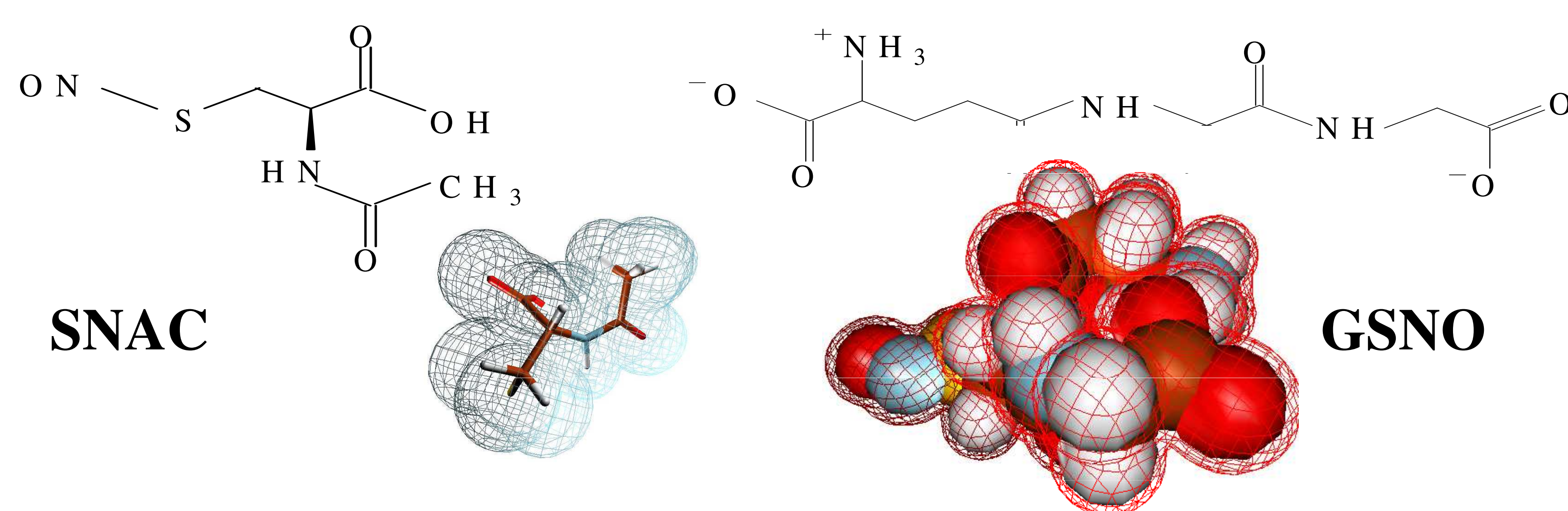
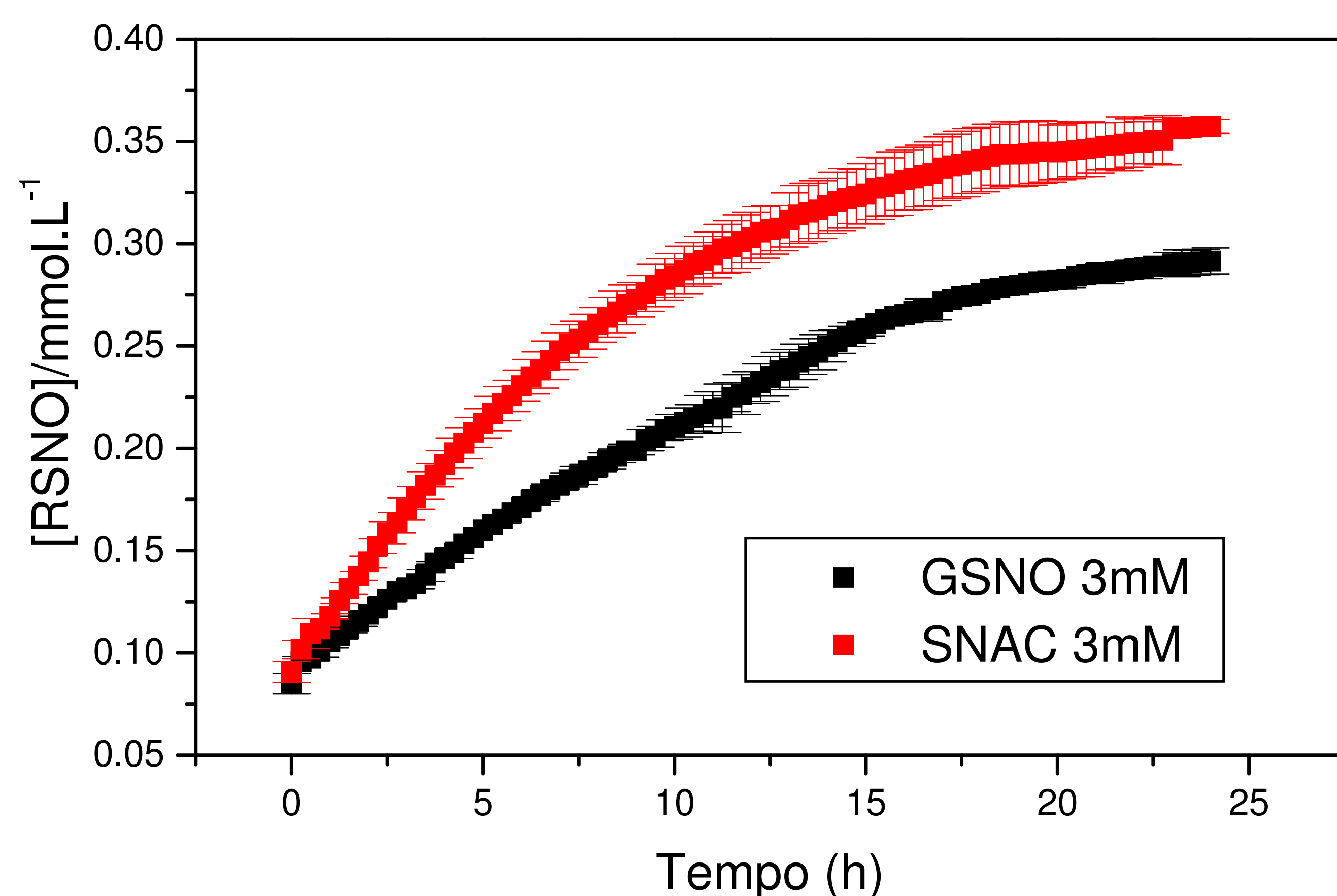


Tabela 1: Área molecular e volume molecular da SNAC e da GSNO.

S-nitrosotiol	Área molecular/Å ²	Volume molecular/Å ³
SNAC	214.3	181.3
GSNO	358.3	328.1

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Difusão de SNAC e GSNO a partir de F-127 utilizando cela de Franz



SNAC apresenta velocidade de difusão maior que a da GSNO, o que era de se esperar, já que apresenta volume e área moleculares menores (Tabela 1). O coeficiente de difusão (D) foi de $2,24 \cdot 10^{-6} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ e $1,06 \cdot 10^{-6} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ para SNAC e GSNO, respectivamente.

Curva dose-resposta para GSNO, para 50 e 75 mM

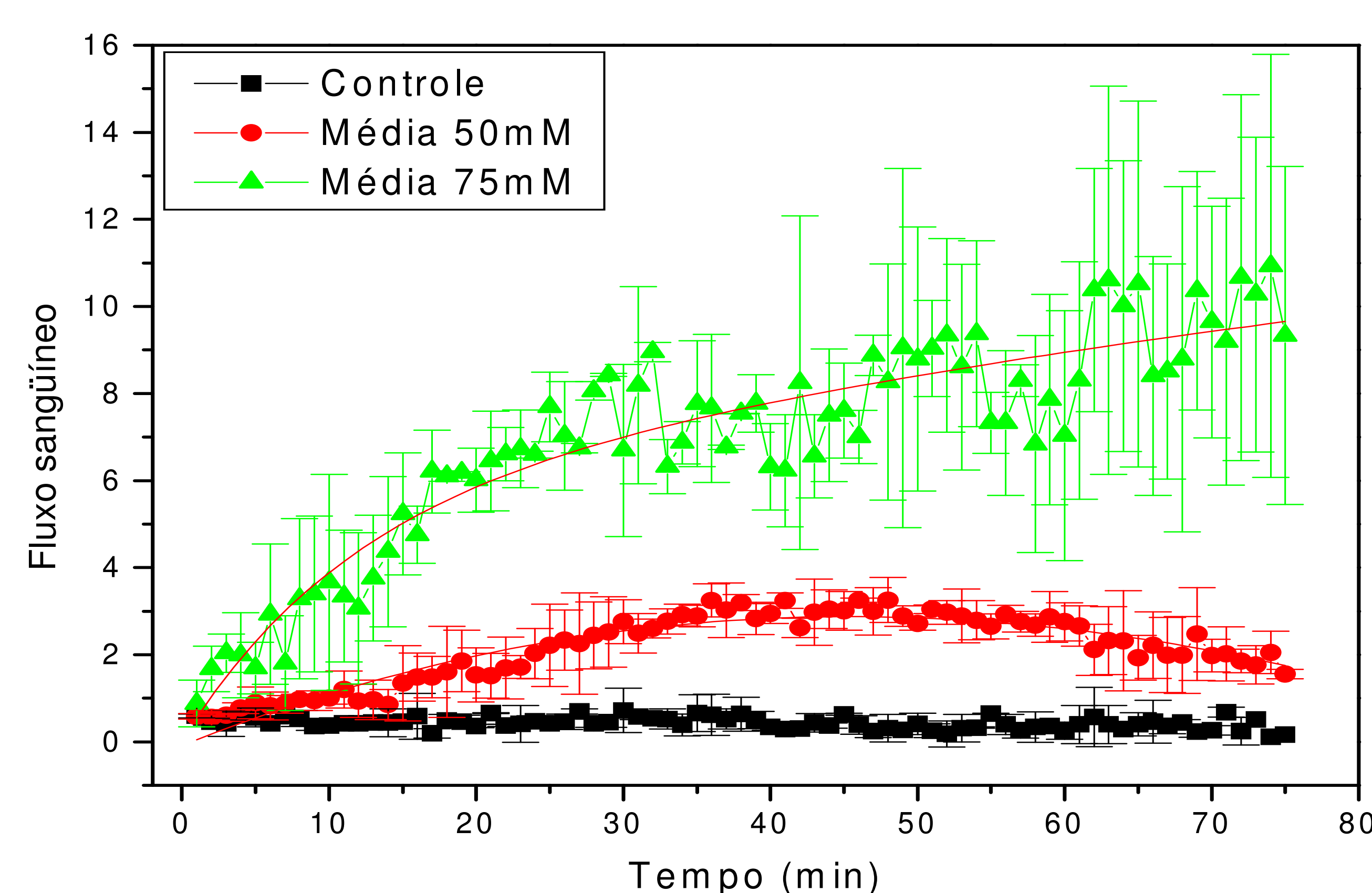
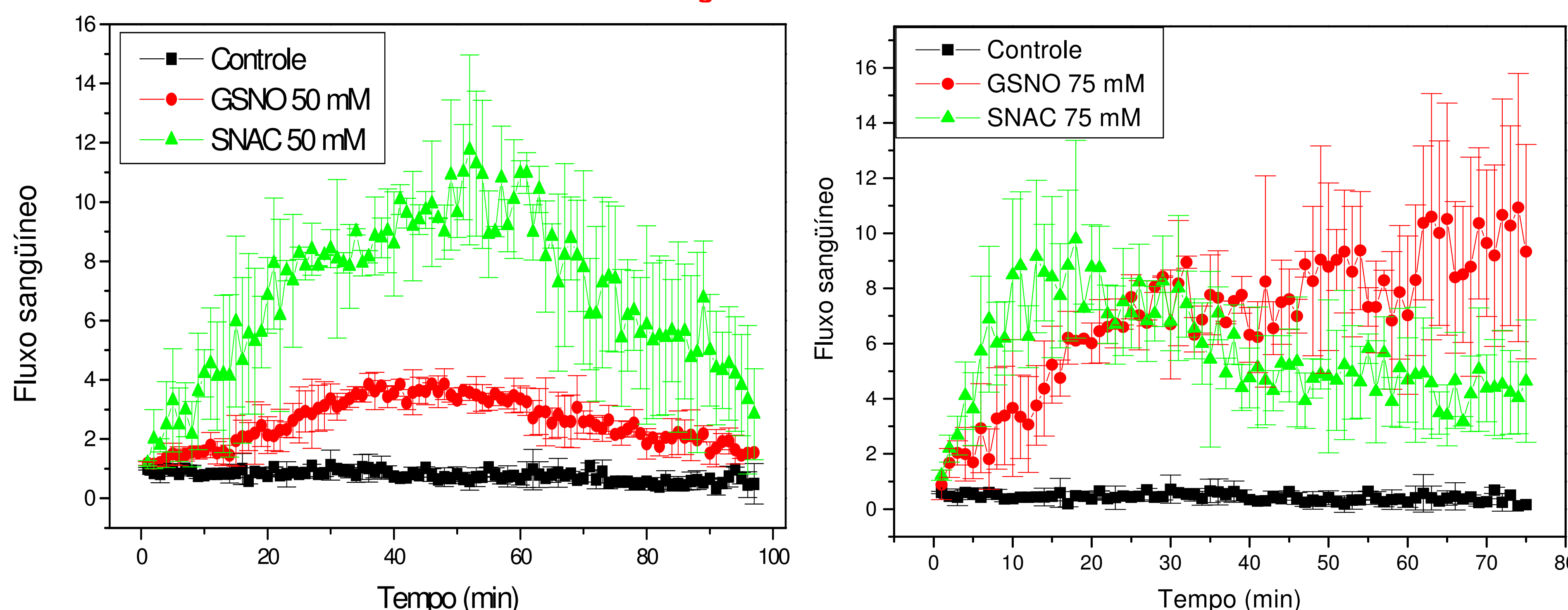


Tabela 2: Velocidade inicial e aumento de fluxo sanguíneo para GSNO

	Vel inicial (u.a./min)	Aumento
GSNO 50 mM	0.070 ± 0.004	10 vezes
GSNO 75 mM	0.24 ± 0.01	3 vezes

Comparação da vasodilatação com SNAC e GSNO nas concentrações de 50 e 75 mM



Para 50 mM, nota-se um mesmo perfil para ambos os RSNOs, mas efeito maior para SNAC. Para 75 mM, há um aumento inicial ligeiramente maior para SNAC, e menor duração de efeito em relação à GSNO, mas mesmo patamar atingido.

CONCLUSÕES

- O coeficiente de difusão da SNAC foi aproximadamente duas vezes maior que o da GSNO, sendo esse aumento diretamente proporcional à redução do volume molecular da SNAC em relação à GSNO em cerca de 1,8 vezes.
- Pode-se concluir que os RSNOs causam um efeito vasodilatador muito pronunciado na pele nas concentrações estudadas.
- O efeito é dose-dependente, sendo possível obter uma curva dose-resposta.
- A diferença nos perfis obtidos para SNAC e GSNO deve estar relacionada à diferença no volume molecular de ambas, resultando em diferentes durações de efeito para os RSNOs.
- Os resultados demonstram um grande potencial para a utilização destas formulações no tratamento de doenças isquêmicas ou úlceras de difícil cicatrização, com base nas ações vasodilatadora e cicatrizante do NO.