



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



## CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

**Aluno: Cleiton Pita dos Santos**

**Orientador: Francisco Carlos Groppo**

Ano de Conclusão do Curso: 2009



*F - C Groppo*  
Francisco Carlos Groppo.

17/10/09

**CLEITON PITA DOS SANTOS**



1290004980

TCC/UNICAMP

Sa59u

FOP

**Utilização de lipossomas como agentes carreadores  
de anestésicos locais: uma revisão bibliográfica.**

**Piracicaba - SP  
2009**

Unidade - FOP/UNICAMP

TCC / UNICAMP

Sa59u Ed.

Vol. Ex.

Tombo 4980

C  D

Proc. 16P. 159/10

Preço R\$ 11,00

Data 12/08/10

Registro 272839

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**  
Bibliotecária: Marilene Girelto – CRB-8ª / 6159

Sa59u Santos, Cleiton Pita dos.  
Utilização de lipossomas como agentes carreadores de anestésicos locais: uma revisão bibliográfica. / Cleiton Pita dos Santos. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2009.  
32f. : il.

Orientador: Francisco Carlos Groppo.  
Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Odontologia. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

CLEITON PITA DOS SANTOS

**Utilização de lipossomas como agentes carreadores  
de anestésicos locais: uma revisão bibliográfica.**

Monografia apresentada ao  
Curso de Odontologia da  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba-UNICAMP, para  
obtenção do Diploma de  
Cirurgião-Dentista.

**Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**

Piracicaba - SP  
2009

## Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, especialmente aos meus pais que me amaram e educaram e que sou imensamente grato por todo o carinho, empenho, tempo e dedicação que eles a mim disponibilizaram. Lembrando-os de que a vida é mais que a estabilidade do cotidiano é descoberta e aprendizagem todos os dias.

## Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Groppo que com sua larga experiência me incentivou e me orientou na elaboração deste trabalho, cujo tema é complexo, e deu os toques determinantes para sua concepção.

Agradeço a Prof.<sup>a</sup> Dagmar ter permitido e orientado, ao longo destes quatro anos, o desenvolvimento do meu trabalho junto ao SAE como bolsista. A nossa convivência harmoniosa onde muito aprendi sobre o trabalho e sobre a vida.

A Prof.<sup>a</sup> Cristina Volpato a qual me incentivou a realizar o meu projeto na área de farmacologia, a sua sinceridade e objetividade nos momentos em que me orientava sobre as dificuldades de ser um pesquisador.

Agradeço ao SAE, especialmente, a Sandra que sempre me atendeu muito bem e sem os quais concluir a graduação teria sido um processo muito mais árduo. Obrigado.

Aos meus queridos pais Jose e Alzenes os quais se dedicaram muito para que eu realizasse mais esta conquista em nossas vidas. Tenho por vocês um enorme amor e pra mim são os melhores pais do mundo muito obrigado.

A minha querida Carla a responsável por eu alcançar o ensino superior, o meu grande exemplo de dedicação, vontade, superação e disciplina.

Aos meus amigos e irmãos Cleison, Wellington, Ana Paula, Anderson e Ailton o orgulho de vocês me ajudou a realizar este sonho com muito mais alegria e satisfação. Eu amo vocês.

Aos meus amigos de faculdade em especial Dinael, Aziz, Gabriel Chiquito, Paulo e Bruno Bueno com a presença de vocês a graduação foi muito mais fácil e alegre. Vocês são verdadeiros amigos e mais uma conquista que levarei após minha graduação.

As minhas amigas Carol, Camilinha, Viviane, Luciane, Jéssica e K-rol que certamente levarei para sempre lembranças de uma ótima convivência, boas recordações e esperança de que este momento seja apenas o inicio de boas amizades.

A Juliana Públio uma pessoa amável, amiga e dedicada, com

você teve momentos de tristeza e alegria, conversas amigas que jamais esquecerei. Tenho por ti um grande apreço e carinho.

A Eveline que com os seus recursos tecnológicos pode me ajudar a produzir este trabalho.

Ao meu prof. Adilson que foi o primeiro a mostrar uma possibilidade de mudança através da educação. Obrigado.

Não construímos nada sozinhos e essas foram algumas pessoas, sem as quais este trabalho não seria completo. A todos muito obrigado.

# SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Objetivo do Trabalho	12
3	Aspectos Metodológicos	13
4	Lipossomas: Propriedades e Aplicações	14
5	Anestésicos locais: Propriedades e importância no trabalho odontológico	17
6	Associação de lipossomas e anestésicos locais e suas Aplicações clínicas	21
7	Associação de lipossomas e outros fármacos	25
8	Considerações Finais	28
9	Referências Bibliográficas	28

## Lista de Figuras

Quadro 1 - Anestésicos locais x classificação conforme duração de Anestesia.	22
Quadro 2 - Anestésicos locais x classificação conforme duração de Anestesia.	22

## Lista de Siglas e Abreviaturas

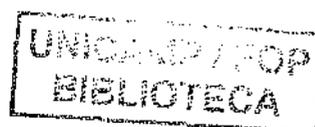
AL	Anestésicos locais.
DMRs	Doses Máximas Recomendadas.
Adr.	Adrenalina.
Lev.	Levonordefrina.
MLV	Multilamelares.
ULV	Unilamelar.
HAP-P	Hidroxiapatita pura
HAP-Lipo	Hidroxiapatita associada com lipossomas.
HAP-Col	Hidroxiapatita associada com colágeno.
Ig	Imunoglobulina.
Cra	Cratylia mollis.
Lipo-Dox	Doxorrubicina encapsulada em lipossomas furtivos
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas.
FOP	Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
CD	Cirurgião Dentista

Santos, Cleiton Pita dos. Utilização de lipossomas como agentes carreadores de anestésicos locais: uma revisão bibliográfica. 2009. 32f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Universidade Estadual de Campinas, 2009.

## RESUMO

Este estudo investiga, por meio de uma revisão bibliográfica, os lipossomas como um sistema de liberação controlada de fármacos, particularmente de anestésicos locais. Estes lipossomas têm sido pesquisados com o objetivo de encontrar um carreador ideal, os quais consigam controlar as propriedades físico-químicas limitantes do fármaco. O carreador poderia melhorar os efeitos de maneira a controlar a farmacodinâmica (potencialização do efeito terapêutico), a farmacocinética (absorção e distribuição) e/ou os efeitos toxicológicos (locais e sistêmicos), tornando o fármaco seguro e eficiente para a aplicação clínica. Dentre os carreadores estudados atualmente, os lipossomas estão entre os mais promissores. Neste trabalho apresentaremos resultados de diversos artigos publicados na literatura que demonstram a eficácia dos lipossomas para futuras aplicações clínicas. Entre as propriedades discutidas estão a liberação controlada de fármacos em órgãos específicos, o prolongamento na ação terapêutica e a menor toxicidade para os sistemas cardiovascular e nervoso central de anestésicos locais.

Palavras-chave: Anestésicos Locais, Lipossomas e Carreadores.



## 1. Introdução

---

O presente estudo visa observar a utilização de lipossomas como carreadores para anestésicos locais e o uso destas formulações em aplicações clínicas. Será descrito o estágio atual das pesquisas sobre o assunto.

As fontes de pesquisa utilizadas no trabalho foram livros, dissertações de mestrado, teses de doutorado e artigos científicos, os quais proporcionaram um delineamento do tema.

Assim, serão abordadas a constituição e classificação dos lipossomas, sua relação com os anestésicos locais e sua importância na odontologia. Além disso, uma breve introdução sobre anestésicos locais, suas propriedades e importância no trabalho odontológico, seu mecanismo de ação e efeitos indesejáveis durante sua aplicação clínica.

Será também apresentada a utilização de formulações lipossomais com outros fármacos, a fim de apresentar suas aplicações até o momento, perspectivas de seu uso no tratamento do câncer, elaboração de vacinas e o uso em outras áreas, como cosméticos, por exemplo.

## 2. Objetivo do Trabalho

---

O objetivo deste trabalho foi investigar os estudos realizados sobre lipossomas e construir um perfil do processo de descobertas sobre a potencialização dos efeitos da associação destes lipossomas, apontando as tendências promissoras com sistemas de liberação controlada.

### 3. Aspectos Metodológicos

---

As fontes escolhidas para fundamentar esta pesquisa permitiram um estudo atual entre artigos científicos, teses de mestrado, doutorado, livros e revistas eletrônicas propiciaram o processo de construção de conhecimento deste trabalho sendo, portanto, estes a base de nossa pesquisa bibliográfica.

A pesquisa de revisão da bibliografia, a qual segundo GIL (2002) "é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros, teses e artigos científicos", são uma das bases constituintes do trabalho. Segundo o mesmo autor, trata-se de fontes secundárias, precisamente, livros de referência, "também denominados livros de consulta, são aqueles que têm por objetivo possibilitar a rápida obtenção das informações requeridas, ou, então, localização das obras que as contêm". Os livros, teses e artigos foram escolhidos por se tratar de autores estudiosos da temática abordada no trabalho.

Os capítulos foram construídos pela realização de incursões que visam esclarecer a importância do tema quanto às descobertas atuais, perspectivas futuras e a possibilidade da descoberta de uma associação de drogas com resultados bem sucedidos.

Todo o processo resultou numa visão considerável sobre a realidade das pesquisas com lipossomas e a formação de um produto que seja viável clinicamente, embora, este não busque uma base estatística para desenvolvimento de um fármaco, mas sim uma referência para uma visão ampla do tema.

Ao delimitarmos este estudo, optamos por efetuar uma pesquisa de revisão/análise bibliográfica, tendo conhecimento que esta forma de trabalho tem por finalidade "colocar o pesquisador em contato" direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto, [...] e que a [...] pesquisa bibliográfica não é mera repetição do que já foi dito ou escrito sobre certo assunto, mas propicia o exame de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a conclusões inovadoras". (LAKATOS & MARCONI, 1991).

## 4. Lipossomas: Propriedades e Aplicações

---

Os lipossomas utilizados como carreadores em várias aplicações tais como antivirais, antifúngicos, vacinas, antibióticos, medicamentos anti-cancer e melhoras nas propriedades terapêuticas de anestésicos locais (LAW et al., 2000; KOTWANI et al., 2002; ERRIDGE et al., 2002; BRIONES et al., 2008; MURA et al. 2007).

São definidos como esferas microscópicas de tamanhos variados (em escalas nanométrica e micrométrica) com uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas separadas por compartimentos aquosos, onde as caudas hidrofóbicas dos lipídios estão voltadas para o interior e as cabeças polares para o exterior da bicamada, mantendo contato com a fase aquosa (RANADE, 1989).

O grande valor dos lipossomas como modelo de biomembranas se dá pelo fato das vesículas poderem ser preparadas a partir de constituintes naturais, com a finalidade de se obter uma estrutura idêntica à porção lipídica das membranas biológicas, inclusive a humana. Esta similaridade entre lipossomas e membranas naturais pode ainda ser melhorada pela inclusão de proteínas, formando um ambiente que se aproxima ainda mais do natural, mas com o benefício de que sua composição poderá ser controlada de maneira a determinar o papel de cada componente em um determinado fenômeno a ser estudado. A utilização destes agregados simples para simular sistemas mais complexos, permite o estudo de mecanismos fundamentais para os processos biológicos, como a absorção e o transporte de moléculas exógenas, reconhecimento celular, toxicidade, transferência de energia, funcionamento de enzimas e fenômenos relacionados com o modo de ação dos fármacos (ORIVE et al., 2004).

Estudos mostram que a natureza da interação entre os lipídios, a composição e o método de preparação dos lipossomas determina o padrão, o tamanho e o número de bicamadas lipídicas formadas. O tamanho do lipossoma afeta a biodistribuição, pois, após administração subcutânea, lipossomas menores do que 120 nm atravessam rapidamente os capilares, enquanto lipossomas maiores (com cerca de 200 nm ou mais) tendem a permanecer no local de injeção (GRANT et al., 2000). Sendo assim, na

administração por via intramuscular, o destino dos lipossomas varia conforme o seu diâmetro, os menores passam para a corrente sangüínea; os de tamanho médio dirigem-se para o sistema linfático, enquanto os maiores permanecem localizados e liberam lentamente seus conteúdos. Quando injetados por via venosa, os lipossomas são rapidamente removidos da corrente sangüínea, principalmente pelas células fagocitárias do sistema retículo-endotelial do baço, pelas células de Kupffer do fígado e também pelos hepatócitos. Dentro dessas células os lipossomas fundem-se com os lisossomas e a estrutura do fosfolipídio é degradada, permitindo a liberação do fármaco que foi incorporado em seu interior (SIMONETTI & ANDRADE, 1996).

Os lipossomas são classificados quanto ao número de bicamadas em vesículas multilamelares (MLV) ou unilamelar (LUV). As vesículas unilamelares podem ser pequenas ou grandes, sendo caracterizadas como lipossomas unilamelares pequenos - SUV (*small unilamellar vesicles*) e lipossomas unilamelares grandes - LUV (*large unilamellar vesicles*). Com relação ao método de preparação, os lipossomas podem ser caracterizados como: REV - vesículas obtidas por evaporação em fase reversa, FPV - vesículas obtidas em prensa de French e EIV - vesículas obtidas por injeção de éter (LICHTENBERG et al., 1988; BATISTA et al., 2007).

O processo de encapsulação consiste em aprisionar um fármaco dentro do lipossoma, sendo que este será orientado pela sua hidrofiliidade ou lipofiliidade. As drogas hidrofílicas tendem a permanecer no compartimento interior, central e aquoso e as drogas hidrofóbicas encontram-se dispersas na bicamada lipídica. Além disso, drogas lipofílicas permanecem mais tempo encapsuladas devido ao alto particionamento na fase membranar (SHARATA et al., 1996).

A encapsulação de drogas em lipossomas tem a função de veicular uma concentração necessária e determinada de um fármaco (anestésicos, vacinas, bactericida, antivirais, etc.), em um local ou órgãos específicos e, através da afinidade das biomembranas com células locais, promover uma liberação lenta e controlada da droga, o que evitará as chances de ocorrer toxicidade sistêmica, pois somente uma fração desejável da droga será disponibilizada para o local determinado da ação e aumentará a eficácia da droga, sem provocar efeitos colaterais e com diminuição das contra indicações. Isso porque há similaridade dos monômeros lipídicos constituintes

dos lipossomas, (em geral fosfatidilcolina derivada de ovo, soja ou sintéticas e colesterol), com as membranas biológicas humanas (MALINOVSKY et al., 1997), o que quase elimina o risco de antigenicidade ou lesões histológicas após a administração de drogas encapsuladas.

## 5. Anestésicos Locais: propriedades e importância no trabalho Odontológico

---

O primeiro anestésico local (AL) descrito na literatura foi a cocaína, em 1859, e disponibilizado para medicina em 1884, por Carl Koller. Assim, todos os AL da atualidade com sufixo "caína" são ou foram derivados da cocaína.

O controle da dor é uma constante preocupação para a área da saúde e os AL são muito utilizados para esta finalidade tornando-se, em odontologia, os fármacos mais utilizados, sem os quais, alguns procedimentos seriam impraticáveis de forma segura (FRANZ-MONTAN, 2009).

Os AL agem sobre os processos de geração e condução nervosa, reduzem e previnem o aumento de permeabilidade de membranas excitáveis ao sódio, fenômeno produzido por despolarização celular. Embora existam vários modelos propostos para explicar sua ação sobre as fibras nervosas, a que mais se aceita é a de que o principal mecanismo de ação envolve o bloqueio de um ou mais sítios específicos de ligação dos canais de sódio, impedindo o influxo de íons necessários a despolarização dos neurônios. (ANDRADE, 2006; COVINO & VASSALO, 1985; De PAULA & SCHREIER, 1996).

A molécula típica de anestésico local é constituída por um grupo lipofílico (anel benzeno) e um grupo hidrofílico (amina terciária), separada por uma cadeia intermediária que incluem ligação éster ou amida. O grupo lipofílico (lipossolúvel) é necessário para a passagem da molécula de AL pela membrana da célula nervosa, enquanto o grupamento hidrofílico (ionizável) interage com o receptor celular (MALAMED, 2005; ANDRADE, 2006).

Os AL podem ser classificados, conforme a sua cadeia intermediária, em dois tipos: ésteres ou amidas. Esta classificação tem importância clínica, pois está associada a duração do efeito e ao risco de reações alérgicas.

Os ésteres são hidrolizados por enzimas do plasma e de alguns tecidos, o que pode determinar um efeito menos duradouro, também possuem um maior risco de hipersensibilidade e provocar reações alérgicas. As

amidas tem metabolismo hepático e maior tempo de duração e, por isso, demoram mais para serem inativadas.

Os AL são bases orgânicas fracas e pouco solúveis em água e, por isso, as soluções comerciais são preparadas como sais ácidos (hidrossolúvel), geralmente obtidos por adição de ácido clorídrico. Assim, apesar de serem bases fracas, as preparações farmacêuticas (hidrocloretos) são levementes ácidas, com o pH entre 4,5 a 6,0 para tubetes de uso odontológico. Esta acidez aumenta a estabilidade das soluções anestésicas. Quando o AL é injetado nos tecidos, (pH = 7,4 alcalino), há tamponamento do ácido, liberando base em forma não-ionizada, passível de ser absorvida. Quando o pH do meio não favorece essa transformação, a ação anestésica não se processa. Isto ocorre em presença de processos inflamatórios e/ou infecciosos, em que o pH tecidual extremamente baixo promove ionização da molécula, impedindo sua ação. Em meio ácido, as bases recebem íons hidrogênio e tornam-se carregadas positivamente (ionizadas ou polarizadas), diminuindo seu poder de atravessar membranas celulares (menor lipossolubilidade). O excesso de AL num mesmo sítio não determina melhor anestesia, mas sim menor resposta tecidual, pois o excesso esgota a capacidade tamponante do meio, não liberando a base para ligação (ANDRADE, 2006).

A escolha de um AL quando o paciente não tem alterações sistêmicas ou em tratamento médico deve ser feita pelo profissional com base no tempo de duração da anestesia (quadro 1) e perspectiva em relação ao procedimento clínico a ser realizado (MALAMED, 2005; ANDRADE, 2006).

Porém, em caso de alterações sistêmicas é necessário um maior cuidado na seleção do anestésico local. É necessário cuidados extras nos pacientes com alergia ao anestésico local ou ao sulfitos (adicionados, via de regra, naqueles AL com aminas simpatomiméticas). As doses máximas recomendadas para cada fármaco também já estão estabelecidas e devem ser respeitadas.

Todos os AL têm ação vasodilatadora, o que faz com que tenham uma rápida absorção pela corrente sanguínea, diminuindo o tempo de anestesia e a sua concentração no local. Para diminuir estes efeitos, usualmente os AL são associados com vasoconstritores, tais como a adrenalina, noradrenalina e levonordefrina. O maior tempo de contato da droga

com as fibras nervosas eleva o tempo da anestesia local, diminui o risco de toxicidade sistêmica e promove hemostasia que melhora a visualização do campo operatório (MALAMED, 2005; ANDRADE, 2006).

A baixa toxicidade dos AL com vasoconstritores não garante a ausência de contraindicações, sendo que ao ocorrer uma administração excessiva na quantidade de anestésicos locais ou uma injeção intravenosa acidental, essas ocorrências podem provocar alterações indesejáveis ao paciente, como o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, palpitações e sudorese. Estes sinais e sintomas podem indicar o início de problemas mais graves ao paciente, principalmente quando este apresentar problemas sistêmicos de saúde, como, por exemplo, cardiopatia e hipertensão não controlada, asma, epilepsia, gestantes e crianças. Essas resultantes podem ser apenas um mal estar passageiro, mas também podem levar o paciente à morte provocando um acidente vascular cerebral (AVC) ou uma parada cardio-respiratória (ANDRADE, 2006).

Quadro 1 - Duração da anestesia local em função do tipo de AL.

<b>Curta Duração</b>	<b>Duração Intermediária</b>	<b>Longa Duração</b>
Procaína (éster)	Lidocaína (amida)	Tetracaína (éster)
Clorprocaína (éster)	Mepivacaína (amida)	Ropivacaína (amida)
	Prilocaína (amida)	Bupivacaína (amida)
	Articaína (amida)	

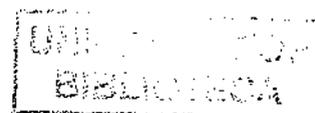
Fonte: Baseado em MALAMED, 2005.

Quadro 2 - Principais anestésicos locais e suas doses máximas recomendadas.

Anestésico local	Dose Máxima (por kg de peso)	Nº. de tubetes (1,8mL) para adultos com 60 kg	Máximo absoluto (Independente da massa)
Lidocaína 2%	4,4 mg	7	300 mg
Lidocaína 3%	4,4 mg	4,5	300 mg
Mepivacaína 2%	4,4 mg	7	300 mg
Mepivacaína 3%	4,4 mg	4,5	300 mg
Articaína 4%	7,0 mg	5,5	500 mg
Prilocaina 3%	6,0 mg	6,5	400 mg
Bupivacaína 0,5%	1,3 mg	8,5	90 mg

Fonte: Baseado MALAMED, 2005.

Não são comuns reações graves por injeção de AL naqueles pacientes sem nenhuma alteração sistêmica. O mal estar é usualmente associado ao estresse do paciente (ANDRADE, 2006).



## 6. Associação de lipossomas e anestésicos locais e suas aplicações clínicas.

---

Atualmente, as pesquisas feitas com anestésicos locais buscam alcançar maior efeito e máxima eficiência, diminuindo as contraindicações e os efeitos colaterais, sendo que as alternativas mais viáveis são as formulações farmacêuticas com liberação controlada de fármacos. A encapsulação em lipossomas e beta-ciclodextrinas tem se mostrado válida para melhorar algumas das propriedades farmacológicas dos AL.

Pesquisas básicas e clínicas apontam como vantagens do uso de anestésicos locais encapsulados em lipossomas ou complexados com ciclodextrinas a liberação lenta da droga que prolonga a duração da anestesia e reduz a toxicidade para os sistemas cardiovascular e nervoso central (ARAÚJO, 2003).

Na Bélgica, um estudo realizado em pacientes com dor devido ao câncer de pulmão, observou a bupivacaína encapsulada em lipossomas multilamelares, sendo seus efeitos comparados com a solução convencional de bupivacaína em diferentes concentrações. Os resultados mostraram analgesia completa durante quatro horas para solução convencional e 11 horas para a solução encapsulada em lipossomas multilamelares. Também houve menor toxicidade e potencialização da analgesia (sem bloqueio do nervo motor), sendo conveniente a utilização clínica desta solução lipossomal (LAFONT et al., 1996).

FRACETO & De PAULA (2006) investigaram através de espectroscopia de infravermelho os efeitos da benzocaína e lidocaína sobre as propriedades estruturais e dinâmicas de vesículas lipossomais unilamelares. Verificaram um aumento na concentração da lidocaína no interior das moléculas lipossomais e uma posição preferencial dos anestésicos pelas membranas fosfolipídicas, as quais podem modular o acesso destas moléculas em seus sítios de ligação na proteína canal de sódio voltagem-dependente.

O estudo de MOWAT et al. (1996) avaliou a eficiência da bupivacaína lipossomal concluindo que vesículas unilamelares grandes que exibem um pH gradiente (interior ácido) pode eficientemente encapsular a

bupivacaína e subsequentemente prover um sistema de liberação controlada da droga o qual intensifica a duração de bloqueio do nervo sensitivo.

A eficácia tópica de anestésicos locais encapsulados em lipossomas já foi demonstrada na área de dermatologia. A similaridade das vesículas com as células da epiderme, em relação à sua composição, permite que o anestésico penetre através da barreira epidérmica atingindo as camadas mais profundas da derme, promovendo liberação lenta da droga, protegendo-a contra metabolização e garantindo maior duração de ação (FRIEDMAN *et al.*, 2001; MONTAN, 2006).

SINGH & VYAS (1996) avaliaram a eficácia de suspensões lipossomais com benzocaína, incorporadas em creme ou gel, após a aplicação tópica em pele de cadáveres (*in vitro*) e em humanos (*in vivo*). No estudo *in vitro* com pele de cadáver humano foi verificada a difusão das fórmulas creme e gel de benzocaína encapsulada ou não em lipossomas. As formulações lipossomais apresentaram liberação constante e localizada. No estudo *in vivo*, os voluntários receberam aplicações tópicas de gel e creme de benzocaína lipossomal no antebraço direito, o antebraço esquerdo recebeu creme e gel de benzocaína como controle. O tempo de latência e a duração da anestesia foram verificados com o teste de "pin-prick" e as formulações lipossomais exibiram maior duração e latência.

FOLDVARI (1994) em estudo realizado *in vitro*, observou a quantidade de tetracaína liberada em células humanas por duas formulações lipossomais e por duas formulações convencionais, todas com a mesma concentração de tetracaína (2%). Observou que a concentração de tetracaína obtida nas células foi de 1,5 a 4 vezes maior quando a droga estava associada a lipossomas. A mesma autora testou as quatro formulações, e mais uma formulação placebo somente com lipossomas, em voluntários e avaliou a atividade anestésica com teste de "pin-prick". A anestesia tópica proporcionada pela associação de tetracaína e lipossomas foi mais profunda e mostrou tempo de latência menor nos voluntários avaliados.

FISCHER *et al.* (1998), em estudo duplo-cego e cruzado, compararam a capacidade de produzir anestesia tópica em pele intacta da tetracaína 5% encapsulada em lipossomas em relação à mistura eutética de anestésicos locais (EMLA – lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) na anestesia tópica em pele íntegra de 40 voluntários. Os autores observaram uma

anestesia mais efetiva, através de testes de "pin-prick" e escala analógica visual e, além disso, uma preferência dos voluntários pela anestesia proporcionada pela tetracaína encapsulada em lipossomas.

Em estudo duplo cego, cruzado, com 120 crianças, foi demonstrado que a aplicação tópica de lidocaína lipossomal por 30 minutos, sem curativo oclusivo, apresenta a mesma segurança e eficácia para melhora da dor à punção de agulhas que a mistura eutética de lidocaína e prilocaína (EMLA) aplicada por 60 minutos, com curativo oclusivo (EICHENFIELD *et al.*, 2002).

FRIEDMAN *et al.* (2001) compararam a profundidade e duração da anestesia produzida por quatro anestésicos tópicos: EMLA, ELA-Max (lidocaína 4% em veículo lipossomal), betacaína-LA (lidocaína + prilocaína + vasoconstritor) e tetracaína 4% em gel. Os testes foram realizados em 10 locais do antebraço de 12 voluntários, através de estimulação com laser. Os resultados mostraram superioridade do EMLA e da lidocaína lipossomal na promoção da anestesia em relação às outras preparações.

GESZTES & MEZEI (1988) avaliaram a tetracaína 1% isolada e a tetracaína 0,5% encapsulada em lipossomas multilamelares para anestesia tópica da pele intacta de 24 voluntários através de teste de "pin-prick". Os resultados mostraram anestesia de pelo menos 4 horas de duração para a tetracaína encapsulada em lipossomas, enquanto a tetracaína isolada não promoveu anestesia efetiva.

Outros autores relataram o uso de suspensão lipossomal de bupivacaína 0,25% para um paciente ASA I com dores crônicas no braço. O paciente recebeu anestesia infiltrativa no plexo braquial com bupivacaína 0,25% associada à adrenalina 1:200.000, e em outra ocasião recebeu a suspensão lipossomal de bupivacaína 0,25%. Esta solução promoveu analgesia sem bloqueio sensitivo, alívio da dor por 40 horas e após este período ocorreu dor leve tolerada pelo paciente sem que fosse necessário o uso de analgésicos orais. Foram realizadas três injeções, com intervalo de 2 semanas entre estas, e depois da terceira administração a dor desapareceu completamente (LAFONT *et al.*, 1996).

A suspensão lipossomal multilamelar de bupivacaína 0,25%, foi administrada a um paciente com dores devido a uma neoplasia pulmonar. O mesmo paciente recebeu uma anestesia peridural de bupivacaína na mesma

concentração 48 horas depois. A solução lipossomal promoveu alívio da dor após 15 minutos e durante 11 horas, não foi observado bloqueio motor das pernas, além disso, a pressão arterial e a frequência cardíaca permaneceram estáveis. A solução de bupivacaína de mesma concentração com adrenalina 1:200.000 promoveu alívio da dor por 4 horas, bloqueio motor nível 1 de acordo com a escala de Bromage, decréscimo de 20% da frequência cardíaca e de 30% da pressão arterial, sendo necessário a administração de um vasopressor (LAFONT et al., 1996).

BOOGAERTS *et al.* (1993) observaram em humanos a influência da formulação lipossomal na farmacodinâmica da bupivacaína 0,5% e a eficácia desta nova formulação para analgesia pós-cirúrgica. Foram selecionados 26 pacientes que sofreram cirurgias maiores, os quais receberam bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 (n=12) ou suspensão lipossomal multilamelar de bupivacaína a 0,5% (n=14) através de um cateter peridural. Os autores concluíram que a solução lipossomal promoveu aumento na duração da analgesia sem promover bloqueio motor e efeitos adversos.

GRANT et al. (2001) aplicaram, em voluntários, injeções intradérmicas no antebraço de bupivacaína lipossomal 0,5%, 1% e 2%, bupivacaína 0,5%, solução salina e lipossomal sem o anestésico. Analgesia foi testada com o teste de "pinprick", frio e toque suave por um investigador que não sabia qual solução estava sendo utilizada. As soluções com bupivacaína lipossomal promoveram uma anestesia de maior duração, de forma dose dependente, pois a suspensão com grandes lipossomas é removida lentamente do local da injeção. Desta maneira é possível manter concentrações teciduais baixas e impedir a rápida redistribuição tecidual e conseqüentemente diminuir a toxicidade sistêmica dos anestésicos locais.

## 7. Associação de lipossomas e outros fármacos.

---

FRANCO et al. (2001) realizou um trabalho com hidroxiapatita sintética pura (HAP-P), hidroxiapatita sintética associada com colágeno (HAP-Col) e hidroxiapatita sintética associada ao lipossoma (HAP-Lipo) como substitutos ósseos em defeitos provocados na tíbia de cães e analisaram os aspectos microscópicos das células destes, após eutanásia em 8, 30, 60, 120 e 180 dias de pós-operatório. O grupo tratado com hidroxiapatita associada ao colágeno não apresentou sucesso. Entretanto, quando associada ao lipossoma houve uma significativa neoformação óssea desde as primeiras análises microscópicas já aos 8 dias. Ainda, observou-se presença de tecido de granulação preenchendo o defeito ósseo, nos animais dos grupos tratados com HAP-P e nos tratados com HAP-Lipo o tecido foi mais exuberante, caracterizado principalmente por maior número de vasos sanguíneos. Aos 30 dias, o grupo tratado com a HAP-Lipo mostrou tecido ósseo trabecular, preenchendo toda a falha da tíbia. Aos 60 dias de pós-operatório, nos animais dos grupos controle e tratados com HAP-P e HAP-Lipo observou-se início de remodelação do tecido ósseo lamelar que preenchia o defeito, porém nos animais que receberam HAP-Lipo já era possível observar a formação de ósteons secundários. Concluíram que, aos 120 e 180 dias de pós-operatório, todos os animais dos grupos controle e que receberam HAP-P e HAP-Lipo mostraram tecido ósseo maduro sendo que, a HAP-Lipo teve melhor reparação óssea.

TORCHILIN (2005) descreveu os avanços do uso de lipossomas em imunolipossomas que são lipossomas contendo ligantes capazes de aumentar o acúmulo de fármacos encapsulados nas células e tecidos alvo. Imunoglobulinas (Ig) da classe (IgG) e seus fragmentos são os ligantes mais empregados, aumentando a estabilidade em suspensão. Também lipossomas como carreadores de proteínas e peptídeos os quais contêm na superfície compostos biologicamente ativos de origem protéica ou peptídica, como enzimas, hormônios peptídicos e citocinas. Estes lipossomas estão sendo utilizados no tratamento de doenças hereditárias e do câncer.

Virossomas são lipossomas que contêm hemaglutinina na superfície, a qual age como orientador ligando-se a resíduos de ácido sialílico

na membrana das células. Após endocitose dos virossomas, o meio ácido dos endossomas promove modificação conformacional na hemaglutinina e em consequência os virossomas tornam-se fusogênicos e fusionam com a membrana endocítica. Os virossomas são utilizados para potencializar o efeito de vacinas encapsuladas com liberação específica do antígeno (KERSTEN & CROMMELIN, 2003).

A terapia com fármacos antineoplásicos causa toxicidade sistêmica, resultando em citotoxicidade para as células normais. Parte das células cancerígenas tem características muito comuns com as células normais, das quais foram originadas. Deste modo, torna-se difícil encontrar um alvo único contra o qual os fármacos possam ser direcionados. Os efeitos colaterais associados à quimioterapia limitam a dose ou doses cumulativas administradas aos pacientes (SAPRA & ALLEN, 2003). Tem sido investigada a possibilidade de utilizar os lipossomas como carreadores de fármacos com elevado grau de toxicidade, como é o caso dos fármacos utilizados em oncologia e de alguns antibióticos. Neste caso, os lipossomas apresentam a grande vantagem de permitirem veicular o princípio ativo direto no local afetado e promover a liberação controlada e localizada do fármaco, tornando possível administrar doses superiores de medicamentos devido ao acúmulo seletivo do fármaco apenas no tecido ou células locais afetadas, evitando os efeitos sistêmicos secundários observados nas terapêuticas convencionais (MAMOT et al., 2003).

ANDRADE et al. (2004) constataram que a encapsulação da lectina de *Cratylia mollis* em lipossomas produziu um aumento da atividade antitumoral *in vivo* contra células de sarcoma comparando com o tratamento com *C. mollis* em solução. Além disso, a análise histopatológica revelou que a encapsulação da *C. mollis* produziu uma redução no efeito hepatotóxico (BATISTA et al., 2007).

Tem sido demonstrado que os lipossomas de longa duração podem ser passivamente direcionados para vários tipos de tumores, pelo fato deles poderem circular por tempo prolongado e extravasar nos tecidos com permeabilidade vascular elevada. Tumores sólidos crescentes, assim como regiões de infecção e inflamação, têm capilares com permeabilidade aumentada como resultado da angiogênese. O diâmetro dos poros desses capilares podem se estender de 100 a 800 nm. Os lipossomas contendo o

fármaco possuem diâmetros de aproximadamente 60 a 150 nm. Portanto, são pequenos o suficiente para extravasar do sangue para o espaço intersticial do tumor passando através desses poros (SAPRA & ALLEN, 2003).

CHOU et al. 2006, avaliaram a atividade do medicamento doxorubicina (DOX), droga usada para o tratamento contra o câncer, encapsulada em lipossomas furtivos (Lipo-Dox®) em pacientes com carcinoma ovariano epitelial resistente à platina na dose de 45 mg/m<sup>2</sup> a cada quatro semanas. A eficácia do Lipo-Dox foi constatada em câncer recorrente e platina-resistente. Um perfil de baixa toxicidade foi verificado com avaliação de parâmetros fisiológicos, bioquímicos e de imagem (BATISTA et al., 2007).

A toxicidade da DOX é um fator limitante para o seu uso, pois provoca alta toxicidade nas células saudáveis elevando as suas contra indicações e prejuízos não apenas para as células tumorais. Para diminuir os efeitos adversos desta droga no tratamento do câncer há pesquisas avançadas para encapsulamento da droga em lipossoma, sistema de liberação de drogas este o qual promove menor cardiotoxicidade e maior seletividade pelas células tumorais (BATISTA et al., 2007).

MAZUMDAR et al. (2004) desenvolveram uma vacina lipossômica contendo antígenos na membrana de promastigota de *Leishmania donovani*. O estudo concluiu que a imunização com este antígeno encapsulado em lipossomas induziu a produção de anticorpos específicos, como também a resistência contra uma infecção progressiva causada pela *L. donovani*.

Outras aplicações clínicas dos lipossomas estão na área de cosméticos, sendo utilizados para aumentar a incorporação de substâncias ativas nas células. Na prevenção da queda de cabelos, promoção do crescimento capilar, desaceleração do processo de envelhecimento da pele, clareamento da pigmentação cutânea, prevenção e tratamento da lipodistrofia ginóide (vulgarmente conhecida por celulite), também são atribuídas elevadas capacidades de hidratação e de nutrição da pele.

## 8. Considerações Finais

---

Os vários estudos pesquisados nesta monografia nos mostram a complexidade da pesquisa científica em busca da conquista de resultados. O árduo trabalho de vários autores mostrou resultados diversos, tais como a possibilidade do uso de lipossoma para diminuir a toxicidade de tratamentos de quimioterapia, anticâncer e vacinas. Em odontologia, as pesquisas mais avançadas com lipossomas são na área de anestesiologia.

Assim, com a expectativa de aprimorar as recentes e esperança das futuras descobertas é necessário a contínua investigação e ampliação dos conhecimentos referentes ao tema, pois os estudos mostram uma possível e promissora interação das propriedades dos lipossomas.

Portanto, percebemos que esta associação entre lipossomas ainda se encontra a caminho de descobertas e de combinações desconhecidas, as quais precisam ser mais investigadas para tornar viável o seu uso em maior escala sendo que a descoberta até o momento nos permite vislumbrar um delineamento de novas conquistas neste processo.

## 9. Referências Bibliográficas

---

1. Andrade CAS, Correia MTS, Coelho LCBB, et al. Antitumor activity of *Cratylia mollis* lectin encapsulated into liposomes. *Int J Pharm.* 278:435-45, 2004.
2. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia.* 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.
3. Araújo DR, Pinto LMA, Braga AFA, De Paula E. Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: Aplicações terapêuticas. *Rev*

- Bras Anesthesiol. 53(5):653-61, 2003.
4. Batista CM, Carvalho CMB, Magalhães NSS. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. Braz J Pharm Sci. 43(2):167-79, 2007.
  5. Boogaerts J, Declercq A, Lafont N, et al. Toxicity of bupivacaine encapsulated into liposomes and injected intravenously: comparison with plain solutions. Anesth Analg. 76(3):553-5, 1993.
  6. Briones E, Colino CI, Lanao JM. Delivery systems to increase the selectivity of antibiotics in phagocytic cells. J Control Rel.125:210-27, 2008.
  7. Chou H, Wang K, Chen C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox®) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: A Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. Gynecol. Oncol. 101:423-8, 2006.
  8. Covino BG, Vassalo HG. Anestésicos locais: mecanismos de ação e uso clínico. Ed. Colina. Rio de Janeiro, 1985.
  9. De Paula E, Schreier S. Use of a novel method for determination of partition coefficient to compare the effect of local anesthetics on membrane structure. Biochim Biophys Acta. 1240:25-33, 1995.
  10. Eichenfield LF, et al. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4+ACU- liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. Pediatrics. 109(6):1093-9, 2002.
  11. Erridge C, Stewart J, Bennet-Guerrero, et al. The biological activity of a liposomal complete core lipopolysaccharide vaccine. J Endotoxin Res. 8:39-46, 2002.

12. Fisher R, Hung O, Mezei M, Stewart R. Topical anaesthesia of intact skin: liposome-encapsulated tetracaine vs EMLA. *Br J Anaesth.* 81(6):972-3, 1998.
13. Dvari, M. In vitro cutaneous and percutaneous delivery and in vivo efficacy of tetracaine from liposomal and conventional vehicles. *Pharm Res.* 11(11):1593-8, 1994.
14. Fraceto LF, De Paula E. Interação de anestésicos locais com lipossomos determinada por espectroscopia de infravermelho. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 27(1):27-35, 2006.
15. Franco KL, Borges APB, Vitória MIV, Fernandes ES, Fehlberg AF, Hidroxiapatita sintética pura, hidroxiapatita sintética associada ao colágeno e hidroxiapatita sintética associada ao lipossoma como substitutos ósseos em defeitos provocados na tibia de cães: aspectos da osteointegração à microscopia de luz transmitida. *Arq Bras Med Vet Zoot.* 53(4):5-12, 2001.
16. De Paula E, Cereda CM, Tofoli GR, Franz-Montan M, Fraceto LF, de Araújo DR. Drug delivery systems for local anesthetics. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 7:1-12, 2009.
17. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg.* 27(12):1019-26, 2001.
18. Gesztes A, Mezei, M. Topical anesthesia of the skin by liposome-encapsulated tetracaine. *Anesth Analg.* 67:1079-81, 1988.
19. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4ª ed. São Paulo: Atlas, 2002.
20. Grant GJ, Bansinath M. Liposomal delivery systems for local

- anesthetics. *Reg Anesth Pain Med.* 26:61-3, 2001.
21. Kersten GFA, Crommelin DJA. Liposomes and ISCOMs. *Vaccine*, 21:915-20, 2003.
  22. Kotwani RN, Gokhale PC, Bodhe PV, et al. A comparative study of plasma concentrations of liposomal amphotericin B (L-AMP-LRC-1) in adults, children and neonates. *Int J Pharm.* 238:11-15, 2002.
  23. Lafont ND, Legros FJ, Boogaerts JG. Use of Liposome-associated bupivacaina in a câncer pain syndrome. *Anesthesia.* 51:578-9, 2006.
  24. Lakatos E, Marconi M. *Fundamentos de metodologia científica.* 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2005.
  25. Law SL, Huang KJ, Chiang CH. Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery corneal penetration and absorption. *J Control Release.* 63:135-40,2000.
  26. Lichtenberg D, Barenholz Y. Liposomes: reparation, characterization and preservation. *Method Biochem Anal.* 33:337-462, 1998.
  27. Malamed SF. *Manual de anestesia local.* 5ed. Elsevier. Rio de Janeiro. 2005.
  28. Malinovsky JM, et al. Neurotoxicological assessment after intracisternal injection of liposomal bupivacaine in rabbits. *Anesth Analg.* 85:1331-6, 1997.
  29. Mamot C, Drummond DC, Hong K, Kirpotin DB, Park JW. Liposome-based approaches to overcome anticancer drug resistance. *Drug Res Update.* 6:271-9, 2003.
  30. Mazumdar T, Anam K, Ali N. A mixed Th1/Th2 response elicited by a liposomal formulation of leishmania vaccine instructs Th1 responses and resistance to *Leishmania donovani* in susceptible BALB/c mice. *Vaccine*,

22:1162-71, 2004.

31. Franz-Montan M. Avaliação da eficácia anestésica da ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas, em anestesia tópica em odontologia. Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba, SP. 2006.
32. Mowat JJ, et al. Liposomal bupivacaine. *Anesthesiol.* 85:635-643, 1996.
33. Mura P, Maestrelli F, Gonzalez-Rodriguez M, Michelacci I, Ghelardini C, Rabasco A. Development, characterization and in vivo evaluation of benzocaine-loaded liposomes. *Eur J Pharm Biopharm.* 67:86-95, 2007.
34. Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin North Am.* 46(4):733-46, 2002.
35. Orive G, Gascón AR, Hernández RM, Domínguez-Gil A, Pedraz JL. Techniques: new approaches in the delivery of biopharmaceuticals. *Trends in Pharmac. Sci.* 25:382-7, 2004.
36. Ranade VV. Drug delivery systems. Site specific drug delivery using liposomes as carriers. *J Clin Pharmacol.* 29:685-94, 1989.
37. Rongen HAH, Bult A, van Bennekom WP. Liposomes and immunoassays. *J Immunol Meth.* 204:105-33, 1997.
38. Sapra P, Allen TM. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. *Prog Lipid Res.* 42:439-62, 2003.
39. Schettini DA, Ribeiro RR, Demicheli C, Rocha OGF, Melo MN, Michalick MS, Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carrier. *Nature Rev Drug Disc.* 4:145-60, 2005.
40. Sharata HH, Katz KH. Liposomes. *Int J Dermatol.* 35:761-9, 1996.
41. Simonetti MPB, Andrade MP. Liposome - coated local anesthetics and opioids: a phamacotechnical progress in development. *Rev Bras*

Anesthesiol. 46(1):35-42, 1996.

42. Singh R, Vyas SP. Topical liposomal system for localized and controlled drug delivery. J Dermatol Sci. 13(2):107-11, 1996.

43. Torchilin VP. Lipid-core micelles for targeted drug delivery. Curr Drug Deliv. 2(4):319-27, 2005.

