

Desenvolvimento de uma nanosuspensão de nintedanibe para tratamento inalatório de silicose experimental

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos/>

Publicado em 2 de abril de 2023.

A formulação oral do nintedanibe (NTB) é usada clinicamente para tratamento de doenças de pulmão que causam fibrose. Ela atua em vias de sinalização que promovem a proliferação de fibroblastos e na deposição de colágeno, eventos importantes para estabelecimento e progressão da silicose. Entretanto, apenas um milésimo do NTB administrado oralmente é encontrado nos pulmões dos modelos experimentais. Nesse estudo, os autores desenvolveram uma formulação do NTB associada a uma nanosuspensão baseada em nanocristais (NTB-NS) e mostraram que, em doses muito menores e administradas diretamente na traqueia, o NTB-NS tem um efeito anti-fibrose e de reversão do quadro da silicose em modelo de ratos.

Development of nintedanib nanosuspension for inhaled treatment of experimental silicosis. Luisa Helena Andrade da Silva, Juliana Borges Vieira, Marianna Ribeiro Cabral, Mariana Alves Antunes, Daiheon Lee, Fernanda Ferreira Cruz, Justin Hanes, Patricia Rieken Macedo Rocco, Marcelo Marcos Morales, Jung Soo Suk. *Bioeng Transl Med.* 2022; e10401.

Resenha:

A silicose é uma doença de pulmão causada por inalação contínua de micropartículas de sílica que afeta trabalhadores de construção, da indústria e mineiros. As micropartículas de sílica induzem uma resposta inflamatória, fibrose progressiva e formação de granulomas (nódulos formados majoritariamente por macrófagos) que gradualmente comprometem a função pulmonar.

O nintedanibe (NTB) é um medicamento oral usado para o tratamento de várias doenças fibróticas. Atua bloqueando vias importantes para proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno, expressão de mediadores fibrogênicos tal como o TGF- α e, portanto, é uma substância com potencial para tratamento da silicose. Entretanto, uma significativa fração das drogas administradas oralmente é perdida devido à metabolização em regiões específicas do corpo e a quantidade da droga absorvida é compartilhada entre os órgãos, de forma que a biodisponibilidade é afetada. Altas doses de NTB são necessárias para atingir seu efeito terapêutico, mas com efeitos secundários preocupantes. Nesse estudo os autores associaram o NTB a uma nanosuspensão baseada em nanocristais (NTB-NS) e desenharam experimentos nos quais a substância é entregue intratraquealmente com objetivo de aumentar a biodisponibilidade e efetividade do fármaco.

As NTB-NS entregues intratraquealmente foram testadas em animais saudios para verificar a toxicidade sistêmica. Após 24h não ocorreram mudanças na temperatura e peso dos ratos. Além disso, não ocorreram mudanças significativas nos números de leucócitos e neutrófilos nos tecidos pulmonares. Sugere-se que o tratamento local não gera uma resposta adversa na saúde dos ratos.

Para análise da efetividade das NTB-NS em contexto de silicose, utilizou-se um modelo experimental de ratos nos quais induziu-se por 15 dias, por exposição a sílica, uma fibrose que simula a silicose de seres humanos, com a formação de granulomas e presença de leucócitos. Administrou-se intratraquealmente a NTB-NS. De maneira dose dependente, até uma dosagem de 1mg/kg, verificou-se uma diminuição na deposição de colágeno. Além disso, na maior dosagem de NTB-NS (1mg/kg) observou-se que a área ocupada pelo granuloma estava marcadamente reduzida. A análise foi estendida para mediadores pro-fibrose como TGF- α em homogeneizados pulmonares. Na maior dosagem verificou-se uma diminuição nos níveis de mRNA de TGF- β 1 nos tecidos pulmonares, comparável a níveis de animais saudáveis. NTB oral não é capaz de elicitar os fenótipos acima.

Para inferir se as melhoras histológicas e diminuições da inflamação se traduzem em normalização ou melhoras nas propriedades mecânicas do pulmão, mediu-se a elastância, pressão necessária para inflar o pulmão e que se encontra elevada em fibrose pulmonar. A NTB-NS ao contrário da NTB oral, diminuiu a elastância pulmonar a níveis semelhantes de ratos saudios, em comparação com o controle que tem fibrose pulmonar.

Em síntese o tratamento utilizando a NTB-NS entregue intratraquealmente apresenta-se com potencial para tratamento de doenças fibróticas, como a silicose, e como alternativa para os tratamentos que usam NTB por via oral. É destacado no estudo a possibilidade do medicamento ser entregue por inalação.

Você pode ler o artigo "Development of nintedanib nanosuspension for inhaled treatment of experimental silicosis" em: <https://doi.org/10.1002/btm2.10401>

Referência Bibliográfica:

Luisa Helena Andrade da Silva, Juliana Borges Vieira, Marianna Ribeiro Cabral, Mariana Alves Antunes, Daiheon Lee, Fernanda Ferreira Cruz, Justin Hanes, Patricia Rieken Macedo Rocco, Marcelo Marcos Morales, Jung Soo Suk. 'Development of nintedanib nanosuspension for inhaled treatment of experimental silicosis'. Bioeng Transl Med. 2022; e10401.

Por Matheus Rodrigues
Graduando do curso de Biofísica da UFRJ