



DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO PARA RADIODERMATITE DE GRAU I E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA TÓPICA *IN VIVO*

Iasmine B. de Oliveira- Aluna do curso de graduação de Farmácia da
Universidade Luterana do Brasil;

Leandro M. de Freitas- Programa de Pós-Graduação em Genética e
Toxicologia Aplicada da Universidade Luterana do Brasil;

Alessandra H. de Souza - Programa de Pós-Graduação em Genética e
Toxicologia Aplicada da Universidade Luterana do Brasil;

RESUMO

A radiodermatite é uma lesão cutânea resultante do tratamento com radioterapia. Os usuários de radioterapia apresentam diferentes graus de radiodermatite, evoluindo de hipersensibilidade local, eritema, prurido, perda da barreira protetora da pele, edema, dor e descamação seca ou úmida, levando a uma redução da qualidade de vida do paciente e possível interrupção do tratamento radioterápico. Não existe um tratamento específico para este tipo de lesão. Frente a este panorama, foi desenvolvida uma formulação em forma de emulsão contendo glicerina, niacinamida e óleo de girassol, para auxiliar na manutenção da função barreira da epiderme, melhorando a resistência ao tratamento radioterápico, amenizando as lesões de grau I, prevenindo a evolução para o grau II e objetivando o controle do quadro inflamatório característico. Assim, o produto desenvolvido foi testado quanto a sua ação antiedematogênica com o teste de edema de orelha em camundongos, induzido por óleo de cróton. Após, os animais foram divididos em três grupos de tratamento, o grupo tratado com a emulsão desenvolvida, o grupo tratado com a base da emulsão, e o grupo controle positivo, tratado com dexametasona. Outras análises foram propostas como a medida da atividade da mieloperoxidase e análise histológica dos tecidos. Durante os experimentos, os resultados observados foram semelhantes entre o tratamento com a emulsão desenvolvida e o tratamento com dexametasona, diferenciando-se do

grupo tratado com o creme base. A emulsão apresentou efeito antiedematogênico e antiinflamatório nos testes realizados, podendo ser de interesse no manejo da radiodermatite de grau I. Novos estudos serão realizados posteriormente.

Palavras chave: Radiodermatite. Niancinamida. Glicerina.

INTRODUÇÃO

A radioterapia visa o prolongamento da vida do paciente e melhora na resposta ao tratamento do câncer, mas pode resultar em manifestações clínicas e danos ao tecido irradiado. Estes danos causados pela radiação ionizante dependem da dose absorvida, da taxa de exposição e da forma de exposição (NOUAILHETAS, 2013; SHARP et al., 2013).

Efeitos adversos da radioterapia são observados durante e após o tratamento, e estas reações são denominadas de radiodermatite (PIRES et al., 2008). A fim de criar uma padronização internacional e facilitar o diagnóstico da radiodermatite o Grupo de Radioterapia e Oncologia – Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ligado ao American College of Radiology sediado na Filadélfia desenvolveu um escore para morbidade aguda por radiação para classificar os efeitos da radioterapia. Esta escala identifica grau 0 (sem reação), grau 1 (eritema leve, descamação seca, epilação), grau 2 (eritema moderado, brilhante dermatite exsudativa em placas e edema moderado), grau 3 (dermatite exsudativa além das pregas cutâneas, edema intenso) e grau 4 (ulceração, hemorragia e necrose), (PIRES et al., 2008; KEDGE, 2009; MANFEDRINI et al., 2011; SHARP et al., 2013). Apesar dos avanços tecnológicos e da dose ser mais direcionada ao alvo, as radiodermatites não podem ser evitadas, sendo previstas em muitos casos (AMBER et al., 2013). Segundo Becker-Schiebe et al.. (2011), não existe um protocolo de tratamento específico para a radiodermatite. Schneider e colaboradores (2013) realizaram um estudo apontando a falta de comprovação científica para o manejo desta manifestação clínica. É recomendável manter a higiene do local, lavando com sabonete líquido de pH próximo ao da pele e sem fazer fricção (MCQUESTION, 2011; WONG et al., 2013). A aplicação de corticosteróides

tópicos é indicada, mas seu uso deve ser restrito devido ao risco de atrofia cutânea (YOON et al., 2010; SHARP et al., 2013).

A hidratação da pele deve ser restaurada para o melhor funcionamento dos seus mecanismos de proteção e cicatrização, assim o uso de umectantes é recomendado como adjuvante ao tratamento da radiodermatite e deve ter início concomitante à exposição ao agente agressor (ANDRADE et al., 2012; DI FRANCO et al., 2013).

OBJETIVOS

Para este trabalho, foi desenvolvida uma formulação em forma de emulsão contendo glicerina, niacinamida e óleo de girassol, para auxiliar na manutenção da função barreira da epiderme, melhorando a resistência ao tratamento radioterápico, amenizando as lesões de grau I, prevenindo a evolução para o grau II.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados em camundongos, com a aprovação do Comitê de Ética de Animais da Uibra (CEUA), protocolo Nº 2014 3P. Os animais foram expostos ao agente flogístico óleo de cróton, para induzir edema na orelha. Após, os animais foram divididos em três grupos de tratamento, o grupo tratado com a emulsão desenvolvida, o grupo tratado com a base da emulsão, contendo tensoativo e água purificada, e o grupo controle positivo, tratado com dexametasona. Os tratamentos foram realizados 30 minutos após a indução de edema com óleo de cróton, e foram realizadas medidas de espessura do edema após 4, 8 e 12 horas de tratamento e após 12 horas foram realizadas medidas de peso. Testes complementares de análise histológicas e medida de mieloperoxidase foram realizados.

RESULTADOS

Durante os experimentos, os resultados observados foram semelhantes entre o tratamento com a emulsão desenvolvida e o tratamento com dexametasona. O edema foi efetivamente reduzido nos grupos creme tratamento e dexametasona nos tempos de 4, 8 e 12 horas. Pode-se constatar que o creme

tratamento mostrou atividade antiedematogênica nos três tempos e demonstrou efeito semelhante ao controle positivo (dexametasona). Em contrapartida, podemos observar que o grupo que recebeu o tratamento com creme base não apresentou diferença significativa para o grupo óleo de cróton na 4ª hora, mas ao longo do tempo demonstrou exercer atividade antiedematogênica. Conforme gráfico abaixo:

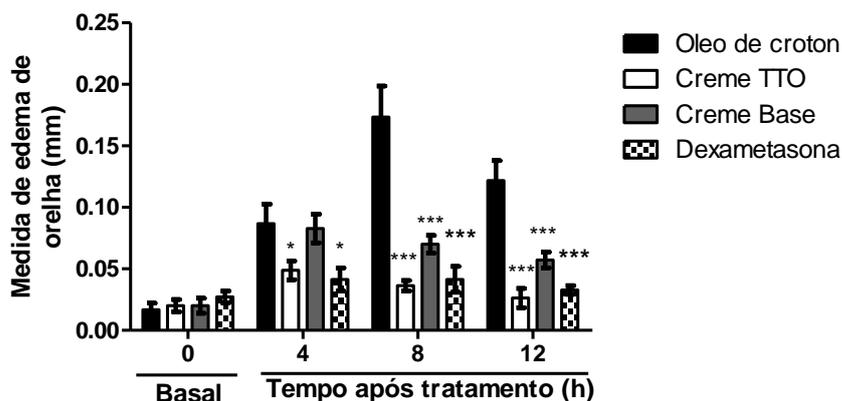


Figura 1 – Efeito das preparações semi sólidas no edema de orelha induzido por aplicação tópica do óleo de cróton na orelha direita dos camundongos. Avaliou-se a inibição do edema de acordo com a espessura da orelha (mm) ao longo do tempo de 12 horas. Cada barra vertical representa a média \pm erro padrão com $n = 7-8$ animais. Os asteriscos indicam a diferença dos grupos em relação ao controle (óleo de cróton), sendo que * $P < 0,05$ e *** $P < 0,001$ de significância (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Bonferroni).

Observou-se também que o grupo creme de tratamento demonstrou $75,32 \pm 12,39\%$ de inibição do edema, o creme base apresentou $34,35 \pm 11,58\%$ de inibição e a dexametasona $81,08 \pm 4,14\%$ de inibição em relação ao peso das orelhas analisados para o grupo óleo de cróton 12 horas após o tratamento. Conforme gráfico abaixo:

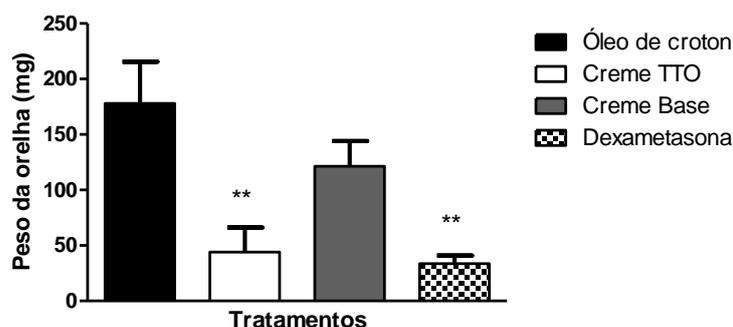


Figura 2: Efeito das preparações semi sólidas no edema de orelha induzido por aplicação tópica do óleo de cróton na orelha direita. Avaliou-se a inibição do edema de acordo com o peso (mg) comparado à orelha contralateral. Os asteriscos representam a diferença dos grupos em relação ao controle (óleo de cróton), sendo que $**P < 0,01$ de significância (ANOVA de uma via, teste de Dunnet's)

A aplicação tópica do óleo de cróton promoveu aumento da atividade da enzima mieloperoxidase, conforme demonstrado na Figura 3. O grupo acetona (veículo do óleo de cróton) apresentou diferença significativa frente ao grupo óleo de cróton ($***P < 0,001$), assim como o grupo dexametasona ($*P < 0,05$), interferindo na migração de leucócitos polimorfonucleares. Os resultados do creme tratamento e creme base foram contraditórios aos demais resultados destes grupos. A técnica deverá ser repetida. Conforme gráfico abaixo:

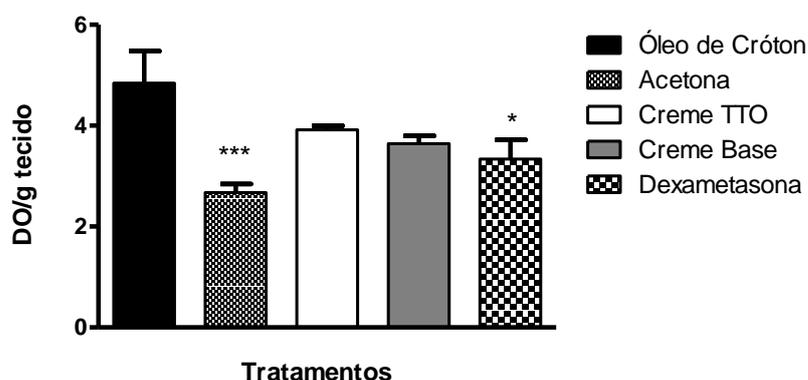


Figura 3: Efeito do creme tratamento, creme base e dexametasona administrados topicamente após a indução do edema de orelha induzido por óleo de cróton. A atividade da MPO foi avaliada após 12 horas da indução do edema. Cada ponto representa a média \pm erro padrão com um $n = 7-8$ animais. Os asteriscos representam a diferença dos grupos em relação ao controle (óleo de cróton), sendo que $*P < 0,05$ e $***P < 0,01$ (ANOVA de uma via, teste de Dunnet's).

Na análise histológica das orelhas dos camundongos, vê-se que ocorreu uma formação bastante intensa de edema, bem como uma pronunciada infiltração de leucócitos polimorfonucleares na derme, quando comparado com o tecido normal, sem edema, após as 12 horas de aplicação do óleo de cróton.

A análise qualitativa também revelou que os parâmetros inflamatórios foram suprimidos pela aplicação tópica do tratamento em estudo, bem como pelo controle positivo, dexametasona.

O grupo creme base, que avalia apenas o veículo e o sistema tensoativo da formulação, apresentou uma maior infiltração leucocitária, quando comparado com o grupo tratamento e controle positivo.

CONCLUSÃO

A emulsão pode ser de grande interesse no manejo da radiodermatite de grau I. As substâncias escolhidas para compor a formulação possuem ação antiinflamatória tópica e inibidoras da pigmentação, melhorando a capacidade de regeneração tecidual e hidratação cutânea. Novos estudos serão realizados posteriormente.

REFERÊNCIAS

AMBER, K. T.; SHIMAN, M. I.; BADIAVAS, E. V.; The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. **Integrative Cancer Therapies**, v. 13 (1), p. 38-45, 2013.

ANDRADE, M.; CLAPIS, M. J.; NASCIMENTO, T. G.; GOZZO, T. O.; ALMEIDA, A. M. Prevenção de reações de pele devido à teleterapia em mulheres com câncer de mama: revisão integrativa. **Revista Latino americana Enfermagem**, v. 20, p. 604-11, 2012.

BECKER-SCHIEBE, M.; MENGES, U.; SCHAEFER, M.; BULITTA, M.; HOFFMANN, W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 8, p. 485-91, 2011.

DI FRANCO, R.; SAMMANCO, E.; CALVANESE, M. G.; NATALE, F.; FALIVENE, S.; LECCE, A. D.; GIUGLIANO, F. M.; MURINO, P.; MANZO, R.; COPPABIANCA, S.; MUTTO, P.; RAVO, V. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. **Radiation Oncology**, v. 8, p. 57, 2013.

KEDGE, E. M. A systematic review to investigate the effectiveness and acceptability of interventions for moist desquamation in radiotherapy patients. **Radiography**, v. 15, p. 247-57, 2009.

MANFEDRINI, L. L.; CAMARGOS, M. G.; MALDI, C. L. R.; LUIZE, P. B. Tratamento da radiodermatite aguda em paciente oncológica: relato de caso. **XV Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e XI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba**, p. 1-4, 2011.

MCQUESTION, M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, p. 1-17, 2011.

NOUAILHETAS, Y. **Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)**. Radiações Ionizantes e a Vida. Apostila Educativa. Disponível em: <

http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/rad_ion.pdf >. Acesso em: 20 de abril de 2014, às 14:06.

PIRES, A. M. T.; SEGRETO, R. A.; SEGRETO, H. R. C. Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. **Revista Latino americana Enfermagem**, v. 16, n. 5, p. 844-9, 2008.

SHARP, L.; FINNILA, K.; JOHANSSON, H.; ABRAHOMSSON, M.; HATSCHEK, T.; BERGENMAR, M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions – results from a randomised blinded trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 17, p. 429-35, 2013.

WONG, R. K. S.; BENSADOUN, R.; BOERS-DOETS, C. B.; BRYCE, J.; CHAN, A.; EPSTEIN, J. B.; EABY-SANDY, B.; LACOUTURE, M. E. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC skin Toxicity Study Group. **Supporte Care Cancer**, v. 21, p. 2933-48, 2013.

YOON, T.; LEE, Y. D.; LEE, Y. A.; GHOI, G.; CHOO, B. K.; KIM, H. K. Anti-inflammatory effects of *Glehnia littoralis* extract in acute and chronic cutaneous inflammation. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 32, n. 4, p. 663-70, 2010.