



LIPOSSOMAS APLICADOS EM FARMACOLOGIA: Uma revisão da literatura

Liposomes applied in pharmacology: a review

Lívia Cristina Machado¹, Shildrey Anne Gnoatto², Maria Lúcia W. Klüppel³

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR - Brasil, e-mail: liviacmachado@terra.com.br

² Graduanda do Curso de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR - Brasil, e-mail: shilgnoatto@hotmail.com

³ Professora Doutora. Adjunto de Bioquímica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR - Brasil, e-mail: mlwkluppel@hotmail.com

Resumo

Este trabalho apresenta uma revisão sobre o uso farmacológico dos lipossomas como *drug delivery systems*. Os lipossomas são estruturas vesiculares e microscópicas formadas, basicamente, por fosfolípidios organizados em bicamadas concêntricas que circundam compartimentos aquosos. Devido às suas propriedades anfífilas, podem incorporar tanto substâncias hidrofílicas como lipofílicas. Além disso, são sistemas altamente versáteis, pois suas propriedades físicas e químicas podem ser alteradas de acordo com requisitos farmacêuticos e farmacológicos, de modo a permitir o direcionamento específico e a liberação progressiva e controlada do fármaco encapsulado. Essas características conferem aos lipossomas maior eficácia terapêutica em relação a outras formas farmacêuticas. O fármaco encapsulado apresenta diminuição significativa da toxicidade e das interações medicamentosas, maior tempo de permanência na circulação e um mínimo de reações inflamatórias locais, além da potencialização do efeito profilático. Atualmente os lipossomas ocupam uma posição de destaque no tratamento de leishmanioses, esquistossomose, doença de Chagas e câncer. Encontram ainda largo emprego como transportadores de imunobiológicos e de medicamentos antimicrobianos. Os resultados obtidos nessas situações sugerem que esse é um sistema transportador ideal para direcionar medicamentos aos sítios afetados. As pesquisas atuais estão focadas na obtenção de lipossomas com alto grau de seletividade e especificidade para tecidos e que apresentem tempo de permanência na circulação significativamente prolongado.

Palavras-chave: Lipossomas; Sistema de liberação de drogas; Fosfolípidios; Aplicação terapêutica; Tecidos-alvo.

Abstract

The aim of this work is to present a literature review regarding the pharmacological use of liposomes as drug delivery systems. Liposomes are microscopic vesicular structures that are composed of phospholipids organized in concentric double layer that surround aqueous compartments. Due to its amphiphilic properties, they can incorporate both hydrophilic and lipophilic substances. In addition, they are extremely versatile systems, once its physical and chemical properties could be altered according to the pharmaceutical and pharmacological needs. This allows specific addressing and progressive continuous release of the encapsulated pharmaceutical agent. This characteristics lead to higher therapeutic efficacy when liposomes are compared to other pharmaceutical agents. The encapsulated pharmacological agent is less toxic and drug interaction is diminished. On the other hand, it becomes available on blood circulation for an elevated period of time, prophylactic effect is increased and less local inflammatory reaction is observed. Nowadays, liposomes play a leader position in the treatment of leishmaniasis, schistosomiasis, Chagas disease and cancer. They are widely used as antimicrobial and immunobiological carriers. The results obtained on this situation suggest that liposomes are the ideal transport system to carry medications to affected sites. Recent studies are focused on the liposomes obtention with elevated of sensibility and specificity degree for tissues and prolonged availability on blood circulation.

Keywords: *Liposomes; Drug delivery systems; Phospholipids; Therapeutic application; Target tissues.*

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a utilização da maioria dos fármacos foi sempre limitada pela impossibilidade do aumento da sua concentração no sangue. O tempo de permanência do agente terapêutico na circulação, a baixa solubilidade e, em especial, os efeitos colaterais perniciosos inerentes às terapias com doses elevadas, podem dificultar a utilização da concentração necessária para o sucesso farmacoterapêutico. Em consequência disso, a obtenção de transportadores eficientes para fármacos tem sido, há longo tempo, um anseio de médicos e farmacologistas. A busca por esse objetivo tem propiciado o desenvolvimento de novas tecnologias e novas formas farmacológicas as quais revertem em benefício do paciente, seja garantindo a dose necessária e adequada do medicamento, seja diminuindo as reações adversas e as interações com outros fármacos (1).

Entre os muitos avanços tecnológicos ocorridos no século passado destacam-se aqueles estudos pioneiros de Paul Ehrlich que, no início do século XX, propôs o que ficou conhecido por “Bala Mágica de Ehrlich”. Nesse modelo, o fármaco seria ligado ao transportador e idealmente exibiria sua atividade farmacológica apenas no tecido-alvo.

Desse modo, os efeitos indesejáveis resultantes de sua ação em outros tecidos seriam diminuídos e o aumento da eficiência permitiria o decréscimo da dose administrada (1).

As primeiras tentativas para a obtenção de um sistema transportador eficaz tiveram como base os experimentos de encapsulamento das biomoléculas a transportar em vesículas de nylon e outros polímeros sintéticos. Contudo, essa abordagem mostrou-se totalmente inadequada, visto que essas vesículas de material artificial se acumulam no organismo. O primeiro avanço nessa área deu-se em 1965 com o trabalho de Bangham e colaboradores que desenvolveram um sistema de difusão de íons através de membranas lipídicas artificiais, embora sem qualquer ligação imediata aos estudos de sistemas transportadores de fármacos. Nesse trabalho foi desenvolvido e caracterizado um sistema de vesículas fosfolipídicas ao qual, três anos mais tarde, seria dado o nome de lipossomas (1).

Allison e Gregoriadis demonstraram, em 1971, as propriedades imunoadjuvantes dos lipossomas. A partir daí muitos estudos foram desenvolvidos, e a primeira vacina associada aos lipossomas, contra hepatite A, foi licenciada para uso em humanos em 1995 (1, 2, 3).

Portanto o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de drogas tem sido alvo de pesquisas há pelo menos quatro décadas. Desde que foi sugerida sua aplicação na indústria farmacêutica, muitos resultados foram obtidos, especialmente na manipulação molecular de carreadores e no estudo de suas interações com as drogas encapsuladas.

Tendo em vista essas considerações, o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre as características e usos dos lipossomas, com enfoque especial naqueles de uso farmacológico. Aspectos como composição química, biodistribuição, cinética e modo de ação foram abordados.

CARACTERÍSTICAS DOS LIPOSSOMAS

Lipossomas são vesículas esféricas constituídas de uma ou várias bicamadas concêntricas de lipídios que isolam um ou vários compartimentos aquosos internos do meio externo (2). São de natureza anfótera, pois são constituídos por uma fase externa contendo um sistema de membranas fosfolipídicas e uma fase interna constituída por um meio aquoso (4). Sendo possível encapsular uma grande variedade de moléculas dentro desses espaços (3).

Os lipossomas, classicamente, são preparados a partir do glicerofosfolípido, fosfatidilcolina. De uma forma mais geral, podem ser obtidos a partir de qualquer substância anfifílica formadora de fase lamelar. São sistemas versáteis, que podem ser modificados quanto ao tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno, conforme as necessidades farmacológicas. Dependendo da sua composição lipídica, os lipossomas podem ter sua fluidez alterada. Assim, podem se apresentar na fase cristal-líquido ou "fluida" quando formados de lipídeos cuja temperatura de transição de fase (T_f) é menor que a temperatura do meio estudado, e os lipídeos e suas cadeias de hidrocarboneto apresentam grande movimentação; ou quando formados de lipídeos cuja T_f é maior que a temperatura do meio estudado, encontram-se na fase gel ou "rígida", seus lipídeos têm movimento restrito e suas cadeias de hidrocarboneto apresentam conformação "toda-trans" (2).

Lipídeos apresentando carga efetiva negativa ou positiva também podem ser incluídos na bicamada fosfolipídica lipossomal. Isso pode influenciar a taxa de incorporação de substâncias, impedir a agregação/fusão das vesículas lipídicas e modular seu destino no organismo (2, 5).

Os lipossomas podem ser preparados através de diversos processos: agitação, sonicação, extrusão, liofilização, congelamento e descongelamento, evaporação em fase reversa, entre outros. Dependendo do modo de preparo, muitas formas vesiculares lipídicas podem ser obtidas, com diâmetros variando entre 400 e 3500 nm. Os lipossomas de preparação mais imediata são as vesículas multilamelares (MLV), constituídas por várias bicamadas lipídicas. A partir destas, são obtidas as demais espécies: vesículas unilamelares pequenas ou SUV (diâmetro: 45 a 80 nm); vesículas unilamelares grandes ou LUV (diâmetro superior a 100 nm); lipossomas multivesiculares ou MVL (subdivididos em pequenos, grandes e gigantes) (2).

Inicialmente, os componentes lipídicos são dissolvidos em um solvente adequado (clorofórmio, por exemplo) isento de toxicidade residual. Após remoção do solvente, a baixa temperatura e pressão reduzida, obtém-se um filme lipídico bem fino. Este é então hidratado com uma solução tampão (glicina com água), em temperatura acima da temperatura de transição de fase, de modo que ocorra a fusão do lipídio. Na sequência, a solução é submetida a vários ciclos de agitação/aquecimento, obtendo-se ao final dessa etapa uma suspensão de MLV e então os outros tipos de lipossomas: SUV é preparado através do processo de sonificação, LUV através do processo extrusão, usando homogeneizadores de alta pressão, enquanto MVL é obtido através de congelamento e liofilização. Em todas as situações são realizadas operações complementares de modo a garantir homogeneidade e pureza às preparações. Cuidados especiais que assegurem apirogenicidade, isotonicidade, atoxicidade e estabilidade do lipossoma são imprescindíveis (2, 6).

A farmacocinética de lipossomas constituídos de fosfolipídios naturais e colesterol é caracterizada por alta velocidade de depuração do plasma. Essas vesículas são rapidamente removidas da circulação por macrófagos do sistema reticuloendotelial, principalmente do fígado, baço e medula óssea (7).

Após administração, por via oral ou intravenosa, o lipossoma está sujeito a várias interações com os componentes dos fluidos biológicos, o que pode alterar a permeabilidade de sua membrana e a velocidade de liberação da substância encapsulada. Administrado por via oral, o lipossoma é afetado pelos sais biliares que se incorporam em sua membrana, induzindo mudança da fase lamelar para micelar, gerando uma série de desestabilizações. Por via intravenosa, os lipossomas interagem com dois grupos de proteínas: as lipoproteínas plasmáticas de alta densidade (HDL) e as opsoninas. Com as primeiras podem ocorrer transferências de lipídios dos lipossomas para as lipoproteínas, além da passagem de apoproteínas, componentes da HDL, para a membrana lipossomal. Essas interações são diminuídas ou inibidas quando pelo menos 30% do total dos lipídios do lipossoma forem constituídos de colesterol.

Por outro lado, as opsoninas aderem à membrana lipossomal, fazendo com que o lipossoma seja fagocitado mais rapidamente diminuindo assim sua permanência na circulação (2, 4). Nesse sentido, o tempo de meia vida do lipossoma pode ser consideravelmente prolongado na circulação pela incorporação dentro da sua bicamada fosfolipídica, de gangliosídeos ou polietilenoglicol (PEG) (8, 9, 10). O revestimento do lipossoma com PEG reduz a ligação de opsoninas dos fluidos biológicos, o que evita o reconhecimento por macrófagos (11).

Os lipossomas podem ser modificados de forma tal que eles tenham um tempo de meia-vida aumentado na circulação ou sejam direcionados para órgãos específicos. Uma das possibilidades consiste em alterar a superfície do lipossoma de modo que se torne altamente higroscópico e consiga absorver grande quantidade de água. Desse modo, sua captação pelo fígado, baço ou medula óssea fica diminuída e sua permanência na corrente sanguínea é prolongada. Outra possibilidade consiste na adição de ligantes específicos à superfície lipossomal, com afinidade para determinados receptores das células que se pretende atingir, direcionando assim o fármaco exclusivamente aos tecidos que apresentam células neoplásicas, por exemplo. Isso aumentaria a eficácia da terapia em relação àquelas convencionais (12, 13).

A liberação do princípio ativo contido no lipossoma dependerá de células endocitárias, que capturam o lipossoma principalmente em órgãos

como o fígado, o baço e a medula óssea. Após a fagocitose o princípio ativo é liberado através dos fagolisossomas, podendo se difundir no citossol ou ser excretado para o meio extracelular. A velocidade de liberação do princípio ativo a partir do lipossoma é influenciada pelo tamanho do lipossoma e sua composição de membrana (2).

Os lipossomas são hoje uma fonte promissora para o desenvolvimento de diversas tecnologias. Seu estágio de conhecimento está ainda numa fase que exige cautela. Muitas pesquisas sobre o tema estão em andamento e a cada dia surgem novas publicações sobre o assunto, o que torna seu estudo muito dinâmico.

APLICAÇÃO DOS LIPOSSOMAS EM FARMACOLOGIA

Lipossomas no tratamento de Leishmanioses, Esquistossomose e doença de Chagas

Várias doenças parasitárias apresentam elevado índice endêmico, principalmente em países pobres ou em desenvolvimento como Leishmaniose, Esquistossomose e doença de Chagas. A Leishmaniose é uma infecção causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida pelo mosquito *Phlebotominae* (*Phlebotomus sp* e *Lutzomyia sp*). Apresenta-se em duas formas: a visceral e a cutânea, sendo a primeira a mais grave (14). O tratamento de escolha preconiza o uso de drogas antimoniais pentavalentes. Quando o protozoário desenvolve resistência, a escolha recai sobre a anfotericina, que é um antibiótico macrolítico também usado como antifúngico (15).

Os dois tipos de drogas (antimoniais pentavalentes e anfotericina) apresentam severos efeitos colaterais. Os primeiros podem causar artralgia, mialgia, náusea, vômito, cefaleia, anorexia, aumento de transaminases, fosfatase alcalina, lipase e amilase, leucopenia, arritmia cardíaca, morte súbita, herpes zoster, entre outros (16). E o segundo provoca efeitos menos acentuados, porém igualmente graves tais como problemas renais, hipocalcemia e hipomagnesemia (15).

Estudos utilizando drogas antimoniais pentavalentes encapsulados em lipossomas tiveram início em 1977 com pesquisadores ingleses e americanos. Esses pesquisadores observaram que o

fármaco encapsulado era 200 a 700 vezes mais eficaz contra leishmaniose visceral em ratos, cobaias e cachorros. Isso é possível porque, além da capacidade de liberação contínua dos fármacos, os lipossomas são depurados do plasma por macrófagos fixos do fígado, baço e medula óssea, os principais sítios de infecção pelo parasita, resultando assim em maior eficácia do fármaco encapsulado, quando comparado ao fármaco livre (2, 17,18,19).

Pacientes apresentando a forma mucosa de leishmaniose resistente às drogas antimonias pentavalentes, quando submetidos ao tratamento com anfotericina B lipossomal, foram considerados curados em menos de um ano de terapia. Apenas cefaleia tolerável foi relatada como efeito adverso do medicamento (20).

Atualmente o desenvolvimento de técnicas avançadas de encapsulação e adição de drogas antimonias mais eficazes, como o antimoniato de meglumina, têm aumentado significativamente a eficácia das terapias contra leishmaniose (17).

Schistosoma mansoni, o agente causador da esquistossomose, é um trematoda que utiliza caramujos como hospedeiros intermediários. Estes são responsáveis pela liberação de cercárias (larvas) em rios e lagos não tratados, podendo levar o homem à contaminação através da pele, pelo contato com a larva. O parasita se desenvolve e permanece nas veias do intestino e fígado podendo causar ascite e ruptura de vasos sanguíneos (21). O tratamento é feito com praziquentel, oxamniquine e tartaro emético. Praziquentel, um anti-helmíntico de amplo espectro, é rapidamente metabolizado e eliminado do organismo (15). Quando associado aos lipossomas, sua biodisponibilidade é prolongada, favorecendo assim a terapia. Em consequência da cinética apresentada pelo lipossoma, a concentração do fármaco no fígado é aumentada, atingindo o parasita em sua fase final de diferenciação (2).

Trypanosoma cruzi é o agente causal da doença de Chagas, patologia que afeta diversos órgãos como: coração, baço, fígado e ossos. O tratamento de escolha para a fase aguda é o benznidazol (22). O uso desse fármaco encapsulado em lipossoma multilamelar mostrou menor interação com componentes sanguíneos, maior eficácia de ação e efeitos adversos mais baixos quando comparado com os resultados obtidos com a droga na forma livre (22).

Lipossomas usados em imunobiológicos

As imunoterapias muitas vezes usam alérgenos livres que podem causar efeitos colaterais sistêmicos. A liberação lenta dos alérgenos poderia fazer com que o paciente adquirisse tolerância, diminuindo assim os riscos de efeitos colaterais mais sérios. Os lipossomas atuam nesse sentido, fazendo com que o alérgeno seja liberado em pequenas concentrações no organismo do paciente (23).

Dreschlera monoceras é um fungo causador de alergias respiratórias. Uma proteína antigênica específica do microrganismo foi encapsulada em lipossoma unilamelar. Os resultados experimentais que investigaram a estabilidade da proteína no plasma e sua capacidade alérgica foram muito promissores. Esse estudo abriu perspectivas para o emprego dos lipossomas em outras terapias imunológicas (23).

Pesquisas anteriores já haviam demonstrado a eficácia dos lipossomas como transportadores de vacinas (3) e como neutralizadores de toxinas de escorpiões (24).

Lipossomas como transportadores de medicamentos antimicrobianos

Há um número quase infinito de microrganismos patogênicos e altamente infecciosos (25). Para acompanhar a alta demanda por tecnologias de ponta, o desenvolvimento de vetores antimicrobianos está cada vez mais avançado, buscando principalmente impedir que a taxa de resistência microbiana se eleve.

A tuberculose pulmonar, um dos graves problemas de Saúde Pública no Brasil, é transmitida por diversos microrganismos, entre eles o *Mycobacterium tuberculosis*, o qual se localiza principalmente no interior dos monócitos e células fagocitárias do pulmão. Essa localização é um dos fatores de agravo da doença, pois o contato do antibiótico com o microrganismo é dificultado (26, 27). A administração do fármaco encapsulado no lipossoma diretamente no sistema respiratório, através de *spray* ou inalação, favorece sua liberação, a qual pode ocorrer de modo fagocitário e não fagocitário. No primeiro caso, os antibióticos são direcionados aos macrófagos pulmonares, que promovem sua rápida captação; no modo não fagocitário, os lipossomas entram em contato com a superfície dos alvéolos pulmonares e através de fusões e trocas lipídicas o fármaco é liberado (26).

Pesquisas realizadas na Universidade do Texas, nos EUA, mostraram a eficácia da clofazimina lipossomal no tratamento da tuberculose causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Cobaias utilizadas no experimento tiveram melhoras significativas tanto na forma aguda como na forma crônica da doença (28). As bactérias *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* são causadoras de pneumonias e apresentam muitas vezes resistência aos antibióticos. Análises comparativas foram realizadas usando antibióticos como: ceftriaxona, ciprofloxacino e gentamicina, e comprovou-se maior eficácia da forma lipossomal dos antibióticos frente à forma livre (29, 30). A associação de gentamicina e ceftriaxona, ambas encapsuladas em um único lipossoma, no tratamento de pneumonia causada pela *Klebsiella pneumoniae*, mostrou sinergismo entre os dois antibióticos, o que fez com que o tratamento fosse mais rápido. O uso dessa associação no tratamento de infecções bacterianas severas tem sido proposto (31).

Medicamentos encapsulados em lipossomas foram também utilizados em pesquisas sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Testou-se sua sensibilidade a gentamicina lipossomal e avaliou-se o mecanismo de resistência a outros antibióticos. Nesse caso, os resultados também foram muito promissores, embora novos estudos sejam necessários para garantir a segurança do uso de lipossomas como vetores em humanos (32, 33).

Um dos aspectos a ser considerado é o pH no qual o lipossoma foi preparado. Ele pode ser responsável por resistência intracelular bacteriana, pois cada antibiótico tem sua atividade terapêutica diminuída ou aumentada de acordo com a carga iônica. Há necessidade de se conhecer a carga elétrica do antibiótico e assim manipular o lipossoma de acordo com esta informação (26).

Lipossomas no tratamento do câncer

O câncer é uma patologia caracterizada pela multiplicação e proliferação descontrolada de células anormais, sendo uma das principais causas de morte no Brasil (15). O diagnóstico precoce da doença é fator decisivo na eficácia do tratamento e na cura da doença (34).

A quimioterapia é uma das alternativas utilizadas no tratamento dos pacientes com câncer.

São, em geral, drogas antiproliferativas que impedem a replicação do DNA e assim afetam também as células normais em rápida divisão. Seus efeitos adversos são graves e de modo geral deprimem a medula óssea, diminuem o crescimento, causam esterilidade, queda de cabelo e podem ser teratogênicos (15).

O uso de lipossomas como vetor de quimioterápicos abrem grandes perspectivas para o tratamento do câncer, pois possibilita maior eficácia, reduzindo a toxicidade e a dosagem do medicamento antineoplásico (11). É possível ainda adicionar mais de um fármaco ao lipossoma, gerando assim um complexo farmacológico sinérgico (35). Ainda a adição de ligantes à superfície lipossomal, com afinidade para receptores específicos para células tumorais, direcionam o fármaco exclusivamente aos tecidos que apresentam células neoplásicas. Isso aumenta a eficácia terapêutica do fármaco encapsulado e reduz seus efeitos colaterais em relação àqueles convencionais (12, 13).

As antraciclina são antibióticos citotóxicos, antineoplásicos, que têm como principal efeito uma ação direta no DNA. Seu principal representante a doxorrubicina provoca uma séria cardiotoxicidade, resultando em lesões cumulativas de acordo com a dose administrada (15). Esse foi o primeiro medicamento comercializado em forma de lipossoma, com o nome comercial de DOXIL®. Na forma encapsulada, seus efeitos colaterais diminuíram e sua meia vida no organismo foi aumentada, tornando assim seu uso mais eficaz e seguro (36). Foram feitas também análises comparativas entre antraciclina, utilizando epirrubina, doxorrubicina livre e doxorrubicina encapsulada. Os resultados mostraram que, na forma encapsulada, os efeitos cardiotoxicos foram mais brandos. Os resultados obtidos com o uso dos outros dois fármacos não foram conclusivos (37).

A doxorrubicina pode ser encapsulada do modo tradicional, usando fosfolipídios naturais ou empregando polietilenoglicol (PEG) em suas formulações.

A presença de polietilenoglicol nas vesículas promove redução na velocidade de fagocitose, sem inibi-la. Assim, lipossomas que contém PEG na sua composição, chamados de "Pegylated", apresentam um aumento no período de permanência na circulação, distribuição uniforme no sangue e pequena porcentagem de captação pelo

figado (10 a 15%) (38,39). Os lipossomas convencionais apresentam de 80 a 90% da droga concentrada no figado, podendo causar efeitos adversos indesejados e graves.

Lipossomas "Pegylated" de doxorubicina apresentaram eficácia superior quando comparados a doxorubicina lipossomal tradicional, no tratamento de câncer de mama (40, 41) e de ovário (42). Em pacientes com mieloma múltiplo, o lipossoma "Pegylated" de doxorubicina pode ser também usado em associação com vincristina e dexametasona como terapia complementar (43). A mesma eficácia e segurança do lipossoma "Pegylated" é esperada no tratamento do sarcoma de Kaposi, uma neoplasia ligada a pacientes portadores de HIV (44). Todos esses estudos sugerem que a quimioterapia com lipossomas "Pegylated" será a primeira linha de tratamento em diversos tipos de câncer, pois apresenta um perfil farmacoterapêutico mais seguro, baixo índice de cardiotoxicidade, maior eficácia, menor tempo de tratamento, o que reduz custos com a terapia e garante melhor qualidade de vida para os pacientes.

Lipossomas usados no tratamento de outras patologias

Além das patologias já apresentadas, os lipossomas estão cada vez mais integrados em diversos tratamentos. Há pesquisas recentes empregando lipossomas no tratamento dos acidentes vasculares encefálicos (AVE). Nessa patologia, o vasodilatador, que é administrado frequentemente, pode provocar efeitos adversos e, como consequência, gerar um AVE hemorrágico. O tratamento proposto é baseado na administração intraespinhal do medicamento encapsulado, levando a um maior período de permanência da droga na circulação e diminuindo os riscos para o paciente (45).

Outros estudos avaliam a associação de lipossomas com fármacos antiepiléticos (46) e com diversos anestésicos locais, principalmente a lidocaína e a benzocaína (47).

Em dermatologia, os lipossomas são úteis em terapias com antimicóticos, anti-inflamatórios e retinoides, pois promovem aumento da concentração do fármaco na epiderme e derme (48).

CONCLUSÃO

Lipossomas funcionam como um sistema de liberação de fármacos até os tecidos-alvo, disponibilizando apenas uma fração controlada da droga para o sítio de ação. Apresentam a vantagem de contornar propriedades físico-químicas limitantes das drogas não encapsuladas (como sua solubilidade em água ou em membranas), melhorando assim a farmacodinâmica (potencialização do efeito terapêutico), a farmacocinética (controle da absorção e distribuição tecidual) e seus efeitos toxicológicos (redução da toxicidade local e sistêmica).

Os estudos envolvendo lipossomas como veiculadores de fármacos em várias patologias têm por objetivo atingir uma aplicação terapêutica cada vez mais eficiente para o paciente. Visando a essa meta, o sistema lipossomal de encapsulação de medicamentos precisa ser seguro, permanecer na circulação por tempo prolongado e apresentar poucos efeitos adversos. Assim, o paciente terá acréscimos na qualidade do tratamento e, conseqüentemente, benefícios na qualidade de vida. Atualmente as pesquisas estão voltadas para a obtenção de lipossomas com alto grau de especificidade e seletividade para tecidos e órgãos afetados. Isso possibilitaria o uso de medicamentos com reduzidos efeitos colaterais e talvez até a substituição de enzimas anormais em casos de doenças genéticas.

Hoje poucos medicamentos são comercializados em sua forma lipossomal mas, com o avanço acelerado das pesquisas, pode-se esperar que novos tratamentos e novos prognósticos surjam e, talvez, a cura de algumas doenças que hoje afligem a humanidade.

REFERÊNCIAS

1. Santos NC, Castanho MARB. Lipossomas: a bala mágica acertou? *Quim Nova*. 2002;25:1181-5.
2. Frézard F, Schettini DA, Rocha, OGF, Demicheli C. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. *Quim Nova*. 2005;3:511-8.
3. Frézard F. Liposomes: From Biophysics to the design of peptide vaccines. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Feb;32(2):181-9.

4. Bejarano RO, Diaz AB. Sistemas de liberación controlada de fármacos. Unipamplona [Online] 2004, [acesso 2006 out. 11] disponível em: http://www.unipamplona.edu.co/upw-_pdf/clon_3_art_8.pdf
5. Carmona-Ribeiro AM. Interactions Between Cationic Liposomes and Drugs or Biomolecules. *An Acad Bras Ciênc*. 2000;72:39-43
6. Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR. Técnica farmacéutica e farmácia galénica. 3ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1990.
7. Frank MM. The reticuloendothelial system and bloodstream clearance. *J Lab Clin Med*. 1993;122:487-8.
8. Papahadjopoulos D, Allen TM, Gabizon A, Mayhew E, Matthay K, Huang SK, et al. Sterically stabilized liposomes: improvements in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec;88(24):11460-4.
9. Woodle MC, Matthay KK, Newman MS, Hidayat JE, Collins LR, Redemann C, et al. Versatility in lipid compositions showing prolonged circulation with sterically stabilized liposomes. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Apr;1105(2):193-200.
10. Uster PS, Allen TM, Daniel BE, Mendez CJ, Newman MS, Zhu GZ. Insertion of poly(ethylene glycol) derivatized phospholipid into pre-formed liposomes results in prolonged in vivo circulation time. *FEBS Lett*. 1996 May;386(2-3):243-6.
11. Moghimi SM, Patel HM. Opsonophagocytosis of liposomes by peritoneal macrophages and bone marrow reticuloendothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Jun 29;1135(3):269-74.
12. Araújo AR. Expresso Lipossoma: Farmácia propõem uso de nanopartículas para levar fármacos a áreas afetadas por tumores. *Boletim Informativo UFMG* [Online] 2005 [acesso 2006 out. 11] 1503(32):24-31. Disponível em: <http://www.ufmg.br/boletim/bol1503/sexta.shtml>
13. Sapro P, Tyagi P, Allen TM. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment. *Curr Drug Deliv*. 2005 Oct;2(4):369-81.
14. Silva LJ, Camargo-Neves, VLF. As Leishmanioses: Uma visão para o clínico. *Prática Hospitalar* [Online] 2004; p. 36. [acesso 2006 out. 11]; Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2036/paginas/materia%2010-36.html>
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*, 5ª ed. Rio de Janeiro (Brasil): Elsevier; 2003.
16. Amato VS. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. *Boletim Epidemiológico Paulista* [Online] 2006 [acesso 2006 out. 11]; 26(3):75-9. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26_lta.htm
17. Frézard F, Michalick MS., Soares CF, Demicheli C. Novel methods for the encapsulation of Meglumine antimoniate into Liposomes. *Braz J Med Biol Res*. 2000 Jul;33(7):841-6.
18. Shettini DA, Costa VAP, Souza LF, Demicheli C, Rocha OGF, Melo MN, Michalick M.S.M, Frézard F. Pharmacokinetic and parasitological evaluation of the bone marrow of dogs with visceral leishmaniasis submitted to multiple dose treatment with liposome-encapsulated meglumine antimoniate. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Dec;38(12):1879-83. Epub 2005 Nov 9.
19. Shettini DA, Costa VAP, Souza L.F, Demicheli C, Rocha OGF, Melo MN, Michalick MSM, Frézard F. Distribution of liposome-encapsulated antimony in dogs. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Feb;36(2):269-72. Epub 2003 Jan 29.
20. Sampaio RNR, Marsden PD. Tratamento da forma mucosa de Leishmaniose sem resposta a Glucantime, com Anfotericina B Lipossomal. *Revista da Soc. Bras. de Med. Tropical*. 1997;30:125-8.
21. Torelly AP. Esquistossomose. *Abc da Saúde* [Online] 2004. [acesso 2006 out. 11] Disponível em: <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?188>
22. Morilla Maria J, Prieto Maria J, Romero Eder L. Benznidazole vs Benznidazole in multilamellar liposome: How different they interact with blood components? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 Apr;100(2):213-9.

23. Cabral ECM, Zollner RL, Santana MHA. Preparation and Characterization of Liposome Entrapping Allergenic Proteins. *Braz J Chem Eng.* 2004;21:137-46.
24. Fonseca SG, Ferreira AMM, Diniz CR, Chávez-Olórtegui C. Induction of Neutralizing antibodies in mice immunized with scorpion toxins detoxified by liposomal entrapment. *Braz J Med Biol Res.* 1997 Jul;30(7):883-6.
25. Levinson W, Jawetz E. *Microbiologia Médica e Imunológica.* 4ª ed. Porto Alegre (Brasil): Artmed; 1998.
26. Oliveira AG, Cardillo JA, Scarpa MV, Wanczinski BJ, Silva Junior AA. Estudos sobre liberação controlada e vetorização de drogas através de lipossomas. *Rev Bras Med.* 2005;62:238-42.
27. Cunha TN, Soares IC, Gaspari EN. Em busca de Lipossomas inteligentes para a administração de drogas para a Tuberculose. *Boletim Epidemiológico Paulista [Online]* 2007 [acesso 2006 out. 11];39(4):12-19. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa39_tb.htm
28. Adams LB, Sinha I, Franzblau SG, Krahenbuhl JL, Mehta RT. Effective Treatment of Acute and Chronic Murine Tuberculosis with Liposome-Encapsulated Clofazimine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jul;43(7):1638-43.
29. Ellbogen MH, Olsen KM, Gentry-Nielsen MJ, Preheim LC. Efficacy of liposome-encapsulated ciprofloxacin compared with ciprofloxacin and Ceftriaxone in a rat model of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):83-91.
30. Schiffelers RM, Storm G, Ten Kate MT, Bakker-Woudenberg IAJ. M. Therapeutic Efficacy of Liposome-Encapsulated Gentamicin in Rat *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia in Relation to Impaired Host Defense and Low Bacterial Susceptibility to Gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Feb;45(2):464-70.
31. Schiffelers RM, Storm G, Ten Kate MT, Stearne-Cullen LET, Den Hollander JG, Verbrugh HA, et al. Vivo Synergistic Interaction of Liposome-Coencapsulated Gentamicin and Ceftazidime. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jul;298(1):369-75.
32. Mugabe C, Halwani M, Azghani AO, Lafrenie RM, Omri A. Mechanism of Enhanced Activity of Liposome-Entrapped Aminoglycosides against Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50(6):2016-22.
33. Mugabe C, Azghani AO, Omri A. Liposome-mediated gentamicin delivery: development and activity against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(2):269-71. Epub 2004 Dec 8.
34. Gaw A, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. *Bioquímica Clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro (Brasil): Guanabara-Koogan; 2001. p. 128-129.
35. Minko T, Pakunlu RI, Wang Y, Khandare JJ, Saad M. New generation of liposomal drugs for cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2006 Nov;6(6):537-52.
36. Allen TM, Cheng WW, Hare JJ, Laginha KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipidic nano-particles in cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2006 Nov;6(6):513-23.
37. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct;(4):CD005006.
38. Block W. Better Supplementation with Pegylated liposome. *Life enhancement: Pegylated Liposomes: a revolution in the making [Online].* [acesso 2006 out. 11]; p. 45. Disponível em: http://www.life-enhancement.com/article_template.asp?ID=1097
39. Zamboni WC. Liposomal, Nanoparticle, and conjugated formulations of Anticancer Agents. *Clin Cancer Res.* 2005;11(23):8230-4.
40. Rivera E. Liposomal Anthracyclines in Metastatic Breast Cancer: Clinical Update. *Oncologist.* 2003;8(Suppl 2):3-9.
41. Astier A. New drug formulations for cancer therapy. *Ann Pharma France.* 2006;64(1):23-35.
42. Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer. *Oncologist.* 2005 Mar;10(3):205-14.

43. Hussein MA, Anderson KC. Role of liposomal anthracyclines in the treatment of multiple myeloma. *Semin Oncol.* 2004 Dec;31(6 Suppl 13):147-60.
44. Krown SE, Northfelt DW, Osoba D, Stewart JS. Use of liposomal anthracyclines in Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 2004;31(6 Suppl 13):36-52.
45. Ishida T, Takanashi Y, Kiwada H. Safe and Efficient Drug Delivery System with Liposomes for Intrathecal Application of an Antivasospastic Drug, Fasudil. *Biol Pharm Bull.* 2006 Mar;29(3):397-402.
46. Fisher RS, Chen DK. New routes for delivery of anti-epileptic medications. *Acta Neurol Taiwan.* 2006 Dec;15(4):225-31.
47. Fraceto LF, de Paula E. Interação de anestésicos locais com lipossomos determinada por espectroscopia de infravermelho. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2006;27:27-35.
48. Chorilli M, Leonardi GR, Oliveira AG, Scarpa MV. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma.* 2004;6(7-8):75-9.

Recebido: 05/11/2006

Received: 11/05/2006

Aprovado: 23/02/2007

Approved: 02/23/2007