



Desenvolvimento de lipossomas com gradiente iônico para encapsulação de Bupivacaína em excesso enantiomérico (BVC_{S75}): avaliação do efeito anestésico

Bianca Brandão da Silva*, Fernando Freitas de Lima, Eneida de Paula.

Resumo

A bupivacaína é o anestésico local mais utilizado em procedimentos cirúrgicos como no trabalho de parto ou no período pós-operatório. Apesar disso, ela pode causar efeitos tóxicos de difícil reversão ao sistema cardiovascular e nervoso central, com risco de vida. Surge como alternativa uma preparação comercial (Novabupi®, Cristália) contendo excesso (75%) do isômero S(-) e 25% do isômero R(+) da bupivacaína, já que a levobupivacaína tem menor toxicidade sistêmica. O presente projeto visou o desenvolvimento de uma formulação lipossomal contendo a bupivacaína em excesso enantiomérico (BVC_{S75}) preparada com gradiente iônico de sulfato de amônio para promover liberação sustentada, reduzindo a toxicidade e prolongando o efeito anestésico do anestésico local.

Palavras-chave:

Bupivacaína, Anestésicos Locais, Liberação Sustentada de Fármacos.

Introdução

A bupivacaína (BVC) é um anestésico local pertencente ao grupo amino-amida, potente e de longa duração (4-6 horas), muito utilizada em procedimentos cirúrgicos como no trabalho de parto ou no período pós-operatório. Clinicamente, a BVC pode causar efeitos tóxicos de difícil reversão ao sistema cardiovascular (SCV) e nervoso central (SNC), com risco de vida⁽¹⁾. A BVC é encontrada na forma racêmica e também em seus enantiômeros, S(-) ou levobupivacaína e R(+) ou dextrobupivacaína. O enantiômero S(-) da BVC tem menor toxicidade sistêmica ao SCV e SNC, se comparado à mistura racêmica e ao enantiômero R(+). Assim, surge como uma alternativa atraente para o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada uma nova formulação comercial (Novabupi®, Cristália) que contém excesso (75%) de levobupivacaína (BVC_{S75}), para melhorar o

perfil farmacológico e a margem de segurança da anestesia, com menor toxicidade sistêmica e maior grau de dissociação entre o bloqueio motor e sensorial^(2,3). Para prolongar a atividade farmacológica dos anestésicos locais e minimizar os efeitos indesejáveis foram desenvolvidos sistemas de liberação sustentada, conhecidos também como *drug-delivery systems* (DDS). Entre os carreadores mais usados em DDS, destacam-se os lipossomas, capazes de incorporar grande variedade de fármacos anfífilos além de serem poucos imunogênicos e aumentar a biodisponibilidade dos fármacos^(4,5). Os lipossomas preparados com gradiente iônico (IGLs) apresentam encapsulação significativamente maior que os lipossomas convencionais (sem gradiente iônico e nos quais a encapsulação do fármaco é passiva) e prolongamento do efeito anestésico do fármaco⁽⁶⁾. Neste projeto objetivamos desenvolver uma formulação lipossomal com gradiente iônico de sulfato de amônio (250 mM) para encapsulação da BVC_{S75} e avaliar seu efeito anestésico.

Resultados e Discussão

Para demonstração do efeito anestésico, foram utilizados ratos *Wistar* adultos (*Rattus norvegicus*, 6-7 semanas, 300-350 g). Os ratos foram alojados em gaiolas de polipropileno a 23 °C ± 2, submetidos às 12h de ciclo claro/escuro e tiveram acesso à água filtrada e a ração comercial padrão de roedores. O bloqueio do nervo ciático foi medido pelo teste de remoção da pata dos animais, frente a um estímulo mecânico (pressão na pata). Para a execução do experimento utilizou-se o analgesímetro (Ugo Basile), que gera um aumento gradual da força (g) através de uma extremidade sobre a superfície dorsal da pata do animal. Foi aplicada uma força gradual na pata direita do animal (local de aplicação da formulação), até que o animal retirasse a pata ou atingisse o valor máximo de pressão (*cut off* de 350 g, adotado para evitar lesões na pata e estimulação excessiva dos nociceptores). Após administração da solução e ausência de bloqueio motor, os animais foram avaliados aos 15, 30, 60 min, e depois de hora em hora, até que nenhum efeito anestésico fosse detectado. Os resultados foram analisados graficamente como 1) Efeito máximo possível (%MPE) e 2) área sob a curva (AUC) do efeito em função do tempo. O efeito anestésico após administração de 0,25% e 0,50% BVC_{S75} (controle, fármaco livre) apresentou efeito máximo possível (MPE%) de 180 min e 240 min no bloqueio sensorial, respectivamente. Já IGL_{BVC_{S75}}, a 0,25% e 0,50%, bloqueou o estímulo sensorial do nervo ciático por 480 min e 540 min, respectivamente. Esses resultados confirmam que IGL_{BVC_{S75}} é um sistema de liberação sustentada, causando efeito anestésico prolongado. O IGL_{CONTROLE} não promoveu efeito anestésico, assim como o grupo tratado com solução salina (naive). Levando-se em consideração o efeito total e os valores de AUC, as formulações diferiram estatisticamente entre si: IGL_{BVC_{S75}} promoveu maior efeito, com destaque para a concentração de 0,50% que o fármaco livre. Além disso, IGL_{BVC_{S75}} 0,25% promoveu efeito superior ao da BVC_{S75} 0,5%, provando ser efetivo em menor concentração do anestésico, o que é de bastante interesse para diminuir a toxicidade sistêmica da bupivacaína. Além disso, o efeito anestésico observado foi 3 vezes maior que o alcançado por Grant e col. (2001) em camundongos

tratados subcutaneamente com IGL contendo bupivacaína em mistura racêmica, a 0,50%.

Conclusão

Em conjunto, esses resultados apontam que a formulação do IGLBVC_{S75} é promissora como uma nova forma farmacêutica para liberação prolongada do anestésico, quando comparada à forma livre do anestésico, à lipossomas convencionais ou ainda a IGL com a forma racêmica.

Agradecimentos

Os autores à Cristália, Ind.Quím. Farm. Ltda pela doação da Novabupi® e ao Serviço de Apoio ao Estudante pela bolsa de Iniciação Científica (B.B.S.).

-
1. Malamed SF. Manual de anestesia Local. São Paulo: Elsevier. 2013; 6: 67-68.
 2. Garcia JBS, Oliveira JR, Silva EPA, Privado MS, Yamashita AM, Issy AM. Estudo comparativo entre Levobupivacaína a 0,5% e Bupivacaína Racêmica a 0,5% associadas ao sufentanil na anestesia peridural para cesariana. Rev Bras Anesthesiol. 2001; 51(5): 377-384.
 3. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levo-bupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anesth Analg. 2002; 94(1):194-198.
 4. Allen T, Cullins P. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65(1): 36-48.
 5. Oliveira JD, Ribeiro LNM, LIMA FF, de Paula E. Liposome–Based Delivery of Therapeutic Agents. Taylor & Francis, 2020; 16(1).
 6. Silva CMG, Fraceto LF, Franz-Montan M, Couto VM, Casadei BR, Cereda CMS, de Paula E. Development of egg PC/cholesterol/ α -tocopherol liposomes with ionic gradients to deliver ropivacaine. J Liposome Res. 2015; 2104: 1-10.
 7. Grant GJ, Barenholz Y, Piskoun B, Bansinath M, Turndorf H., Bolotin, E. M. DRV Liposomal Bupivacaine: Preparation, Characterization, and In Vivo Evaluation in Mice. Pharm. Res. 2001; 18(3): 336-343.