

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DOLOROSA À INJEÇÃO DE DIFERENTES FORMAS FARMACÊUTICAS DO ANESTÉSICO LOCAL MEPIVACAÍNA, EM VOLUNTÁRIOS SADIOS

SCHNEIDER, M.D.¹; TOFOLI, G. R.^{1,2}; PAULA, E.¹.

¹ Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

² Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, SP, Brasil.

E-mail: midschneider@gmail.com

INTRODUÇÃO

Lipossomas têm sido utilizados como veículo em formulações anestésicas locais com o objetivo de aumentar o efeito anestésico e diminuir a toxicidade sistêmica destes fármacos. A maior eficácia anestésica e menor toxicidade têm sido demonstradas em animais e em voluntários com preparações lipossomais de diversos anestésicos locais (Araujo *et al.*, 2004; Cereda *et al.*, 2006; Grant *et al.*, 2004; Franz-Montan, 2007; Tofoli *et al.*, 2007). Além da diminuição da toxicidade, as formulações lipossomais apresentam pH próximo ao fisiológico e podem reduzir a incidência de efeitos adversos promovidos por formulações com baixo pH, como dor ou sensação de queimação durante a injeção. Assim, os objetivos deste trabalho foram avaliar a farmacocinética e a sensibilidade dolorosa, através da Escala Analógica Visual (EAV), após a injeção intra-oral de soluções comerciais de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000 (MVC_{2%EP}) e mepivacaína 3% sem vasoconstritor (MVC_{3%}) em comparação com preparações de mepivacaína a 2 e 3%, encapsuladas em lipossomas (MVC_{2%LUV} e MVC_{3%LUV}), em indivíduos saudáveis.

RESULTADOS

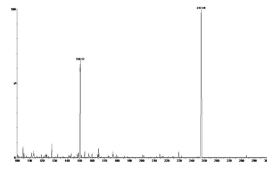


Fig 1 - Espectro de massas sequencial da mepivacaína, evidenciando íons produtos de m/z 247,5 e 150,6. Energia de colisão 20 eV.

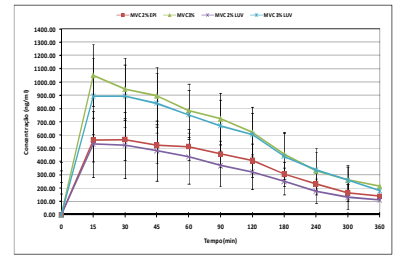
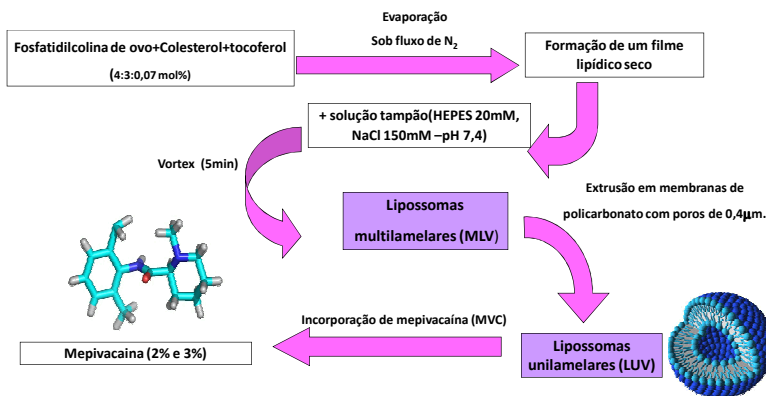


Fig 2 - Concentração plasmática média (desvio padrão) em função do tempo pós injeção de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000, mepivacaína 3% e mepivacaína lipossomal, a 2% e 3%.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Preparo da formulação anestésica lipossomal



2. Coleta das amostras

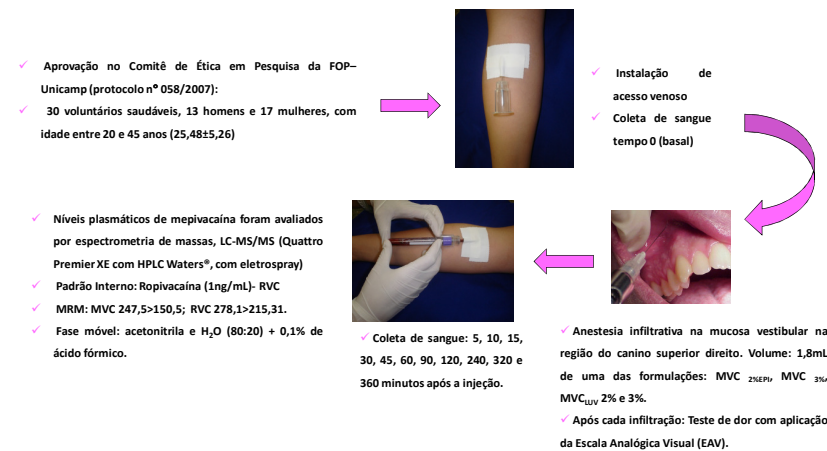
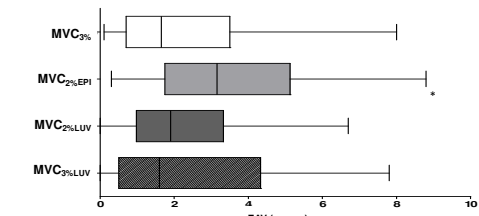


Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos (média ± desvio padrão) obtidos para as diferentes formulações de mepivacaína

Parâmetro	MVC _{EP}	MVC _{3%}	MVC _{2%LUV}	MVC _{3%LUV}
Cmax	614.19 ± 133.80 a	1073.28 ± 2225.52 b***, d***, f	606.92 ± 289.16 a	1037.94 ± 262.76c***, e***, f
Tmax	37 ± 28.83 a, b, c	26 ± 16.49 b, d, f	32 ± 41.61 a, d, e	37 ± 41.67 c, e, f
ASC ₀₋₃₆₀	120458 ± 45033 a	184224 ± 65749 b***, d***, f	103342 ± 54641 a	17589469 ± 55238 c***, e***, f
ASC ₀₋₆₀	15472.35 ± 65505 a	231354 ± 98315 b***, d***, f	111160.6 ± 77911 a	212708 ± 80398 c***, e***, f
t 1/2 beta	159.51 ± 149.04 a, b, c	141.19 ± 119.92 b, d, f	101.99 ± 137.58 a, d, e	139.35 ± 96.62 c, e, f

Nota: Análise Estatística: p<0.001 [***], p<0.01[**], p<0.05[*], p>0.05 [não significativo].

ANOVA/Tukey Kramer			
a MVC _{2%EP} x MVC _{2%LUV}	b MVC _{2%EP} x MVC _{3%}	d MVC _{2%LUV} x MVC _{3%}	e MVC _{3%LUV} x MVC _{2%LUV}
c MVC _{2%EP} x MVC _{3%LUV}	f MVC _{3%} x MVC _{3%LUV}		



* MVC_{2%EP} vs MVC_{2%LUV} (P<0.05).

Fig. 3 - Mediana dos escores obtidos após a injeção das diferentes formulações de Mepivacaína testadas. (linha central: mediana; caixa: primeiro e terceiro quartis; suíças: valores máximos e mínimos, pela Escala Analógica Visual de avaliação da sensação dolorosa).

CONCLUSÃO

- A injeção de formulações lipossomais de mepivacaína a 2 e 3% promoveu menor desconforto aos voluntários, quando comparadas com a formulação de mepivacaína com vasoconstritor (Fig.3);

- A encapsulação de mepivacaína a 2% em lipossomas levou a um padrão de absorção plasmática semelhante ao obtido com associação do anestésico local a vasoconstritor (epinefrina 1:100.000), evidenciado pelos níveis plasmáticos similares (Fig. 2).

- A encapsulação de mepivacaína a 3% nos lipossomas testados não foi eficiente, pois não diminuiu os níveis plasmáticos do anestésico local.

Em conjunto estes resultados indicam o potencial terapêutico da formulação lipossomal de mepivacaína a 2% para a liberação sustentada, do fármaco, diminuindo efeitos adversos como a dor à punção e a toxicidade sistêmica do anestésico local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araujo DR, Cereda CMS, Brunetto GB, Pinto LMA, Santana MHA, de Paula E. Encapsulation of mepivacaine prolongs the analgesia provided by sciatic nerve blockade in mice. *Can. J. Anesth.*, 2004; 51:566-572.
 Cereda CMS, Araújo DR, Brunetto GB, de Paula E. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesia duration. *Can. J. Anesthesiol.* 2006; 53 (11):1092-1097a.
 Franz-Montan, M., Silva, A.L.R., Cogo, K., Bergamaschi, C., Volpato, M.C., Ranali, J., de Paula, E., Groppo, F.C. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia in human oral mucosa. *Anesth. Analg.* 2007; 104: 1528-1531a.
 Grant GJ, Banerji M. Liposomal delivery systems for local anesthetics. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2001; 26:61-63.
 Tofoli GR (2007). Tese de Doutorado em Odontologia, Fac. Odontologia de Piracicaba, Unicamp.