

ESTUDO *IN VIVO* DE GEL HIDROFÍLICO COM LIPOSSOMAS CONTENDO CAFEÍNA.

Thereana Cristina Rimério (IC); Maria Virgínia Scarpa * (PQ); Anselmo Gomes de Oliveira (PQ). – Farmácia – Ciências Biológicas – Departamento de Controle de Qualidade – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus Araraquara

Um dos tratamentos mais eficaz para o tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite) está baseado na utilização de géis hidrofílicos com lipossomas contendo cafeína. Estudos experimentais indicaram que a cafeína atua por inibição da enzima fosfodiesterase, enzima que induz a degradação de AMPc transformando-o em 5'AMP inativo, acarretando na manutenção da taxa de AMPc. A disponibilidade de AMPc ativa a proteínaquinase A e conseqüentemente a lipase hormônio sensível (LHS), induzindo à lipólise através da mobilização de ácidos graxos e glicerol (Murray et al., 1998; Beavo et al., 1990). Os lipossomas, por sua vez, atuam promovendo a diminuição seletiva e bem sucedida dos depósitos de células de gordura através do carreamento do princípio ativo (Di Salvo, 1996). Essa utilização do lipossoma como meio de transporte do princípio ativo é devido aos lipossomas serem compostos anfífilicos, ou seja, conseguem transportar substâncias solúveis tanto em água quanto em óleo (Oliveira & Scarpa, 1992; Oliveira, 1993; Oliveira, Scarpa & Leite, 1997). Dessa forma, os lipossomas apresentam uma alta afinidade com as membranas biológicas sendo um ótimo veículo para liberação controlada de princípios ativos.

Com a finalidade de se verificar a eficácia de uma formulação acrescida de lipossomas contendo cafeína no tratamento da hidrolipodistrofia ginóide analisou-se as alterações morfológicas que ocorreram no tecido adiposo de suínos submetidos ao tratamento tópico.

Para o estudo *in vivo* do gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína, foram utilizados 5 suínos machos, não castrados e híbridos (Landrace x Large White) com 35 dias de idade e aproximadamente 15kg. Os animais foram alimentados com ração específica, fabricada e fornecida pelo criador. A região dorsal dos animais foi depilada no dia anterior ao início dos experimentos com a máquina nº zero para que a presença de pêlos não interferisse nos resultados. Em seguida, os animais foram numerados de 1 a 5 e tiveram seus dorsos demarcados em 8 regiões com áreas de 9 cm² cada. As regiões foram demarcadas para que fosse possível a utilização do dorso do animal para mais de um tipo de formulação. A figura 1 corresponde a uma fotografia de um dos animais usados no experimento mostrando as regiões (A-H) demarcadas no dorso. A região A foi escolhida como controle (sem aplicação de formulação) e na região F foi aplicado o gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína. Nas demais regiões foram aplicadas formulações de outros trabalhos que estão sendo realizados em nosso laboratório. Aplicou-se, diariamente, durante 15 dias, 0,05g da formulação na região correspondente, massageando-a por 1 minuto.

Decorridos os 15 dias de tratamento, os animais foram sacrificados por perfuração cardíaca (estocada) e os fragmentos de pele expostos às formulações foram retirados para análise histológica.

Os fragmentos de pele foram fixados no líquido de Bouin, durante 48 horas. Após a fixação, foram desidratados, diafanizados e incluídos em parafina. Com auxílio de um micrótomo (Mícron, HM325) obteve-se cortes de 6 µm de espessura que foram corados com o método H/E (hematoxilina/eosina).

A quantificação da espessura da hipoderme foi realizada a partir de 10 cortes semi-seriados (com intervalo de, no mínimo, 60 µm) por área tratada de cada animal analisando-se os cortes presentes nas lâminas. Para estimar a espessura da hipoderme, foi traçada uma linha a partir do limite derme-hipoderme até o septo de tecido conjuntivo que separa a hipoderme superficial (adjacente à derme) da profunda. As imagens de cada corte foram capturadas com auxílio de um sistema de análise de imagens (Quantimet 500 IW – Leica Qwin). Para cada lâmina escolheu-se o melhor corte e em cada corte foram traçadas 3 linhas, calculando-se uma média.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística através do teste T não pareado.

Abaixo, segue-se a Tabela 1 com os valores do cálculo das médias e do desvio padrão das mensurações das espessuras da hipoderme.

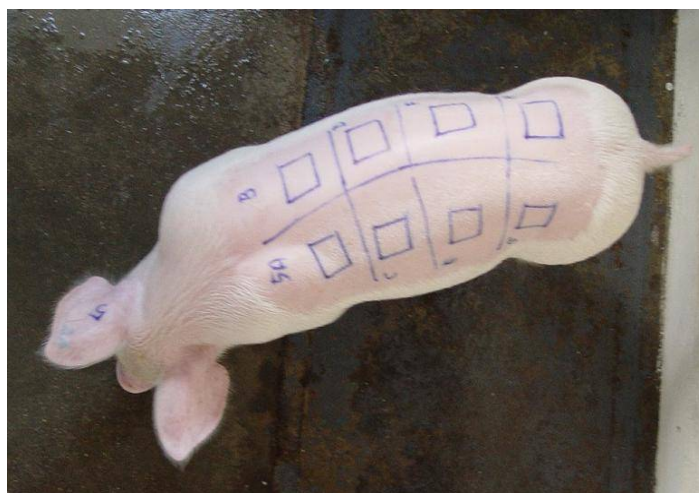


Figura 1. Suíno macho (Landrace x Large White), utilizado no estudo de permeação cutânea da cafeína. O animal apresenta o dorso marcado em oito regiões (A-H).

	<i>Controle</i>	<i>Gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína</i>
<i>Média</i>	2787,8	1804,4
<i>Desvio Padrão</i>	387,24	351,87

Tabela 1. Valores da Média da Espessura da Hipoderme e do Desvio Padrão obtidos com a análise feita das lâminas de cada formulação.

Em relação à análise estatística, pode-se afirmar comparando as médias que a área tratada com gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína tiveram uma diminuição maior em relação à área controle.

A análise histológica da pele dos suínos submetidos ao tratamento revelou que nas áreas tratadas com formulações acrescidas de gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína (Figura 2A), ocorreu uma diminuição acentuada na espessura da camada da hipoderme quando comparada com a área controle (Figura 2), notando-se um achatamento dos feixes de adipócitos que compõem a epiderme, provavelmente devido à ocorrência de destruição celular, alteração da forma e diminuição do volume dos mesmos.

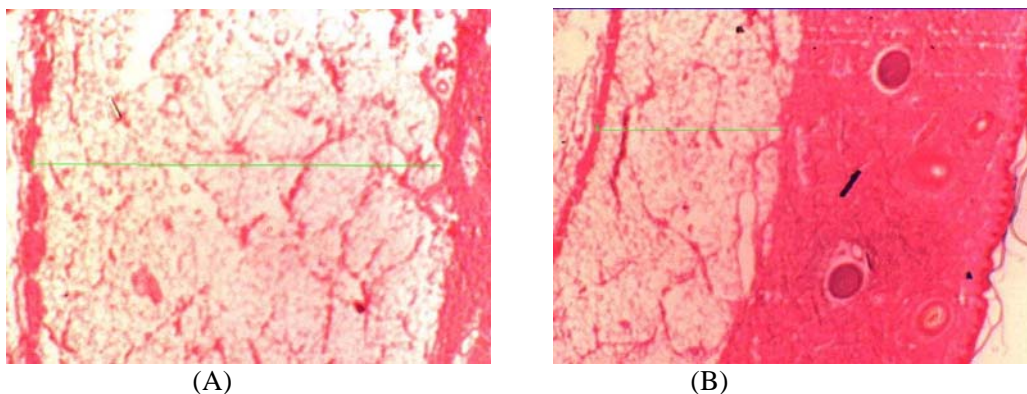


Figura 2. Fotomicrografias da hipoderme de suínos machos que sofreram diferentes tratamentos. *Controle* (A) e *formulação composta por gel hidrofílico com lipossomas contendo cafeína* (B). As setas indicam a região da hipoderme mensurada e evidenciam a diminuição de sua espessura. Aumento de 30 vezes.

Assim, conclui-se que o sistema estudado atuou como um promotor da permeação cutânea, apresentando características de um sistema de liberação lenta, garantindo a eficiência do fármaco no tratamento tópico da celulite.

Referências Bibliográficas

- DI SALVO, R. M. Controlando o surgimento da celulite. **Cosm. Toil.**,**8(4)**: 56-62, 1996.
- MURRAY, R., GRANNER, D., MAYES, P., RODWELL, V. **Harper: Bioquímica**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.267-68.
- OLIVEIRA, A.G. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e perspectivas futuras. **Cad. Farm.**,**9**: 71-76, 1993.
- OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e cosméticas, novas perspectivas. **Infarma**,**1(3)**: 20-23, 1992.
- OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., LEITE, C.Q. Lipossomas: Estratégia biotecnológica para liberação controlada de fármacos com efeito antimicobacteriano. **Rev. Ciênc. Farm.**, **18(1)**: 109-121, 1997.

Bolsa: CNPq - PIBIC