



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Química de Araraquara

Nanohidrogéis de gelatina sensíveis à glutathiona para liberação controlada de paclitaxel

Relatório final de pesquisa apresentado ao Programa Nacional de Pós Doutorado/PNPD-CAPES (Processo 88887.474072/2020-00) da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo pós-doutorando Rodolfo Debone Piazza.

Bolsista: Dr Rodolfo Debone Piazza

Supervisor: Profº Dr Rodrigo Fernando Costa Marques

Araraquara

2024

Sumário

Resumo	3
Introdução	4
Objetivos.....	11
Material e Métodos	12
Reagentes utilizados	12
Modificação da gelatina com anidrido maleico	12
Modificação da gelatina: reestabelecendo o anidrido cíclico	12
Reticulação da gelatina derivatizada em sistema de miniemulsão inversa.....	13
Liberação de Diclofenaco de potássio	13
Viabilidade celular.....	14
Caracterizações	15
Resultados e Discussão	16
Modificação e caracterização da gelatina modificada	16
Caracterização dos nanohidrogéis de gelatina	23
Liberação de Diclofenaco de potássio	27
Viabilidade celular.....	32
Conclusões.....	33
Orientações	34
Disciplinas ministradas	35
Atividades de extensão	36
Bancas avaliadoras.....	37
Outras atividades relevantes	38
Comentários do Supervisor.....	39
Referências	40
ANEXO II.....	46
Exames de Qualificação	47

Resumo

Nas últimas décadas, plataformas para liberação de moléculas bioativas vêm sendo estudadas pela comunidade científica para o desenvolvimento de materiais aplicados à biomedicina, principalmente para o tratamento do câncer. Plataformas de nanohidrogéis são modificadas para ajustar as propriedades físico-químicas para garantir compatibilidade com o meio biológico de interesse para a liberação das moléculas diretamente no tecido ou célula afetada por doenças. No presente projeto, a gelatina será modificada com anidrido maleico com o objetivo de ancorar anéis maleimida sobre a estrutura do biopolímero. Posteriormente, a gelatina modificada será reticulada com dicloridrato de cistamina, uma molécula que possui uma ligação dissulfeto em sua estrutura, que confere sensibilidade ao nanohidrogel na presença de glutathione, biomolécula responsável pelo microambiente redutor em células tumorais. O processo de reticulação ocorrerá dentro de gotículas formadas pela técnica de miniemulsão inversa, reduzindo o hidrogel à escala nanométrica. Esses materiais serão avaliados por técnicas espectroscópicas, como infravermelho, ressonância magnética de ^1H e ^{13}C . O estudo de estabilidade do nanohidrogel será realizada através de medidas de potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico. A incorporação e liberação de paclitaxel serão avaliadas em nanohidrogéis com diferentes graus de reticulação. A liberação também será avaliada na presença e ausência de glutathione, avaliando o perfil e o mecanismo de liberação do fármaco.

Introdução

Desde o início, os seres humanos têm lutado pela sobrevivência diante da exposição a vários tipos de doenças. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças crônicas como doenças cardiovasculares (ataques cardíacos e derrames), câncer, doenças respiratórias e diabetes são responsáveis por 63% das mortes anuais ¹. Essas doenças não apenas afetam negativamente o paciente antes da morte, mas também afetam a sociedade e sua organização de várias maneiras. Portanto, o desenvolvimento de novos tratamentos para extinguir ou reduzir os danos causados por tais doenças é extremamente importante.

Ainda de acordo com a OMS, o número de mortes causadas por câncer foi de 9,6 milhões de pessoas no ano de 2018 ¹. Além da perda de vidas, o impacto econômico do câncer é significativo e aumenta a cada ano. Dados de 2010 indicam que o custo econômico anual total do câncer foi estimado em aproximadamente US \$ 1,16 trilhão ². Diante dessa situação alarmante, o desenvolvimento de novos materiais deve influenciar significativamente a prática da medicina moderna ³. Para alcançar resultados satisfatório a interdisciplinaridade entre química, física, biologia e medicina é fundamental para garantir diagnósticos antecipados e manejar tratamentos personalizados para os mais variados tipos de câncer ⁴.

A descoberta de moléculas com atividade biológica, incluindo aquelas para tratamento do câncer, está aumentando, no entanto, a maioria delas apresenta baixa solubilidade em ambientes hidrofílicos, inviabilizando seu uso. Estima-se que 70% das moléculas recém-descobertas com atividade biológica sejam pouco solúveis em água ^{5,6}. Aproximadamente 40% do total de medicamentos disponíveis no mercado são pouco solúveis no meio biológico ⁷. Além da solubilidade em água, é desejável que as moléculas bioativas mostrem permeabilidade adequada nos tecidos. Dessa forma, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) organiza os medicamentos de acordo com sua velocidade e extensão de absorção, sua dissolução e permeabilidade nos tecidos, como mostra a **Tabela 1**. Os critérios para a elaboração do BCS foram estabelecidos pela Food and Drug Administration (FDA), com base na maior dosagem de medicamento liberado. Assim, um medicamento é considerado muito solúvel quando solubilizado até 250,0 mL de um meio aquoso, com um valor de pH compreendendo entre 1,0 e 7,5. Se o medicamento não atender a essas especificações, ele será considerado pouco solúvel. O teste de permeabilidade é baseado na absorção intestinal dos medicamentos, medida pela

taxa de transferência de massa na membrana intestinal humana ou em modelos animais. O fármaco apresenta uma elevada permeabilidade quando atinge valores superiores a 90% ^{8,9}.

Tabela 1. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

Classe I	Classe II
Alta solubilidade	Baixa solubilidade
Alta permeabilidade	Alta permeabilidade
Classe III	Classe IV
Alta solubilidade	Baixa solubilidade
Baixa permeabilidade	Baixa permeabilidade

A melhora na solubilidade dos medicamentos das classes II e IV é muito atrativa para a indústria farmacêutica e várias abordagens foram realizadas para superar esses problemas, como formação de sal, complexação e incorporação de medicamentos na estrutura polimérica ^{5,9}. Dessa maneira, os sistemas de administração de medicamentos baseados em estruturas poliméricas devem transportar medicamentos até o local desejável, além de controlar sua liberação.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos e/ou moléculas bioativas têm várias vantagens em comparação à administração convencional de fármacos: (i) esses sistemas aumentam o tempo de permanência de moléculas bioativas na corrente sanguínea; (ii) permitem o direcionamento a sítios específicos e (iii) aumentam a efetividade do tratamento e reduzindo os efeitos colaterais ^{4,10-12}. O uso convencional de medicamentos baseia-se na administração periódica de um ingrediente ativo cuja concentração plasmática no sangue está abaixo do nível de ação terapêutica inicialmente, permanece por um período de ação eficaz e pode atingir um pico acima do nível terapêutico, causando efeitos adversos. Após esse ciclo, o medicamento é metabolizado e sua concentração no corpo diminui, exigindo a administração de novas doses para completar o tratamento. As principais críticas a esse modelo de administração são os efeitos colaterais causados pela alta dose e a interrupção do tratamento pelo paciente, negligenciando os intervalos entre as doses ^{13,14}. O principal objetivo para o uso de sistemas de liberação controlada é que uma dose única seja administrada ao paciente e que a concentração do ingrediente ativo seja mantida por um longo tempo dentro dos

limites da ação terapêutica, sendo entregue diretamente ao local de ação ou o mais próximo possível dele, conforme ilustrado na **Figura 1**.

O conceito de sistemas de administração de medicamentos responsivos a estímulos vem da simulação homeostática fisiológica. Isto significa que, em condições saudáveis, nenhum medicamento é liberado. No entanto, quando o equilíbrio homeostático é alterado devido a qualquer doença, a plataforma responsiva a estímulos libera medicamentos para restaurar condições homeostáticas saudáveis ¹⁵. Em outras palavras, sistemas responsivos tentam imitar características naturais descobertas em sistemas vivos como inspiração para o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos ¹⁶. De acordo com a definição do sistema responsivo a estímulos, estímulos endógenos e/ou exógenos devem levar a alterações na composição da matriz ou na conformação responsáveis por desencadear a liberação de biomoléculas ativas ⁴. Exemplos das principais alterações físico-químicas observadas estão relacionadas à decomposição, clivagem, morfologia, agregação, isomerização e mudanças de fase da matriz. O estímulo exógeno corresponde à fonte externa de desencadeamento da droga, como campo magnético, campo elétrico, luz, pressão, ultrassom e temperatura. Contrariamente, estímulos endógenos são aqueles que impulsionam a liberação de fármacos no microambiente de células e tecidos como resultado de condições patológicas, como alterações no pH, concentração iônica, temperatura ou diferença no potencial redox ¹⁷.

Uma infinidade de sistemas de administração foi obtida de polímeros, incluindo micelas ¹⁸⁻²⁰, lipossomas ^{21,22}, nanopartículas poliméricas ²³⁻²⁵ e hidrogéis ²⁵⁻²⁷. Embora cada sistema apresente características particulares, a escolha do material precursor pode tornar esses sistemas ainda mais atraentes a partir de uma série de fenômenos físico-químicos. Por exemplo, os hidrogéis são estruturas tridimensionais feitas de polímeros hidrofílicos com capacidade absorver quantidades substanciais de água ou fluidos biológicos em seu estado intumescido ²⁷⁻²⁹. Além disso, os hidrogéis podem ser obtidos a partir de uma ampla variedade de materiais, de fontes naturais a sintéticos, sendo aplicados em alimentos, agronomia e biomedicina ^{30,31}.

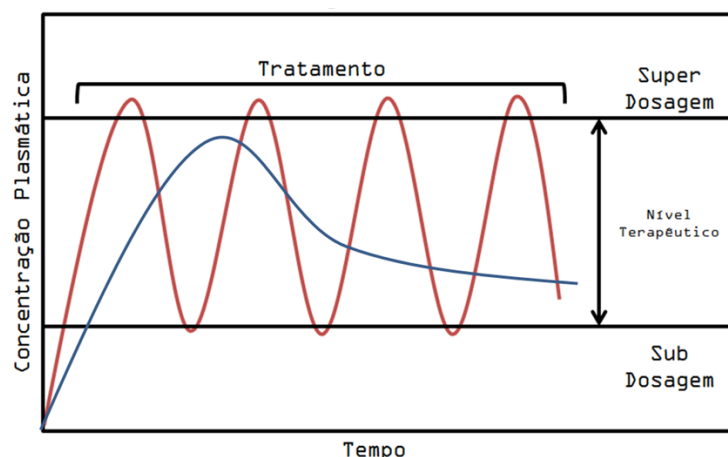


Figura 1. Sistemas convencionais e controlados de administração de medicamentos. Adaptado de ¹³.

No início do século XXI, artigos científicos focaram na caracterização físico-química de plataformas de liberação controlada por estímulo e no ajuste das propriedades cinéticas de liberação das mesmas, principalmente devido à difusão da nanotecnologia^{13,32,33}. As questões relacionadas às interações do ambiente biológico foram pouco discutidas. Com o passar dos anos, testes *in vivo* e *in vitro* tornaram-se mais frequentes nas publicações, bem como a combinação de dois ou mais estímulos em uma plataforma multifuncional³⁴⁻³⁶ e a utilização de sistemas combinados para liberação de mais de uma molécula bioativa³⁷⁻³⁹. Do nosso ponto de vista, pesquisas futuras sobre sistemas de liberação controlada por estímulo estão alinhadas com terapias personalizadas, ainda que baseadas nos mesmos materiais pesquisados no início do século.

O corpo humano possui uma fascinante capacidade de responder a estímulos ambientais, seja em nível macroscópico ou molecular. Assim, os sistemas de administração de fármacos sensíveis a estímulos têm sido estudados para melhor controle da liberação de moléculas bioativas. Geralmente, quando um sistema de liberação controlada é exposto a um estímulo, como uma variação no pH, temperatura, força iônica, campo magnético ou / e luz, o sistema de administração de medicamentos responde a variações em suas propriedades físico-químicas, seja pela alteração de conformação, mudança de superfície, solubilidade, entre outros, conforme resumido na **Figura 2**^{4,40-42}. Essas plataformas permanecem promissoras e muitos desafios ainda precisam ser superados para garantir a transferência de tecnologia das bancadas de laboratório para o mercado médico. A principal motivação deste trabalho é o desenvolvimento de

conhecimentos sobre novos materiais com potencial aplicação na medicina, impactando tanto na melhoria da qualidade de vida da população quanto nos impactos socioeconômicos.

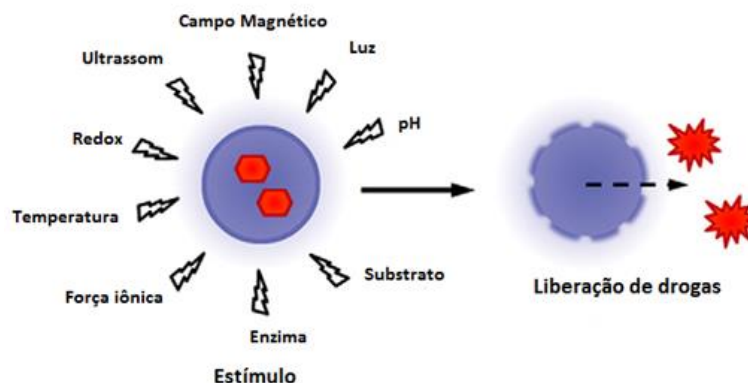


Figura 2. Esquema de liberação controlada de fármacos em função de estímulos. Adaptado de ⁴.

Um dos fatores mais importantes que influenciam a homeostase é o equilíbrio das espécies oxidativas e redutoras, que é capaz de sinalizar e diferenciar danos celulares ou mesmo morte. As espécies reativas de oxigênio (ROS) são radicais derivados do O_2 com importância no processo celular. Os ROS mais encontrados em processos biológicos são o oxigênio singlete ($\bullet O_2$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($\bullet OH$), superóxido ($\bullet O_2^-$), óxido nítrico ($NO\bullet$) e peroxinitrito ($ONOO^-$)⁴³. A atividade das ROS é benéfica até uma certa concentração, o que induz a proliferação de células saudáveis e cancerígenas. Perto de $10 \mu mol L^{-1}$, a presença de ROS pode causar diferenciação celular, enquanto em concentrações de 10 a $30 \mu mol L^{-1}$, faz com que DNA, RNA e proteínas sofram mutação. Nesse sentido, as ROS desencadeariam estresse oxidativo nas células, aumentando a apoptose e os efeitos de toxicidade nas células normais e cancerígenas. No entanto, foi observada viabilidade inesperada em células cancerígenas durante alto estresse oxidativo, que se tornaram resistentes a vários medicamentos e, consequentemente, à apoptose ⁴⁴. A homeostasia celular pode ser restaurada através da expressão redutiva da molécula para manter uma via metabólica regular. A glutathione (GSH) é uma molécula tripeptídica (Gl-glutamyl-l-cisteinil-l-glicina) que é sintetizada pelas células e armazenada principalmente no citosol, embora também seja encontrada no retículo endoplasmático, nas mitocôndrias e no núcleo em um nível inferior. conteúdo ⁴⁵. GSH tem propriedades antioxidantes e atua como eliminador de ROS e modula o

equilíbrio redox nas células. A concentração de espécies reduzidas de GSH é 10 a 100 vezes maior que as oxidadas em condições fisiológicas^{46,47}.

Níveis mais elevados de ROS são observados no microambiente intracelular das células cancerígenas em comparação com as saudáveis. O câncer é uma doença caracterizada por um crescimento incontrolável de células anormais com capacidade de se espalhar para outros tecidos do corpo ⁴⁸. Portanto, no desequilíbrio da homeostase, a concentração de GSH é insuficiente para regular a proporção de peróxido de oxigênio presente nas células, desencadeando a formação de espécies radicais capazes de danificar o DNA e outras biomoléculas. O estresse oxidativo causado pelas ROS é encontrado em todos os estágios do câncer. Como mencionado acima, a etapa inicial do desenvolvimento do câncer corresponde a danos e mutações no DNA, seguida de aumento da apoptose e, conseqüentemente, aumento da proliferação celular desordenada. No último estágio, a mutagênese continua a danificar as populações celulares devido ao estresse oxidativo. As ROS também podem ser utilizadas como uma estratégia potencial para combater infecções bacterianas. Neutrófilos e macrófagos são células envolvidas na defesa inata do sistema imunológico e, primeiro, fagocitam vírus ou bactérias ⁴⁹. A cascata de ROS é ativada após o reconhecimento dessas células para matar as espécies estranhas, porém, a presença de antioxidantes reduz a capacidade de eliminação bacteriana, bem como os próprios sistemas de defesa bacterianos estabelecidos para a sobrevivência das colônias ⁵⁰. Dadas estas circunstâncias, a criação de dispositivos de administração de medicamentos baseados em ROS apresenta as características fundamentais para combater doenças através do controle de mecanismos biológicos desencadeados pelo desequilíbrio homeostático durante as fases iniciais da doença.

Um potencial sistema de distribuição de medicamentos com resposta redox pode ser alcançado explorando o desequilíbrio de moléculas para tratar doenças. As ligações dissulfeto têm sido estudadas como estratégia para desencadear moléculas bioativas de sistemas de liberação de medicamentos de acordo com os níveis de GSH. Quando exposta a um elevado nível de GSH reduzido, a ligação dissulfureto pode ser quebrada em porções sulfidrílo, como mostrado na Figura 3, destruindo a morfologia inicial do sistema de distribuição e facilitando a libertação do fármaco. Os dispositivos médicos podem ser projetados com uma matriz que possui um grupo dissulfeto, enxertando pequenas moléculas contendo os grupos dissulfeto por meio de reação de reticulação ou fazendo com que os grupos tiol reajam por si próprios para se ligarem⁵¹. A ligação dissulfeto é

rompida, gerando duas moléculas de sulfidril, enquanto o GSH é oxidado ao GSSG, como mostra a **Figura 3**.^{4,47,52}.

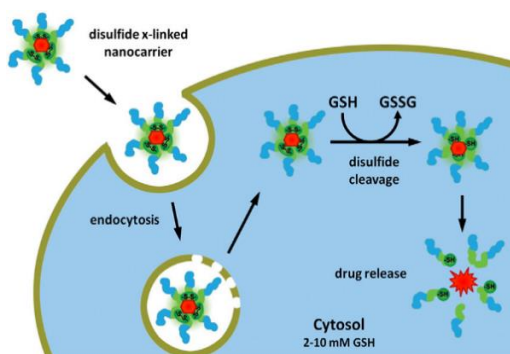


Figura 3. Mecanismo do esquema de ação sensível à variação do potencial redox. Adaptado de ⁴

Diante das características acima mencionadas, a gelatina torna-se uma matriz ideal como carreador de fármaco. A gelatina é uma proteína proveniente da hidrólise do colágeno animal e é empregada na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia. É amplamente utilizada devido sua classificação como material geralmente seguro pelo FDA, atestando sua aplicação segura em humanos ⁵³. Como carreador de fármacos, a gelatina provou ser versátil devido as suas características físico-químicas, pois tanto a incorporação como a liberação de fármacos pode ser ajustada, ampliando as áreas de aplicação deste material ⁵⁴. Considerando as características de cada um dos aminoácidos que compõe a gelatina podemos considerar que 13% de sua estrutura está carregada positivamente devido a aminoácidos como a arginina, 12% refere-se a cargas negativas à estrutura e 11% da cadeia apresenta natureza hidrofóbica. A glicina é o principal aminoácido presente na estrutura da gelatina, correspondendo a um terço do total de moléculas, enquanto o restante é composto de prolina e hidroxiprolina. Como a gelatina é proveniente da desnaturação do colágeno, comercialmente são encontrados dois tipos de gelatina, sendo a do tipo A preparada a partir da hidrólise ácida e cujo ponto isoelétrico encontra-se situado entre pH 7-9 e a do tipo B, proveniente da hidrólise básica, com ponto isoelétrico entre pH 4-5 ^{55,56}.

Como carreador de fármaco, a gelatina apresenta características versáteis na incorporação de biomoléculas carregadas eletrostaticamente. Em função de seu ponto isoelétrico, é possível ajustar a eficiência de incorporação do fármaco de acordo com o pH do meio no qual o material está disperso. Da mesma forma, a cinética de liberação

pode ser otimizada tornando a gelatina uma versátil plataforma para engenharia de tecidos ou na terapia de câncer. A associação de outros materiais à gelatina introduz no sistema propriedades múltiplas que não eram atingidas com o material isolado, atuando de maneira sinérgica para melhorar propriedades mecânicas ou ainda a incorporação e liberação de moléculas bioativas ⁵⁴.

O diclofenaco é um fármaco classificado como NSAIDs (do inglês nonsteroidal anti-inflammatory drugs) que apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatória e antipirética. O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético que está disponível em formulações orais na forma de sais de sódio ou potássio, majoritariamente. Entretanto o tratamento com este fármaco tem apresentado efeitos adversos significativos, tais como problemas cardiovasculares, gastrointestinais e hepáticos ⁵⁷. O diclofenaco de potássio foi escolhido como fármaco modelo neste estudo, embora o projeto inicial previsse a utilização de paclitaxel. Ambos os fármacos estão classificados como classe II de acordo com classificação biofarmacêutica, sendo optado o diclofenaco pela disponibilidade no laboratório.

Os dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde sobre o progresso em casos de câncer são alarmantes. São necessários avanços científicos sobre esse assunto para reverter ou, pelo menos, diminuir a intensidade dessa doença no Brasil e no mundo. A hipótese do trabalho é que os nanohidrogéis de gelatina atuem na liberação controlada do fármaco modelo diclofenaco. A escolha do polímero que compõe essa plataforma de liberação é baseada na biocompatibilidade e no controle de carga e, consequentemente, na liberação do fármaco. A plataforma proposta é sensível à glutatona, molécula expressa em ambientes tumorais que apresenta forte reação com ligações dissulfeto, que foram selecionadas como agente de reticulação para obtenção de nanohidrogéis. Quando exposta à glutatona é esperado que o nanohidrogel tenha uma liberação acentuada de fármaco, provando ser um dispositivo para potencial uso em medicina.

Conclusões

O estudo destaca a necessidade crítica de dispositivos médicos inovadores para combater o cancer, tal como sublinhado pela Organização Mundial de Saúde. O desenvolvimento de nanohidrogéis à base de gelatina, modificados com grupos maleimida e reticulados com dicloridrato de cistamina e, demonstra potencial promissor para administração direcionada de medicamentos. A caracterização detalhada utilizando técnicas analíticas avançadas confirmou a eficácia da reticulação e do encapsulamento do medicamento, resultando em perfis de liberação controlada influenciados pela glutathione. Ainda é necessária compreensão mais detalhada sobre o mecanismo de liberação e comportamento de nanohidrogel de gelatina em solução, porém as avaliações de viabilidade celular confirmam a biocompatibilidade destes nanohidrogéis, sugerindo o seu potencial como plataformas seguras e eficazes para futuros métodos de tratamento.

O estágio de pós-doutorado foi uma etapa importante para a formação e desenvolvimento pessoal e científico do bolsista. No período foram publicados 21 artigos entre trabalhos desenvolvidos dentro do grupo de pesquisa e em colaboração, participação em congressos e desenvolvimento de material didático através da gravação de aulas experimentais durante as restrições sanitárias da Covid-19. A pesquisa permitiu o aprofundamento na compreensão e interpretação dos resultados, principalmente das técnicas de potencial zeta e espalhamento de luz. Neste período foi notório o amadurecimento científico, avaliado pelo aumento das colaborações com outros grupos de pesquisa de áreas correlatas, como a odontologia através da síntese e caracterização de materiais poliméricos aplicados.

Orientações

O bolsista co-supervisionou os acadêmicos Bianca Alves Velede, Vitor M. Visoná, Gleiceane Costa, Raphaella Lourenço e Vitor Hugo Cavalcanti Juliana T. Yokoyama nas atividades de iniciação científica. A co-supervisão ocorreu pelo auxílio na conceitualização dos projetos de iniciação científica, pelo treinamento para aquisição de dados nos equipamentos disponíveis no laboratório de Materiais Magnéticos e Coloides e discussão dos resultados obtidos. Destaca-se ainda que neste período os discentes Raphaella Lourenço e Vitor M. Visoná foram premiados como melhor poster na fase local do Congresso de Iniciação Científica da UNESP nos anos de 2022 e 2023, respectivamente. O trabalho de conclusão de curso em Engenharia Química do discente Paulo Henrique Beltrami foi co-orientado pelo bolsista.

Disciplinas ministradas

O bolsista atuou nas disciplinas de Físico Química Experimental I para o curso de Bacharelado em Química e Bacharelado em Química Tecnológica, Físico Química Experimental II para o curso de Bacharelado em Química e Físico Química Experimental I para o curso de Engenharia Química. O bolsista atuou na gravação de vídeo aulas contendo todos os experimentos do curso de bacharelado, visto que a disciplina experimental ocorreu de maneira remota. Os vídeos estão disponíveis no youtube através do link (<https://www.youtube.com/@rodrigofernandocostamarque1952/videos>) e alguns chegaram a marca de 2,5 mil visualizações, tendo alcance além dos discentes envolvidos na disciplina. Além das gravações o bolsista participou ativamente das aulas virtuais, na correção dos relatórios e prova.

1. Físico-Química Experimental. (Carga Horária 40h)

Curso: Engenharia Química

Período: 05/2022 – 08/2022

2. Físico-Química Experimental I. (Carga Horária 40h)

Curso: Bacharelado em Química e Bacharelado em Química Tecnológica

Período: 04/2021 – 08/2021

3. Físico-Química Experimental II. (Carga Horária 40h)

Curso: Bacharelado em Química

Período: 09/2020 – 03/2021

Atividades de extensão

O início deste estágio de pós-doutorado foi concomitante com as restrições sanitárias impostas pela pandemia de Covid-19. No início da pandemia foi recorrente a ausência de álcool em gel no mercado nacional, além do aumento no preço do insumo polimérico para obtenção. Diante deste cenário, o IQ-UNESP promoveu uma força tarefa para produção e distribuição de álcool em gel para instituições públicas (hospitais, delegacias e escolas) e instituições de caridade (asilos, orfanatos) na cidade de Araraquara e região. O IQ-UNESP recebeu doações de álcool das indústrias sucroalcooleiras da região, além de insumos a base de celulose modificada utilizados como agente gelificante. O bolsista atuou neste projeto de extensão no estabelecimento do protocolo para obtenção do álcool em gel a partir de celulose modificada, na produção, envase e entrega dos produtos. A duração média desta força tarefa foi de 6 meses.

Bancas avaliadoras

O bolsista participou como avaliador de todos os congressos de iniciação científica da UNESP no período. No que se refere a atuação como banca avaliadora, o bolsista participou das seguintes defesas:

Bancas de graduação/Trabalho de conclusão de Curso

1. MARQUES, R.F.C.; **PIAZZA, R.D.**; VILLULLAS, H. L. M. Participação em banca de Letícia Grizone Bernussi. **Revisão sobre composição de revestimentos intumescentes**, 2023 (Bacharelado em Química) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Exames de Qualificação

1. GODOI, D. R. M.; DOURADO, A. H. B.; **PIAZZA, R.D.** Participação em banca de Débora Kyra dos Santos Oliveira. Desenvolvimento de suportes de catalisadores a base de bagaço de cana de açúcar para a eletrocatalise de espécies do ciclo do nitrogênio. 2024. Exame de qualificação (Mestrando em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

2. MONTEIRO, M. F.; SOUZA, J. G. S.; **PIAZZA, R.D.**; BARAO, V. A. R.. Participação em banca de Caroline Dini. **Uso de hidrogéis antimicrobianos para o tratamento e prevenção de infecções associadas a implantes dentários**. 2024. Exame de qualificação (Doutorando em Clínica Odontológica) - Universidade Estadual de Campinas.

3. GUASTALDI, A. C.; CARVALHO, J.; **PIAZZA, R.D.** Participação em banca de Alessandro de Oliveira (Mestrado). **Projeto e construção de uma impressora 3d obtenção de scaffolds por meio da tecnologia FDM**, 2022. (ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E BIOPROCESSOS) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Bancas de Pós-Graduação

1. GUASTALDI, A. C.; SILVA, M. M.; **PIAZZA, R.D.** Participação em banca de Alessandro de Oliveira. **Projeto e construção de uma impressora 3D para obtenção de scaffolds por meio da tecnologia FDM**. 2023. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

2. DA SILVA NUNES, ELOIZA; **PIAZZA, R.D.**; PEREIRA, P. S. Participação em banca de LORENA LEMES DE FREITAS. **Extratos de folhas de sangra d'água (croton urucurana baill.): obtenção, caracterização fitoquímica, nanoencapsulamento e avaliação da atividade antifúngica**, 2020. Dissertação (Agroquímica) - Instituto Federal Goiano

Outras atividades relevantes

Durante o período do estágio de pós-doutorado o bolsista atuou na colaboração científica em diversos projetos. Alguns dos resultados já foram publicados (ver lista anexa com as publicações do período e outros resultados ainda estão sendo finalizados para publicação.

- Dra Erica D. de Avila vinculada ao departamento de materiais odontológicos e prótese, Faculdade de Odontologia Unesp Araraquara (FOAR). Duas frentes de pesquisa foram alvos da colaboração: 1) Desenvolvimento de hidrogéis termossensitivos de polivinilcaprolactma (PNVCL) para liberação de tetraciclina para aplicações odontológicas; 2) Desenvolvidos de filmes poliméricos de ácido meta-acrílico copolimerizado com polietilenoglicol (poli(MAA-co-PEGMA)) para revestimentos de implantes odontológico a base de titânio. A carga de superfície dos filmes foi ajustada para maior adesão celular e os materiais caracterizados em função da molhabilidade e potencial zeta de superfície. Um artigo de revisão foi submetido sobre o emprego de filmes poliméricos em materiais aplicados a odontologia, assim como pedido de patente do material biomédico.
- Prof. Dr. Jonas Contiero, IPBEN Unesp/Rio Claro. 1) Caracterização estrutural e estabilidade coloidal de rhamnolipídeos aplicados à indústria farmacêutica. 2) Caracterização físico-química de poli(hidroxibutirato) (PHA/PHB) obtidos a partir de fontes renováveis.
- Prof. Dr Antonio Carlos Guastaldi, IQ/UNESP. 1) Incorporação de fosfatos de cálcio em membranas de látex natural para regeneração óssea. Os resultados obtidos estão em fase de redação de artigo e submetido para apresentação oral no 14th International Conference on Ceramic Materials and Components for Energy and Environmental Systems, a ser realizado em Agosto de 2024, Budapeste, Hungria. 2) Síntese de fosfatos de cálcio para aplicações odontológicas.
- Prof. Dr. Rondinelli D. Herculano, Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp/Araraquara. 1) Caracterização de nanopartículas de prata por espalhamento de luz e análises termogravimétricas de filmes poliméricos. 2) Caracterização de superfícies (molhabilidade e energia livre de superfícies).

Comentários do Supervisor

O pesquisador desenvolveu o projeto proposto e alcançou resultados significativos no avanço do tema proposto. O pesquisador esteve sempre motivado e proativo e também contribuiu muito para a supervisão dos demais alunos de IC e pós graduação do grupo. Os resultados foram publicados em periódicos especializados. Agradeço a oportunidade dado ao pesquisador através da bolsa. Sou de parecer totalmente favorável a aprovação do relatório

Referências

1. ORGANIZATION, W. H. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ (accessed May 22, 2019).
2. ORGANIZATION, W. H. Global status report on noncommunicable diseases http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf%3E (accessed Feb 11, 2015).
3. nanomedicine-in-cancer @ www.etp-nanomedicine.eu.
4. Fleige, E.; Quadir, M. a; Haag, R. ;*Adv Drug Deliv Rev* **2012**, 64, 866.
5. Kalepu, S.; Nekkanti, V. ;*Acta Pharm Sin B* **2015**, 5, 442.
6. Lu, Y.; Park, K. ;*Int J Pharm* **2013**, 453, 198.
7. Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Duarte, A.; Dias, A. M. A.; Braga, M. E. M.; de Sousa, H. C. ;*Adv Drug Deliv Rev* **2018**, 131, 22.
8. Göke, K.; Lorenz, T.; Repanas, A.; Schneider, F.; Steiner, D.; Baumann, K.; Bunjes, H.; Dietzel, A.; Finke, J. H.; Glasmacher, B.; Kwade, A. ;*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2018**, 126, 40.
9. Khadka, P.; Ro, J.; Kim, H.; Kim, I.; Kim, J. T.; Kim, H.; Cho, J. M.; Yun, G.; Lee, J. ;*Asian J Pharm Sci* **2014**, 9, 304.
10. Bajpai, A. K.; Shukla, S. K.; Bhanu, S.; Kankane, S. **2008**, 33, 1088.
11. Sagnella, S. M.; McCarroll, J. A.; Kavallaris, M. ;*Nanomedicine* **2014**, 10, 1131.
12. Chen, Y.; Liu, L. ;*Adv Drug Deliv Rev* **2012**, 64, 640.
13. Park, K. ;*J Control Release* **2014**, 190, 3.
14. Manadas, R.; Pina, M. E.; Veiga, F. ;*Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas* **2002**, 38.
15. Siegel, R. A. ;*Journal of Controlled Release* **2014**, 190, 337.
16. Issaka, E.; Mary, .; Wariboko, A.; Enock, .; Agyekum, A. ;*Biomedical Materials & Devices 2023* **2023**, 1, 1.
17. Sun, Q.; Wang, Z.; Liu, B.; He, F.; Gai, S.; Yang, P.; Yang, D.; Li, C.; Lin, J. ;*Coord Chem Rev* **2022**, 451.
18. Brandt, J. V.; Piazza, R. D.; dos Santos, C. C.; Vega-Chacón, J.; Amantéa, B. E.; Pinto, G. C.; Magnani, M.; Piva, H. L.; Tedesco, A. C.; Primo, F. L.; Jafelicci, M.; Marques, R. F. C. ;*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2019**, 177, 228.

19. Danafar, H.; Davaran, S.; Rostamizadeh, K.; Valizadeh, H.; Hamidi, M. ;*Adv Pharm Bull* **2014**, 4, 501.
20. Gaucher, G.; Dufresne, M.-H.; Sant, V. P.; Kang, N.; Maysinger, D.; Leroux, J.-C. ;*Journal of Controlled Release* **2005**, 109, 169.
21. Ta, T.; Convertine, A. J.; Reyes, C. R.; Stayton, P. S.; Porter, T. M. ;*Biomacromolecules* **2010**, 11, 1915.
22. Jain, S.; Mishra, V.; Singh, P. **2003**, 261, 43.
23. Masood, F. ;*Materials Science and Engineering: C* **2015**, 60, 569.
24. Piazza, R. D.; Brandt, J. V.; Gobo, G. G.; Tedesco, A. C.; Primo, F. L.; Marques, R. F. C.; Junior, M. J. ;*Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2018**, 555.
25. Hamidi, M.; Azadi, A.; Rafiei, P. ;*Adv Drug Deliv Rev* **2008**, 60, 1638.
26. Ganguly, K.; Chaturvedi, K.; More, U. A.; Nadagouda, M. N.; Aminabhavi, T. M. ;*Journal of Controlled Release* **2014**, 193, 162.
27. Caló, E.; Khutoryanskiy, V. V **2015**, 65, 252.
28. Mahinroosta, M.; Jomeh, Z.; Allahverdi, A.; Shakoori, Z. ;*Mater Today Chem* **2018**, 8, 42.
29. Pellá, M. C. G.; Lima-tenório, M. K.; Tenório-neto, E. T. ;*Carbohydr Polym* **2018**, 196, 233.
30. Outline, C. *Hydrogels for biomedical applications*; 2018.
31. Hoffman, A. S. ;*Advance Drug Delivery Reviews* **2012**, 64, 18.
32. Zhang, J. L.; Srivastava, R. S.; Misra, R. D. K. ;*Langmuir* **2007**, 23, 6342.
33. Zhang, J.; Misra, R. D. K. ;*Acta Biomater* **2007**, 3, 838.
34. Cheng, R.; Meng, F.; Deng, C.; Klok, H. A.; Zhong, Z. ;*Biomaterials* **2013**, 34, 3647.
35. Wei, L.; Cai, C.; Lin, J.; Chen, T. ;*Biomaterials* **2009**, 30, 2606.
36. Numata, K.; Yamazaki, S.; Naga, N. ;*Biomacromolecules* **2012**, 13, 1383.
37. Aryal, S.; Hu, C. M. J.; Zhang, L. ;*Small* **2010**, 6, 1442.
38. Yan, S.; Xiaoqiang, L.; Shuiping, L.; Xiumei, M.; Ramakrishna, S. ;*Colloids Surf B Biointerfaces* **2009**, 73, 376.
39. Bini, R. A.; Silva, M. F.; Varanda, L. C.; da Silva, M. A.; Dreiss, C. A. ;*Colloids Surf B Biointerfaces* **2017**, 157, 191.
40. Buenger, D.; Topuz, F.; Groll, J. ;*Prog Polym Sci* **2012**, 37, 1678.
41. Cheng, W.; Gu, L.; Ren, W.; Liu, Y. ;*Materials Science and Engineering C* **2014**.

42. Vega-Chacón, J.; Debone Piazza, R.; Costa Marques, R. F.; Elaissari, A.; Jafelicci, M. ;*Polym Int* **2019**, 68, 88.
43. Wang, Y.; Gao, F.; Li, X.; Niu, G.; Yang, Y.; Li, H.; Jiang, Y. Tumor microenvironment-responsive fenton nanocatalysts for intensified anticancer treatment. *J Nanobiotechnology* **2022**, 20, 69.
44. Cui, Q.; Wang, J. Q.; Assaraf, Y. G.; Ren, L.; Gupta, P.; Wei, L.; Ashby, C. R.; Yang, D. H.; Chen, Z. S. ;*Drug Resistance Updates* **2018**, 41, 1.
45. Dietzen, D. J. In *Principles and Applications of Molecular Diagnostics*; Elsevier, 2018; pp. 345–380.
46. Desideri, E.; Ciccarone, F.; Ciriolo, M. R. ;*Nutrients* **2019**, 11, 1926.
47. Brülisauer, L.; Gauthier, M. A.; Leroux, J. ;*Journal of Controlled Release* **2014**, 6.
48. Alsehli, M. ;*Saudi Pharmaceutical Journal* **2020**, 28, 255.
49. Lim, J. J.; Grinstein, S.; Roth, Z. ;*Front Cell Infect Microbiol* **2017**, 7, 191.
50. Dharmaraja, A. T. ;*J Med Chem* **2017**, 60, 3221.
51. Monteiro, P. F.; Travanut, A.; Conte, C.; Alexander, C. ;*Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **2021**, 13.
52. Jhaveri, A.; Deshpande, P.; Torchilin, V. ;*Journal of Controlled Release* **2014**, 190, 352.
53. McGrath, J. E.; Hickner, M. A.; Höfer, R. In *Polymer Science: A Comprehensive Reference*; 2013; Vol. 10, p. 849.
54. Santoro, M.; Tatara, A. M.; Mikos, A. G. ;*Journal of Controlled Release* **2014**, 190, 210.
55. Elzoghby, A. O. ;*Journal of Controlled Release* **2013**, 172, 1075.
56. Nguyen, A. H.; Mckinney, J.; Miller, T.; Bongiorno, T.; Mcdevitt, T. C. ;*Acta Biomater* **2015**, 13, 101.
57. Gan, T. J. ;*Curr Med Res Opin* **2010**, 26, 1715.
58. García-Astrain, C.; Gandini, A.; Peña, C.; Algar, I.; Eceiza, A.; Corcuera, M.; Gabilondo, N. ;*RSC Adv* **2014**, 4, 35578.
59. Piazza, R. D.; Brandt, J. V.; Santos, C. C. dos; Marques, R. F. C.; Junior, M. J. ;*Med Devices Sens* **2021**, 4, e10151.
60. Ding, W.; Sun, J.; Lian, H.; Xu, C.; Liu, X.; Zheng, S.; Zhang, D.; Han, X.; Liu, Y.; Chen, X.; God'spower, B. O.; Li, Y. ;*Front Pharmacol* **2018**, 9, 1.
61. Marref, M.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M.; Belbachir, M.; Meghabar, R. ;*Polym Int* **2013**, 62, 87.

62. Asua, J. M. **2014**, 39, 1797.
63. Piazza, R. D.; Brandt, J. V.; Gobo, G. G.; Tedesco, A. C.; Primo, F. L.; Marques, R. F. C.; Jafelicci, M. J. ;*Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* **2018**, 555, 142.
64. Piazza, R. D.; Nunes, E. da S.; Viali, W. R.; da Silva, S. W.; Aragón, F. H.; Coaquira, J. A. H.; de Moraes, P. C.; Marques, R. F. C.; Jafelicci, M. ;*Carbohydr Polym* **2017**, 178, 378.