



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

Iasmine B. de Oliveira¹
Leandro M. de Freitas²
Alessandra H. de Souza³

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. Assim sendo, foi desenvolvida uma 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, induzindo inflamação crônica pela aplicação diária de óleo de cróton, dividindo os animais em grupos para receber tratamento, um com a emulsão desenvolvida, um com a base da emulsão, um controle positivo, tratado com dexametasona, e um grupo controle negativo que não recebeu tratamento. Além de o edema ser avaliado diariamente, análises histológicas e medida de mieloperoxidase também foram realizadas. 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.

Palavras-chave: edema; lesão; glicerina; niacinamida; óleo de girassol.

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

¹ Aluna do curso de graduação de Farmácia da Universidade Luterana do Brasil - Bolsista PIBIC/CNPq – iasmine.oliveira@yahoo.com.br;

² Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada da Universidade Luterana do Brasil;

³ Professora do Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada da Universidade Luterana do Brasil - alessandrahubnersouza@gmail.com;



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. 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).

Desta forma, a necessidade de desenvolver um produto eficiente, compatível ao mercado e baseado em evidências científica foi levada em consideração. O grupo de pesquisa voltou seu interesse ao desenvolvimento e otimização de uma emulsão com propriedades hidratante e anti-inflamatória, contendo óleo de girassol, glicerina e niacinamida, voltada ao manejo do primeiro grau da radiodermatite, reduzindo as chances desta evoluir para o grau 2 e objetivando o controle do quadro inflamatório característico. Assim sendo, o estudo analisou o efeito anti-inflamatório da emulsão na reversão de processos inflamatórios cutâneos crônicos, através do modelo de edema de orelha mediado pela aplicação múltipla do óleo de cróton em camundongos.

METODOLOGIA

O estudo experimental foi realizado em camundongos Swiss machos (25-35g) com a aprovação do Comitê de Ética de Animais da Ulbra (CEUA), protocolo N° 2014 3P. Os animais foram expostos ao agente flogístico óleo de cróton em dias alternados, durante nove dias, para induzir processo inflamatório crônico, sendo separados nos seguintes grupos: óleo de cróton, para avaliação da inflamação sem tratamento posterior; grupo creme base, sendo usado o veículo da formulação; grupo creme de tratamento, sendo aplicada a formulação desenvolvida; e grupo controle positivo, usando dexametasona, glicocorticoide utilizado no tratamento de doenças de pele. Após o quinto dia do experimento, fora aplicado o tratamento dos grupos, exceto no grupo óleo de cróton, por via tópica 2 vezes ao dia, por 4 dias, sendo o edema avaliado diariamente. Testes complementares de análise histológicas e medida de mieloperoxidase foram realizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante os experimentos, o tratamento crônico tanto com a emulsão desenvolvida quanto com a dexametasona foram capazes de promover a reversão do edema de forma significativa, apresentando no nono dia de tratamento considerável redução do processo inflamatório crônico induzido por óleo de cróton, conforme Figura 1.

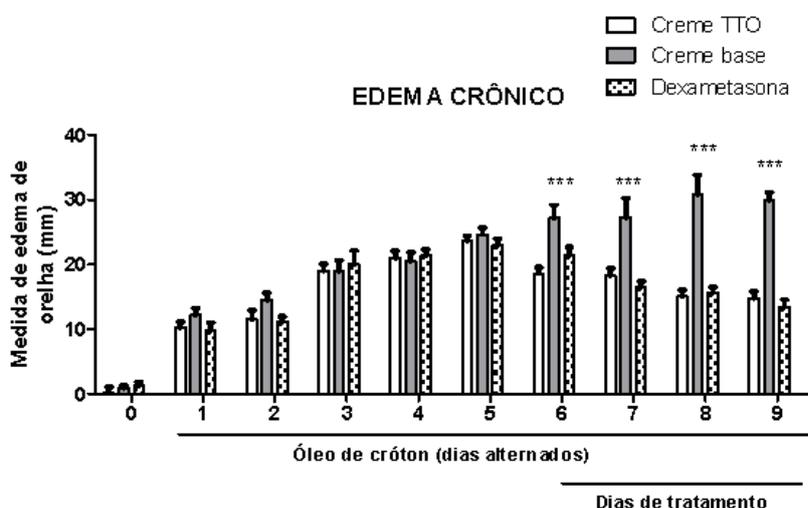


Figura 1: Avaliou-se a inibição do edema de acordo com a espessura da orelha (mm) ao longo do tempo durante 9 dias. Cada barra vertical representa a média \pm erro padrão com $n = 10 - 11$ animais. Os asteriscos indicam a diferença dos grupos em relação ao controle (óleo de cróton), sendo que $*P < 0,05$ e $***P < 0,001$ de significância (ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Bonferroni).

A emulsão base (somente base sem ativo) não foi capaz de inibir o aumento do edema produzido pelo óleo de cróton (>60%). A dexametasona (controle positivo) promoveu uma inibição significativa da atividade do aumento do edema (>45,26%), acompanhada do creme para tratamento (>49,30%). Na figura 2, podemos perceber a inibição do edema, através da diferença do peso das orelhas.

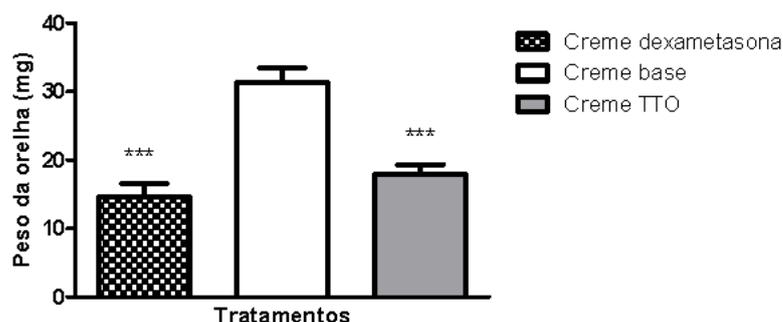


Figura 2: Efeito das preparações semi-sólidas no edema de orelha induzido por aplicação tópica do óleo de cróton na orelha direita. Avaliou-se a inibição do edema de acordo com o peso (mg) comparado à orelha contralateral. Os asteriscos representam a diferença dos grupos em relação ao creme base ($n = 8-12$), sendo que $***P < 0,001$ de significância (ANOVA de uma via, teste de Dunnet's).

A aplicação tópica do óleo de cróton promoveu aumento da atividade da enzima mieloperoxidase no grupo controle negativo (creme base), quando comparado aos grupos controle positivo (dexametasona), veículo e o creme de tratamento. Nas orelhas tratadas com o creme desenvolvido neste trabalho e dexametasona a atividade da enzima mieloperoxidase foi reduzida, em comparação ao grupo controle, conforme figura 3.

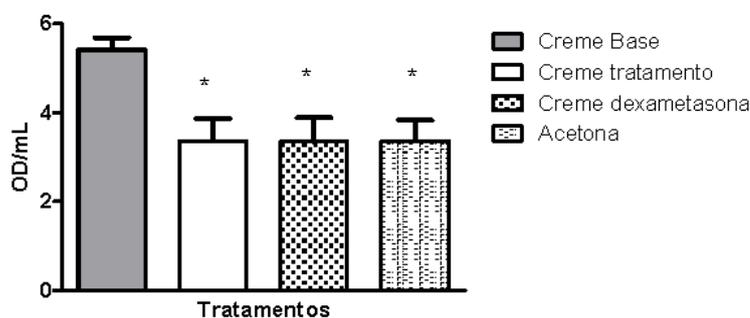


Figura 3. Cada ponto representa a média \pm erro padrão com $n = 10 - 11$ animais. Os asteriscos representam a diferença dos grupos em relação ao creme base, sendo que $*P < 0,05$ (ANOVA de uma via, teste de Dunnet's).

As análises histológicas das orelhas dos camundongos demonstraram 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 os nove dias de aplicação tópica de óleo de cróton. A inflamação foi suprimida 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.

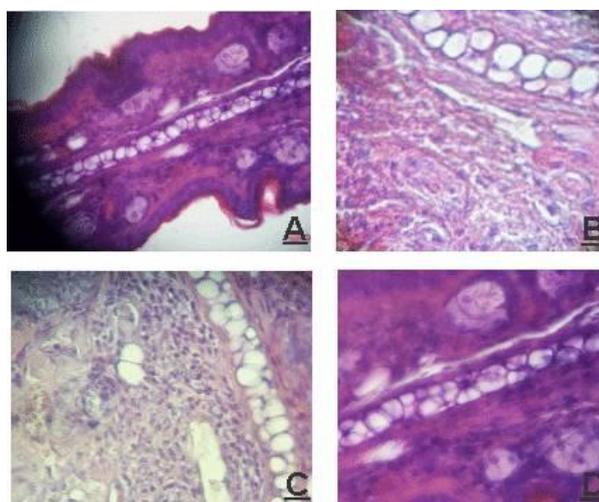


Figura 4: Análise histológica de cortes transversais de orelhas de camundongos. Biópsias coradas com hematoxilina-eosina (aumento 400x), 9 dias após a aplicação tópica do óleo de cróton conforme o modelo de inflação crônica. (A) creme base. (B) grupo tratamento, redução do infiltrado (C) controle positivo, dexametasona, apresentou significativa melhora do edema. (D) foto de imersão do creme base, presença de neutrófilos polimorfonucleares e edemaciamento.

CONCLUSÃO

As substâncias escolhidas para compor a formulação possuem ação antiinflamatória tópica, melhorando a capacidade de regeneração tecidual e hidratação cutânea, mostrando-se eficaz na reversão de vários parâmetros inflamatórios importantes presentes na inflamação



crônica. Desta forma, a emulsão desenvolvida possui propriedades que podem amenizar o desconforto causado pelas radiodermatite.

REFERÊNCIAS

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

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.

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.

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.

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.