

APLICAÇÃO TÓPICA DE HIDROGEL COM GSNO EM LESÕES DE PSORÍASE

Autores:

Yumi Beatriz Ferreira Kaihara*, Gabriela Freitas Pereira de Souza**,
Renata Ferreira Magalhães*, Marcelo Ganzarolli de Oliveira**.

*Disciplina de Dermatologia; Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas.

UNICAMP

Introdução:

A psoríase é uma doença autoimune, que acomete cerca de 1 a 3% da população mundial. Trata-se de uma desordem inflamatória crônica de pele, com períodos de atividade e remissão. Caracteriza-se por lesões eritemato-descamantes em placas ou disseminadas pelo corpo. Pode estar associada a um quadro sistêmico, com acometimento de articulações e alterações metabólicas. Acredita-se que tenha componentes genéticos e emocionais envolvidos na predisposição à doença, com grande impacto na qualidade de vida desses pacientes crônicos.



Figura 1: Psoríase - placas bem delimitadas, eritemato-descamativas, com infiltração, e escamas prateadas, localizadas preferencialmente nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos.

A principal hipótese para a doença envolve genes que conferem suscetibilidade alterando a diferenciação de queratinócitos, a resposta imune celular ou ainda a rota molecular que controla o balanço da hiperplasia celular epitelial e a ativação imune na pele. As lesões são altamente inflamadas em placas eritemato-descamativas, bem demarcadas.

A expansão das placas pode ser facilitada através de um elevado nível de óxido nítrico (NO) produzido através de fibroblatos, entretanto pode haver exaustão das células e consequente redução dos níveis de NO, apesar da expressão aumentada de óxido nítrico sintetase (iNOs).

As placas têm uma intensa infiltração mononuclear epidérmica de células T, as quais secretam muitas citocinas que desencadeiam uma intensa reação inflamatória e que cronicamente estimulam a produção de iNOs.

A produção de NO pelos queratinócitos tem um papel importante na regulação do sistema imune, causando uma condição pro-inflamatória, sendo que existe um elevado estresse oxidativo além de deficiência do sistema imune. Na psoríase, provavelmente o estresse oxidativo ocorre devido à existência de uma elevada produção de NO e de superóxido (O₂), o que leva à formação de peroxinitrito. Além disso, quando a concentração local de NO supera a de O₂, o efeito que prevalece é um efeito anti-oxidante, que pode também ser benéfico, reduzindo o processo inflamatório. A presença de NO endógeno no meio celular da pele, independe do processo de inflamação da psoríase, sendo esta espécie química também encontrada no meio celular de pessoas saudáveis onde atua como um importante regulador em todas as fases do processo de reparação da pele.

Entretanto, os efeitos da administração exógena de NO como fator terapêutico, ainda não estão completamente elucidados.

Estudos prévios mostraram sucesso no uso de S-nitrosoglutationa (GSNO) nas concentrações de 200 e 400 mol/L em veículo hidrogel formado por co-polímero em tribloco de PEO-PPO-PE (Lutrol F 127, BASF), em cicatrização de feridas crônicas com aceleração na contração das lesões, re-epitelização e reorganização do tecido de granulação em modelo animal.

Com base nessa modulação provocada pelo NO, aventou-se a possibilidade de realização de um estudo capaz de explorar esta ação na derme superficial promovendo modulação por nas placas de psoríase, controlando o processo inflamatório.

Objetivo:

Avaliação da eficácia e segurança do doador de NO S-nitrosoglutationa incorporada em hidrogéis de PEO-PPO-PEO para o tratamento de lesões cutâneas de pacientes com psoríase.

Material e Método:

Tipo: estudo de Fase I, prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, realizado no atendimento do Ambulatório de Dermatologia da FCM-UNICAMP.

1. Seleção de randomizada de dez pacientes adultos, maiores de 18 anos, com lesões simétricas nos joelhos, cotovelos, coxas e/ou glúteos.
2. Esclarecimento e assinatura do termo de consentimento.
3. Biópsia das lesões, quando autorizado pelo paciente, com *punch* 4mm, sob anestesia local.
4. Realização dos exames de sangue de controle, para se averiguar a toxicidade sistêmica do produto: hemograma, coagulograma, enzimas hepáticas e creatinina (função renal). Foram realizados antes e a cada mês do estudo.
5. O material utilizado foi S-nitrosoglutationa (GSNO) nas concentrações de 200 e 400 mol/L em veículo hidrogel formado por co-polímero em tribloco de PEO-PPO-PE (Lutrol F 127, BASF) (15,17). Este foi sintetizado pelo Laboratório de Pesquisa de Doadores de Óxido Nítrico do Instituto de Química da UNICAMP a partir da glutationa (GSH) adquirida da Sigma Chemical Co. Todos os reagentes foram de grau de pureza analítica. O hidrogel Lutrol F 127 foi adquirido da BASF. As formulações dos hidrogéis com e sem GSNO foram preparadas seguindo-se procedimentos padronizados. Os custos foram cobertos com verba de material de consumo disponível no projeto: "Biomateriais Doadores de Óxido Nítrico Para Aplicações Tópicas no Auxílio à Cicatrização" – Coordenador: Marcelo G. de Oliveira – IQ-UNICAMP. Vigência: 20/11/2010 - FAPESP – Proc. 2006/50643-1 Programa de Parceria Para Inovação Tecnológica-PITE.
6. Cada paciente recebeu um frasco, com GSNO ou controle, devidamente etiquetado, mas sem identificação se ativo ou placebo. Orientado o uso nas lesões duas vezes por dia no domicílio.
7. Os pacientes foram avaliados em 30, 60 e 90 dias através do exame clínico, fotográfico e da em medida de sinais de atividade das lesões como graus de eritema, descamação, infiltração das lesões e área de acometimento, pelo do cálculo do índice PASI (*Psoriasis Activity and Severity Index*) e DLQI, um questionário que avalia o quanto a doença interferiu nas atividades diárias dos pacientes durante a última semana.

Resultado:

Tabela 1. Evolução do grupo de pacientes estudado, ao longo de três meses do uso do produto sobre as placas de psoríase. Na última coluna, após aberto o estudo, substância utilizada (veículo hidrogel ou hidrogel mais GSNO).

	PASI 1	DLQ 1	PASI 2	DLQ 2	PASI 3	DLQ 3	Substância utilizada
1	4,9	0	7,2	12	6,8	10	HIDROGEL
2	3,0	2	2,0	1	1,0	0	HIDROGEL+GSNC
3	7,7	6	4,5	4	4,2	2	HIDROGEL+GSNC
4	8,1	5	7,5	5	4,0	0	HIDROGEL
5	6,4	3	7,2	3	3,1	0	HIDROGEL+GSNC
6	1,2	6	1,0	3	1,0	3	HIDROGEL
7	4,2	2	2,2	1	1,2	1	HIDROGEL+GSNC
8	6,6	4	1,5	2	1,0	0	HIDROGEL+GSNC
9	3,5	1	3,5	1	3,0	1	HIDROGEL
10	3,6	0	1,5	1	0,5	0	HIDROGEL

A melhora clínica foi observada objetivamente em todos os cinco casos que usaram a substância ativa, mostrando eficácia do produto sobre as lesões em placas da psoríase.



Figura 2: Paciente 8, com placa espessa no abdome, antes (A) e após (B) três meses de aplicação de hidrogel com GSNO. Observa-se diminuição da espessura da placa, do eritema e da descamação.



Figura 3: Paciente 5, com placa eritemato-descamativa na coxa, antes (A) e após (B) três meses de aplicação de hidrogel com GSNO. Observa-se diminuição da atividade e do tamanho das lesões.

Observou-se que todos os casos apresentaram uma melhora em relação ao PASI inicial, a despeito do uso de ativo ou controle, o que se observa normalmente nos estudos com placebo no tratamento de doenças inflamatórias crônicas sujeitas a modificações por fatores emocionais. O fato de participar de pesquisa, de ter um cuidado diário, atenção médica, etc., pode contribuir positivamente para o controle da doença.

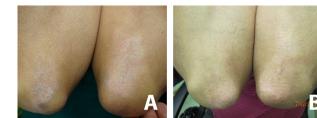


Figura 4: Paciente 6, com lesões eritemato-descamativas nos cotovelos, antes (A) e após (B) três meses de aplicação de veículo hidrogel.

Um paciente, no terceiro mês de tratamento, evoluiu com disseminação da doença, requerendo a troca do tratamento proposto. Com clobetasol creme, as lesões regrediram. Este paciente usava apenas o veículo de controle.

Quatro pacientes referiram prurido e ardor no local em que foi realizada a aplicação da substância ativa, sendo que três delas usavam o ativo com GSNO e uma delas o hidrogel (veículo de controle). Este último caso apresentou acentuação do eritema, descamação com colaretas, prurido nas lesões, outras lesões semelhantes ao redor da área tratada, sugerindo eczematização.

Assim, optou-se por suspender o estudo temporariamente, abrir o duplo-cego, e tentar um novo produto em veículo diferente, além de ativos em diversas concentrações para testar a tolerância do paciente e a eficácia do produtos nas menores doses possíveis, uma vez que esta substância se mostrou útil no controle da doença.

As análises estatísticas foram à base de Teste exato de Fisher e não se encontrou significância estatística na redução do índice PASI, considerando $p < 0,05$, entre os grupos de pacientes com substância ativa e com controle de hidrogel. Entretanto, clinicamente foi observada melhora neste grupo de pacientes e o tamanho amostral foi pequeno neste projeto piloto. Com relação à análise histológica apenas quatro pacientes aceitaram realizar biópsia das lesões. Apenas dois aceitaram realizar estudo histológico de controle após tratamento.

O exame histológico inicial mostrou, em todos os casos, dermatite psoriasiforme leve a moderada, com telangiectasias na derme alta, espessamento irregular da epiderme leve a moderada, o que é coerente com o diagnóstico clínico de psoríase.

Os estudos histológicos de controle foram de dois pacientes que usaram o hidrogel com GSNO e as áreas biopsiadas foram na mesma lesão, que havia apresentado sinais de regressão das escamas e do eritema após o tratamento. Observou-se redução da hiperplasia do epitélio, diminuição do calibre dos vasos da derme alta, embora acusasse ainda a presença de infiltrado inflamatório linfocitário.

Conclusão:

O estudo foi piloto de um ensaio clínico. A ausência de alterações laboratoriais nos 90 dias de acompanhamento desse pacientes foi um ponto importante para a certificação da segurança quanto ao produto e sua concentração.

Deve-se considerar que, apesar das limitações do pequeno tamanho amostral, impossibilitando uma análise estatística segura, observou-se melhora clínica e subjetiva das lesões psoriásicas.

No acompanhamento clínico dos pacientes, houve um caso de eczematização. A abertura precoce do estudo, mostrou que a paciente que apresentou disseminação das lesões e eczema usava apenas placebo. Este fato sugeriu o desenvolvimento de um produto tópico em veículo diferente que mantivesse as propriedades de liberação gradual do princípio ativo (GSNO).

Vários pacientes negaram-se a realizar a biópsia, principalmente após melhora do quadro, o que demonstra a dificuldade na utilização desta em estudos posteriores devido a resistência da maioria dos pacientes quanto a autorização do procedimento. Estes resultados encorajam a realização de uma segunda fase com outro veículo e outras concentrações do princípio ativo.