

Autores. Título. *In Propriedades e Aplicações dos Biomateriais*, Editores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro. Edição digital 2022. **definir pela organização ISBN XXX, DOI YYY e pág.**

LIPOSSOMAS COMO CARREADORES DE FÁRMACOS

Hévellin Talita Sousa Lins, Universidade Federal de Pernambuco, hevellin.slins@ufpe.br,
<https://orcid.org/0000-0001-5431-9525>

Tainara Fernandes Dantas, Universidade Federal de Pernambuco, tainara.dantas@ufpe.br,
<https://orcid.org/0000-0001-9623-5135>

Rafael Artur de Queiroz Cavalcanti de Sá, Universidade Federal de Pernambuco,
rafael.aqcavalcanti2@ufpe.br, <https://orcid.org/0000-0002-0313-1482>

Carina Lucena Mendes Marques, Centro de Tecnologia Estratégicas do Nordeste, clmendes@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3111-7063>

Maria Betânia Melo de Oliveira, Universidade Federal de Pernambuco, maria.bmoliveira@ufpe.br,
<https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>

RESUMO

A nanobiotecnologia vem evoluindo nos últimos anos e, cada vez mais, observa-se sua utilização em diversas áreas. Na Farmacologia, seu uso dá-se como nanocarreadores no transporte de vacinas, fármacos, genes, enzimas e proteínas, além da fabricação de cosméticos. Várias bioestruturas podem ser utilizadas como nanocarreadores, dentre elas: as nanopartículas lipídicas sólidas, os dendrímeros, as misturas e os lipossomas. Dentre os biomateriais utilizados para encapsular fármacos, temos os lipossomas, que são vesículas formadas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, orientadas concentricamente em volta de um compartimento aquoso, permitindo que substâncias hidrofílicas e/ou lipofílicas sejam carregadas. Este trabalho corresponde a uma revisão literária do tipo qualitativa. Para isso, foram realizadas buscas em bases de dados científicos como: *PubMed* e *Scienc Direct*. Os critérios de inclusão foram artigos publicados de 2007 a 2021 na língua inglesa e portuguesa, utilizando os seguintes descritores: Nanocarriers. Liposomes. Drug delivery. Foram analisados 10 artigos que incluíam a temática. Os resultados revelaram que os nanocarreadores são nanoestruturas desenvolvidas com o intuito de proporcionar uma entrega mais eficiente de drogas em seus sítios ativos, permitindo que seja realizada uma interação biomolecular eficaz e mais direcionada, diminuindo efeitos colaterais causados durante tratamentos. Os lipossomas são nanocarreadores formados por uma ou mais bicamada fosfolipídica concêntrica, com um compartimento aquoso no centro, permitindo o transporte de fármacos hidrofílicos e/ou lipofílicos, onde os hidrofílicos ficam encapsulados no compartimento aquoso e os lipofílicos encontram-se inseridos ou adsorvidos na membrana. A inclusão de fármacos na nanoestrutura das vesículas melhora a solubilização de seus compostos ativos em solução e protege contra sua degradação química e biológica. Desta forma os lipossomas conseguem melhorar o desempenho das drogas encapsuladas, reduzem seus efeitos colaterais e toxicidade e aumentam, assim, a sua liberação de forma controlada *in vitro* e *in vivo*. A evolução das pesquisas científicas no ramo da nanobiotecnologia contribuíram para o surgimento e aprimoramento de nanocarreadores de fármacos, dentre estes os lipossomas correspondem a um alternativa que vem sendo aprimorada para aumentar sua estabilidade e melhorar sua interação com fluidos corporais, tornando-os mais eficientes e utilizáveis na liberação controlada de drogas.

Palavras-chave: *Nanocarriers. Nanoparticles. Drug delivery.*

1. INTRODUÇÃO

A Nanobiotecnologia vem contribuindo com vários avanços nas áreas de tecnologia nos últimos anos, estando envolvida em várias áreas distintas da ciência e tecnologia, e principalmente na medicina (BASKAR et al, 2017). Dentre esses avanços, um dos mais importantes e muito empregados, é a utilização de nanocarreadores, que exercem a função de carregar e entregar fármacos, tornando sua administração mais eficiente, além de servirem como ferramenta de diagnóstico (CHAMUNDEESWARI et al, 2019).

Esses nanomateriais são avaliados quanto à sua segurança, eficiência, toxicidade, biodisponibilidade, estabilidade, capacidade de evasão do sistema imune e direcionamento de localização específico. Existem vários tipos de nanocarradores, dentre eles podem ser citados as micelas, hidrogéis, nanopartículas magnéticas, dendrímeros, nanopartículas lipídicas sólidas e os lipossomas (ZHANG et al, 2018). Os lipossomas são moléculas de transporte muito conhecidas na nanobiotecnologia. Eles apresentam facilidade de fabricação que possibilita controlar seu tamanho, possuem revestimento furtivo que permite uma maior duração na corrente sanguínea, sendo normalmente formados por derivados naturais de fosfolipídeos que reproduzem as propriedades das membranas biológicas (LEE; THOMPSON, 2017).

Lipossomas podem apresentar tamanhos que variam entre 100 a 500 nm, chegando até alguns micrômetros, fabricados por meio da automontagem de fosfolipídeos e formados por um grupo de cabeça de fosfato polar e caudas lipídicas hidrofóbicas. Diante disso, a síntese dos lipossomas ocorre quando eles são expostos a um ambiente aquoso onde as caudas hidrofóbicas se auto-orientam, resultando em uma formação esférica, disposta de um meio aquoso interno (ALMEIDA et al, 2020). Diante da composição molecular das vesículas dos lipossomas eles tornam-se mecanismos de entrega de fármaco de liberação controlada promissora, principalmente por conseguirem encapsular moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas, já sendo utilizados no carregamento de drogas antineoplásicas, antimicrobianas, antiparasitárias, hormonais, proteicas e ácidos nucleicos (LUO et al, 2019).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura, de abordagem qualitativa, a qual busca fornecer sínteses da produção científica anteriormente publicadas sobre o tema abordado, permitindo a descrição e geração de novos conhecimentos, pautados nos resultados encontrados. A pesquisa foi elaborada através de algumas etapas, sendo a primeira, a formulação do problema (temática a ser estudada), seguida da coleta de dados, análise, interpretação e apresentação dos resultados. Levando em consideração o objetivo do estudo, a coleta de dados foi realizada através de buscas executadas em duas bases de dados, *PubMed* e *Scienc Direct*. Foram utilizadas para a busca os seguintes descritores *Nanocarriers. Nanoparticles. Drug delivery*, unidas pelo boleano *and* no momento das buscas.

Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2007-2021, língua inglesa e portuguesa, que abordassem a temática. Foram excluídos os estudos que não se

enquadrassem na temática escolhida, nos idiomas citados e que não estivessem dentro do período de tempo estipulado. Além disso, foram excluídos os estudos que fossem contrários aos critérios de inclusão como também os que foram duplicados; estudos que não estivessem completos; e estudos que não apresentavam viável descrição metodológica. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos por inteiro, sendo incluídos os artigos científicos que abordaram o tema tratado no presente estudo. Os processos relacionados às buscas nas bases de dados foram exibidos em formato de fluxograma na seção resultados.

3. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resultaram em 234 estudos (Figura 1), e após as etapas de seleção dos estudos, foram incluídos 10 artigos que abordaram a importância dos lipossomas como carreadores de fármacos.

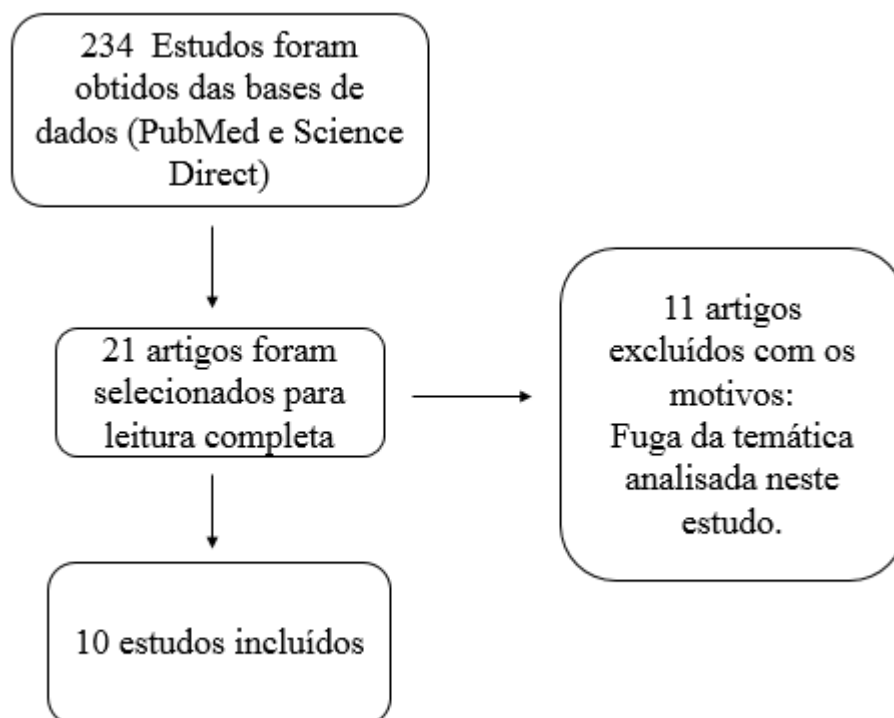


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão

4. DISCUSSÃO

Os lipossomos são vesículas que podem ser unilamelares ou multilamelares, dependendo da forma como são produzidas. Essas vesículas possuem uma bicamada de fosfolípidos com um compartimento aquoso no centro, são capazes de carregar moléculas lipofílicas e hidrofílicas. Também podem ser revestidos de moléculas poliméricas que contribuem para a estabilidade, maior período de meia-vida no sangue com uma liberação mais sustentada de fármaco (CHAMUNDEESWARI et al, 2019). Essas nanoestruturas são moléculas que possuem uma versatilidade estrutural muito grande (tamanho, composição, carga de superfície, fluidez de membrana e etc), e devido a isso, tornaram-se potentes carreadores para vários tipos de terapias, acrescentando

maior eficácia e diminuindo toxicidade (BATISTA et al, 2007). Além disto a liberação de um fármaco pelos lipossomas depende de alguns fatores biológicos como, pH, gradiente osmótico e ambiente circulante ao redor. Destaca-se, também, que um tempo maior na circulação promove um aumento na sua concentração mas diminuição em quantidade. Além disso, as interações lipossomais com as células podem ocorrer por meio de transferência de lipídeos, adsorção, endocitose e fusão (WILCZEWSKA et al, 2012).

Diante disto, uma vez dentro do lipossoma o fármaco torna-se protegido contra eventos fisiológicos como degradação, inativação imunológica e química, depuração plasmática, tornando a meia-vida do fármaco mais longa (BRUCH et al, 2019). Já a fluidez da membrana dos lipossomas facilita o cruzamento das bicamadas pelas moléculas farmacológicas, influenciando a taxa de liberação controlada de fármaco pela nanoestrutura (LOMBARDO; KISELEV, 2022). Além de transportarem moléculas lipofílicas e hidrofílicas, também são capazes de transportar com sucesso pequenas moléculas, proteínas e ácidos nucleicos. Sendo consideradas plataformas de nanomedicina que possuem sucesso desde o conceito a aplicação (TENCHOV et al, 2021).

Já em relação a utilização de lipossomos em terapia contra o câncer, esses nanomateriais possuem biocompatibilidade e perfis quase biologicamente inexistentes para a maioria dos pacientes, não causam reação antigênica ou tóxica na maioria dos casos, porém a injeção de drogas lipossomais pode causar reações de hipersensibilidade com ativação do sistema complemento. Também apresentam a vantagens de poderem ter suas características físico-químicas modificadas de forma mais simples, otimizando esse processo (PÉREZ-HERRERO; FERNÁNDEZ-MEDARDE, 2015). Outrossim, os lipossomas podem ser naturais ou sintéticos, porém os que são compostos por lipídeos naturais são vistos como pouco imunogênicos, possuem baixa toxicidade e são biologicamente inativos. Esses nanocarreadores lipossomais também são amplamente utilizados no combate ao câncer, pois conseguem prolongar o tempo de retenção da droga aprisionada nas células cancerígenas (ALLAHOU et al, 2021).

Já em tratamentos de tuberculose, por exemplo, os lipossomas são utilizados também pela alta capacidade de direcionamento aos tecidos pulmonares, aumentando a resposta terapêutica. Eles tem sido utilizados principalmente como carreadores de drogas antimicrobianas para os tecidos pulmonares afetados, ganhando destaque por serem absorvidos rapidamente pelos macrófagos que é normalmente *M. tuberculosis* reside (BUYA et al, 2021). Além disso, os lipossomas também são objetos de estudos para entrega de fármacos que produzem um melhoramento da imagem de métodos de diagnóstico, como por exemplo na ressonância magnética, permitindo monitoramento e avaliação em tempo real de assinaturas biológicas que podem levar a melhora do tratamento e personalização do mesmo (LAMICHHANE et al, 2018).

5. CONCLUSÕES

A evolução das pesquisas científicas no ramo da nanobiotecnologia contribuíram para o surgimento e aprimoramento de nanocarreadores de fármacos, dentre estes os lipossomas correspondem a uma alternativa que vem sendo aprimorada para aumentar sua estabilidade e melhorar sua interação com fluidos corporais, tornando-os mais eficientes e utilizáveis na entrega controlada de drogas.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas (PPGCB), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e ao órgão de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES.

REFERÊNCIAS

- CHAMUNDEESWARI, M. et al. Nanocarriers for drug delivery applications. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, n. 2, p. 849-865, 2019.
- BATISTA, C. M. et al. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 167-179, 2007.
- LOMBARDO, D; KISELEV, M. A. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 543, 2022.
- TENCHOV, R. et al. Lipid nanoparticles— from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement. **ACS nano**, v. 15, n. 11, p. 16982-17015, 2021.
- PÉREZ-HERRERO, E.; FERNÁNDEZ-MEDARDE, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 93, p. 52-79, 2015.
- WILCZEWSKA, A. Z. et al. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological reports**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.
- ALLAHOU, L. W. et al. Investigating the application of liposomes as drug delivery systems for the diagnosis and treatment of cancer. **International journal of biomaterials**, v. 2021, 2021.
- BRUCH, G. E. et al. Liposomes for drug delivery in stroke. **Brain research bulletin**, v. 152, p. 246-256, 2019.
- BUYA, A. B. et al. Application of Lipid-Based Nanocarriers for Antitubercular Drug Delivery: A Review. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 12, p. 2041, 2021.
- LAMICHHANE, N. et al. Liposomes: clinical applications and potential for image-guided drug delivery. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 288, 2018.
- LEE, Y.; THOMPSON, D. H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 9, n. 5, p. e1450, 2017.
- ALMEIDA, B. et al. Recent progress in bioconjugation strategies for liposome-mediated drug delivery. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5672, 2020.
- BASKAR, G. et al. Synthesis and characterization of asparaginase bound silver nanocomposite against ovarian cancer cell line A2780 and lung cancer cell line A549. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 27, n. 1, p. 87-94, 2017.
- ZHANG, Y. et al. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 1, p. 34-50, 2018.
- LUO, G. et al. Slp-coated liposomes for drug delivery and biomedical applications: potential and challenges. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 1359, 2019.