Recobrimento de stents intracoronários metálicos com filmes de poliéster fotoreticuláveis doadores de óxido nítrico

Yasmim R. Lopes*, Matheus F. de Oliveira, Marcelo G. de Oliveira

Resumo

A liberação de óxido nítrico (NO) a partir de superfícies de contato sanguíneo pode melhorar substancialmente a hemocompatibilidade de dispositivos de implante. Neste trabalho foi sintetizado o poliéster fotoreticulável poli(citrato de dodecanoila) metacrilado (PCDm), o qual foi utilizado no recobrimento de stents intracoronários metálicos. A fotoreticulação do PCDm e o seu comportamento térmico foram caracterizados por RMN de próton, espectroscopia vibracional e calorimetria diferencial de varredura. Um S-nitrosotiol terciário doador de NO foi incorporado no PCDm por absorção a partir de solução. Medidas de detecção de NO por quimiluminescência comprovaram a liberação de NO a partir dos stents recobertos em condições fisiológicas.

Palavras-chave:

Óxido nítrico, poliéster, fotoreticulação, stents coronários.

Introdução

O implante de stents intracoronários em cirurgias cardiovasculares a fim de se manter o fluxo sanguíneo é amplamente utilizado para tratar doenças cardiovasculares. No entanto, o implante de stents pode resultar em restenose e trombose.¹ A liberação localizada de fármacos imunossupressores pode ser uma solução para a inibição da restenose. O óxido nítrico (NO) é uma espécie envolvida na redução da proliferação das células musculares lisas e possui potencial para inibição da restenose.² O objetivo desse trabalho é a preparação de stents recobertos com um poliéster bioabsorvível liberador de NO.

Resultados e Discussão

Poli(citrato de dodecanoila) metacrilado (PCDm) foi sintetizado em duas etapas: uma policondensação seguida de uma metacrililação. As condições de síntese, os compostos envolvidos, bem como os espectros de ¹H RMN dos mesmos e do PCDm estão apresentados na Fig. 1.

Fig.1. Representação esquemática da rota sintética do PCDm (A) e espectros de ¹H RMN correspondentes (B).

A eficiência da fotoreticulação do PCDm foi investigada pelo desaparecimento da banda em 1639 cm⁻¹ atribuída a estiramento do grupo vinílico (Fig. 2A). O comportamento térmico antes e depois da fotoreticulação foi caracterizado por DSC. A Fig. 2B mostra que o polímero é amorfo com Tg igual a -17 °C, e -5 °C, antes e depois da fotoreticulação, respectivamente.

Fig. 2. Espectros vibracionais do PCDm mostrando o desaparecimento da banda do grupo vinílico após a fotoreticulação (A) e termogramas de DSC na região da Tg, antes e após a fotoreticulação do PCDm.

A Fig. 3A mostra uma curva de liberação de NO em tempo real. Pode-se observar que, após uma rápida liberação inicial, o fluxo de NO aumenta lentamente, atingindo um patamar após algumas horas, indicando um processo de liberação lenta. A Fig. 3B mostra a curva integrada da Fig. 3A a partir da qual se pode estimar uma taxa de liberação de NO de 912 pmol/min.

Fig. 3. Curva de liberação de NO em tempo real a partir de stent recoberto com PCDm carregado com doador de NO (A) e curva integrada correspondente (B).

Conclusões

Stents recobertos com PCDm carregado com doador de NO liberam NO espontaneamente em condições fisiológicas e possuem potencial para a inibição da restenose.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (projetos 2016/02414-5 e 2018/12552-1) por suporte financeiro.

¹Jen, MC., et al. "Polymer-based nitric oxide therapies: recent insights for biomedical applications." *Adv. Funct. Mater.* 2012; 22: 239-260.

²de Oliveira MG. S-Nitrosothiols as Platforms for Topical Nitric Oxide Delivery. *Basic & Clinical Pharmacol. & Toxicol.* 2016, 119, 49-56.