

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA**

Gabriela Baierle

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DE UM
BIOPRODUTO CONTENDO ÓLEO DE ABACATE PARA O TRATAMENTO DE
RADIO Dermatite EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Santa Cruz do Sul
2021

Gabriela Baierle

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DE UM
BIOPRODUTO CONTENDO ÓLEO DE ABACATE PARA O TRATAMENTO DE
RADIODERMATITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado à
disciplina de Trabalho de Curso em Farmácia II da
Universidade de Santa Cruz do Sul.

Orientadora: Dra. Chana de Medeiros da Silva

Santa Cruz do Sul
2021

RESUMO

A radiodermatite é o evento adverso mais comum da radiação ionizante aplicada nos tratamentos de radioterapia de câncer de mama, ocorrendo em 90% a 95% dos pacientes oncológicos, dos quais estima-se que 10% a 25% desenvolvem reações cutâneas graves, desempenhando impacto significativo na sua qualidade de vida funcional. Nestas circunstâncias, o óleo de abacate destaca-se como um recurso terapêutico alternativo na prevenção e tratamento das lesões cutâneas induzidas por radiação devido a sua elevada composição de ácidos graxos e outros compostos lipofílicos bioativos responsáveis pelas propriedades regenerativas da epiderme. Em vista disso, este trabalho tem por objetivo desenvolver um bioproduto contendo óleo de abacate para o tratamento de dermatite decorrente de radioterapia em pacientes com câncer de mama, avaliando sua estabilidade, segurança e eficácia. Desenvolveu-se uma formulação do tipo emulsão óleo em água (O/A) com 10% de óleo de abacate após sua caracterização fitoquímica. A formulação foi submetida a testes de estabilidade preliminar e acelerada e a análises *ex vivo* de permeação e retenção cutânea, *in vitro* para avaliação da fotoproteção UVA, potencial de citotoxicidade cutânea e irritação ocular, e capacidade de regeneração epitelial e cicatrizante *in vivo*. O óleo de abacate apresentou elevadas concentrações de ácidos graxos monoinsaturados (61%), sendo o oleico (C18:1), linoléico (C18:2) e palmítico (C16:0) as substâncias predominantes. O bioproduto apresentou perfil de estabilidade preliminar e acelerada sem alteração das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas. Além disso, apresentou capacidade fotoprotetora de 71,25% frente à radiação UVA e inexistente potencial de citotoxicidade e irritação ocular *in vitro*, pois não promoveu reações de hemólise eritrocitária. Ainda apresentou capacidade de regeneração epitelial de 38,6% e potencial cicatrizante de 87% *in vivo* utilizando peixe-zebra. Assim, esses dados corroboram para a utilização eficaz e segura do bioproduto contendo óleo de abacate no tratamento de lesões cutâneas induzidas por radiação.

Palavras-chave: Neoplasia de mama; Radiodermatite; Bioproduto; Óleo de abacate;

ABSTRACT

Radiodermatitis is the most common adverse event of ionizing radiation applied in radiotherapy treatments for breast cancer, occurring in 90% to 95% of cancer patients, of which it is estimated that 10% to 25% develop severe skin reactions, affecting impact significant in their functional quality of life. In these circumstances, avocado oil stands out as an alternative therapeutic resource in the prevention and treatment of radiation-induced skin lesions due to its high composition of fatty acids and other bioactive lipophilic compounds responsible for the regenerative properties of the epidermis. In view of this, this work aims to develop and evaluate the stability, safety and efficacy of a bioproduct containing avocado oil for the treatment of dermatitis resulting from radiotherapy in patients with breast cancer. A natural oil-in-water (O/W) emulsion with 10% avocado oil was developed after its phytochemical characterization. The information was submitted to preliminary and accelerated stability tests and to ex vivo analysis of skin permeation and retention, in vitro to assess UVA photoprotection, potential for skin cytotoxicity and ocular irritation, and in vivo epithelial regeneration and healing capacity. Avocado oil elevated high in monounsaturated fatty acids (61%), with oleic (C18: 1), linoleic (C18: 2) and palmitic (C16: 0) as predominant substances. The bioproduct has a preliminary and accelerated stability profile without altering its organoleptic, physical-chemical and microbiological characteristics. In addition, we have a photoprotective capacity of 71.25% against UVA radiation and no potential for cytotoxicity and ocular irritation in vitro, as it did not promote erythrocyte hemolysis reactions. It also presents an epithelial regeneration capacity of 38.6% and a healing potential of 87% in vivo using zebrafish. Thus, these data corroborate the effective and safe use of the bioproduct containing avocado oil in the treatment of skin areas induced by radiation.

Keywords: Breast neoplasm; Radiodermatitis; Bioproduct; Avocado oil;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVOS.....	8
2.1	Objetivo geral.....	8
2.2	Objetivos específicos.....	8
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	9
3.1	Câncer de mama.....	9
3.2	Epidemiologia.....	10
3.3	Prevenção e diagnóstico.....	10
3.4	Tratamento radioterápico.....	11
3.5	Radiodermatite.....	12
3.6	Opções terapêuticas.....	14
3.7	Cosméticos Naturais.....	15
3.8	Óleo de abacate.....	16
3.9	Estudos de segurança.....	17
4	ARTIGO CIENTÍFICO.....	19
	REFERÊNCIAS.....	44
	ANEXOS.....	48
	ANEXO A - Diretrizes do autor para submissão de manuscritos.....	48

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre as mulheres representando 24,2% do total de casos, constituindo a quinta causa de morte por câncer com 626.679 óbitos no mundo, representando uma taxa de incidência de 43,74 casos a cada 100 mil mulheres no Brasil (BRAY et al., 2018; FERLAY et al., 2018; INCA, 2019). É uma neoplasia maligna caracterizada por alterações genéticas em células das estruturas mamárias e variadas manifestações clínicas, morfológicas e moleculares (INCA, 2020a; SUN et al., 2017; WAKS; WINER, 2019). Dentre as modalidades terapêuticas, a radioterapia é uma opção segura e eficaz, frequentemente empregada de forma adjuvante ou neoadjuvante em vários contextos clínicos, no entanto, uma das principais limitações desse tratamento são as reações adversas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020; OWADALLY; STAFFURTH, 2015).

Dentre elas, a dermatite por radiação é o evento mais comum da radiação ionizante aplicada nos tratamentos de radioterapia de câncer de mama, ocorrendo em 90% a 95% dos pacientes oncológicos, dos quais estima-se que 10% a 25% desenvolvem reações cutâneas graves (SABATER et al., 2019; SINGH et al., 2016; WOLF et al., 2020). As disfunções são classificadas em agudas e crônicas e caracterizadas por lesões que apresentam eritema leve, descamação, edema e prurido até úlceras, hemorragia, necrose e atrofia dérmica. Estão associadas a fatores intrínsecos e extrínsecos e desempenham impacto significativo em relação à qualidade de vida funcional dos pacientes oncológicos e protocolos terapêuticos (KARBASFOROOSHAN et al., 2018; HEGEDUS et al., 2017).

A fim de amenizar essas reações adversas, ressalta-se a importância de intervenções mais efetivas, como a adoção de terapias adjuvantes a partir da utilização de produtos de uso tópicos, visto que não existem protocolos e diretrizes clínicas para o tratamento e prevenção das reações e lesões cutâneas induzidas por radiação (FUZISSAKI et al., 2019; KARBASFOROOSHAN et al., 2018; ROCHA et al., 2018). Nesse sentido, a utilização de agentes compostos por fitoquímicos naturais se destaca como alternativa aos tratamentos convencionais devido às vantagens relacionadas à diminuição dos efeitos colaterais e toxicidade da terapia, além de superior aceitabilidade e tolerância cutânea dos pacientes oncológicos (POLJŠAK; KREFT; GLAVAČ, 2019; STEFANELLI et al., 2014).

O óleo de abacate é amplamente utilizado pela indústria farmacêutica e cosmética com finalidade clínica e dermatológica, configurando um recurso terapêutico alternativo em vista das suas propriedades hidratante, calmante, cicatrizante, anti-inflamatória e antioxidante, devido a sua elevada composição de ácidos graxos e outros compostos lipofílicos bioativos

(KRUMREICH et al., 2018; ALVES et al., 2019; FERREYRA et al., 2016). Tais constituintes fitoquímicos apresentam reportadas funções de manutenção e regeneração da barreira cutânea epitelial, hidratação da pele ressecada e danificada, bem como indução da síntese de colágeno e diminuição do processo de esfoliação, pois atuam diminuindo a perda de água transepidérmica e agem como precursor anti-inflamatório (LIN; ZHONG; SANTIAGO, 2018; POLJŠAK; KREFT; GLAVAČ, 2019).

No entanto, ainda há uma grande heterogeneidade na prática clínica quanto à abordagem e gerenciamento de cuidados com a pele dos pacientes oncológicos e ausência de evidências científicas que atestem a eficácia e segurança dos produtos utilizados nessas circunstâncias (LEVENTHAL; YOUNG, 2017; WOLF et al., 2020). Em vista disso, o presente trabalho visa desenvolver um bioproduto contendo óleo de abacate para o tratamento de dermatite decorrente de radioterapia em pacientes com câncer de mama, avaliando sua estabilidade, segurança e eficácia com intuito de ofertar uma alternativa mais segura e eficiente como intervenção terapêutica adjuvante, visando promover à melhoria das propriedades cutâneas e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos acometidos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.; SARMENTO, B.; RODRIGUES, F. Insights on *in vitro* models for safety and toxicity assessment of cosmetic ingredients. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 519, n. 1, p. 178-185, 2017. (A2)

ALVES, A. Q. et al. The Fatty Acid Composition of Vegetable Oils and Their Potential Use in Wound Care. *Advances in Skin & Wound Care*, v. 32, n. 8, p. 01-08, 2019. (A1)

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Radiation for Breast Cancer*. 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org>>. Acesso em: 08 out 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos*. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2012.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. (A1)

CHIARI, B. G. et al. Estudo da segurança de cosméticos: presente e futuro. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 3, p. 323-330, 2012. (B2)

CHORILLI, M. et al. Toxicologia dos Cosméticos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 1, p. 144-154, 2017. (B2)

COLDITZ, G. A.; BOHLKE, K. Priorities for the Primary Prevention of Breast Cancer. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 64, n. 3, p. 186-194, 2014. (A1)

DENG, X. et al. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 4, p. 641-650, 2017. (B1)

EMERALD, M. et al. Perspective of natural products in skincare. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 4, n. 3, p. 339-341, 2016. (B1)

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019. (A1)

FERREYRA, R. et al. Identification of pre-harvest factors that fatty acid profiles of avocado fruit (*Persea americana* mil) cv. 'Hass' at harvest. *South African Journal of Botany*, v. 104, p. 15-20, 2016. (B1)

FLOR, J.; MAZIN, M. R.; FERREIRA, L. A. Cosméticos Naturais, Orgânicos e Veganos. *Cosmetics & Toiletries*, v. 31, 2019. (C)

FLORES, M. et al. Avocado Oil: Characteristics, Properties, and Applications. *Molecules*, v. 24, n. 11, p. 01-21, 2019. (A2)

- FONSECA-SANTOS, B.; CORRÊA, M. A.; CHORILLI, M. Sustainability, natural and organic cosmetics: consumer, products, efficacy, toxicological and regulatory considerations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 51, n. 1, p. 17-26, 2015. (B1)
- FRANCA, C. C. V.; UENO, H. M. Cosméticos verdes: perspectivas e desafios no contexto da química verde. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, v. 53, p. 133-150, 2020. (B1)
- FUZZISSAKI, M. A. et al. The Impact of Radiodermatitis on Breast Cancer Patients' Quality of Life During Radiotherapy: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 58, n. 1, p. 92-99, 2019. (B1)
- GU, K. J.; LI, G. An Overview of Cancer Prevention: Chemoprevention and Immunoprevention. *Journal of Cancer Prevention*, v. 25, n. 3, p. 127-135, 2020. (B1)
- GUIDONI, M. et al. Fatty acid composition of vegetable oil blend and *in vitro* effects of pharmacotherapeutical skin care Applications. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 52, n. 2, p. 82-90, 2019. (B2)
- HEGEDUS, F.; MATHEW, L. M.; SCHWARTZ, R. A. Radiation dermatitis: an overview. *International Journal of Dermatology*, v. 56, n. 9, p. 909-914, 2017. (B1)
- IACOVELLI, N. A. et al. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. *Drugs in Context*, v. 9, p. 01-13, 2020. (B2)
- INCA. Instituto Nacional do Câncer. *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2020a.
- INCA. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- INCA. Instituto Nacional do Câncer. *Câncer de mama - Versão para Profissionais de Saúde*. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 22 set 2020.
- ISO 10993-5. *Biological evaluation of medical devices*. Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity; international organization for standardization. Geneva: Switzerland, 2009.
- JAFARI, S. H. et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 7, p. 5200-5213, 2018. (A1)
- KARBASFOROOSHAN, H. et al. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, v. 33, n. 2, p. 379-386, 2019. (B1)
- KOLAK, A. et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. v. 24, n. 4, p. 549-553, 2017. (B1)
- KRUMREICH, F. D. et al. Bioactive compounds and quality parameters of avocado oil obtained by different processes. *Food Chemistry*, v. 257, p. 376-381, 2018. (A1)

LEVENTHAL, J.; YOUNG, M. R. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology*, v. 31, n. 12, p. 885-887, 2017. (B1)

LIN, T. K.; ZHONG, L.; SANTIAGO, J. L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 1, p. 70-91, 2018. (A2)

LÓPEZ-GARCÍA, J. et al. HaCaT keratinocytes response on antimicrobial atelocollagen substrates: extent of cytotoxicity, cell viability and proliferation. *Journal of Functional Biomaterials*, v. 5, n. 2, p. 43-57, 2014. (IF 3.27)

LUEPKE, N.P. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food and Chemical Toxicology*, v. 23, n. 2, p. 287-291, 1985. (A2)

METCALFE, L. D.; PELKA, J. R.; SCHMITZ A. A. Rapid preparation of fatty acid esters from lipids for gas chromatographic analysis. *Analytical Chemistry*, v. 38, n. 3, p. 514-515, 1966. (A1)

MONDAL, D.; SHARMA, D. N. External beam radiation techniques for breast cancer in the new millennium: New challenging perspectives. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, v. 28, n. 4, p. 211-218, 2016. (B2)

MOREIRA, A. L. R. et al. Extraction of avocado oil and stability study in a moisturizing formulation. *Journal of Health Science*, v. 1, n. 1, p. 01-04, 2017. (B2)

OU, B.; HAMPSCH-WOODILL, M.; PRIOR, R. L. Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.49, p.4619-4626, 2001. (A1)

OWADALLY, W.; STAFFURTH, J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery*, v. 33, n. 3, p. 127-130, 2015. (A2)

POLJŠAK, N.; KREFT, S.; GLAVAČ, N. K. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. *Phytotherapy Research*, v. 34, n. 2, p. 254-269, 2020. (B1)

REICHLING, J. et al. *In vitro* studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 64, n. 2, p. 222-228, 2006. (A2)

ROCHA, D. M. et al. Evidências científicas sobre os fatores associados à qualidade de vida de pacientes com radiodermatite. *Revista Gaúcha Enfermagem*, v. 39, p. 01-08, 2018. (B1)

SABATER, S. et al. Patients' view of the differences in topical creams for radiation dermatitis prevention. A pilot study of cosmetic Properties. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, v. 24, n. 4, p. 347-354, 2019. (B2)

SEITÉ, S.; BENSADOUN, R.; MAZER, J. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, v. 9, p. 551-557, 2017. (B1)

SINGH, M. et al. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 17, n. 3, p. 277-292, 2016. (A2)

STEFANELLI, A. et al. Topical use of phytotherapeutic cream (Capilen® cream) to prevent radiodermatitis in breast cancer: a prospective historically controlled clinical study. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, v. 149, n. 1, p. 107-113, 2014. (B2)

SUN, Y. et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, v. 13, n. 11, p. 1387-1397, 2017. (A2)

TAN, C. X.; GHAZALI, A. M. Avocado (*Persea americana* Mill.) Oil. In: _____
RAMADAN, M. F. *Fruit Oils: Chemistry and Functionality*. Springer, 2019, p. 353-375.

TAN, C. X.; TAN, S. S.; TAN, S. T. Influence of Geographical Origins on the Physicochemical Properties of Hass Avocado Oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, v. 94, p. 1431-1437, 2017. (B1)

ULFF, E. et al. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. *Radiotherapy and Oncology*, v. 122, n. 1, p. 50-53, 2017. (A1)

UYSAL, B. et al. Comparative Evaluation of Topical Corticosteroid and Moisturizer in the Prevention of Radiodermatitis in Breast Cancer Radiotherapy. *Indian Journal of Dermatology*, v. 65, n. 4, p. 279-283, 2020. (B2)

VAUGHN, A. R. et al. Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 19, n. 1, p. 103-117, 2018. (A2)

VRINGER, T.; RONDE, H. A. Preparation and structure of a water-in-oil cream containing lipid nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 84, n. 4, p. 466-472, 1995. (B1)

WAKS, D. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment. *Journal of the American Medical Association*, v. 321, n. 3, p. 288-300, 2019. (A1)

WANG, M. et al. Characterization, Quantification and Quality Assessment of Avocado (*Persea americana* Mill.) Oils. *Molecules*, v. 25, n. 6, p. 1453-1470, 2020. (A2)

WEY, J. et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Management and Research*, v. 11, p. 167-177, 2019. (A2)

WINTERS, S. et al. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 151, p. 01-32, 2017. (B1)

WOLF, J. R. et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 7, p. 3303-3311, 2020. (A2)