

Utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma: uma revisão integrativa

Use of liposomes in the diagnosis and treatment of non-melanoma skin cancer: an integrative review

Uso de lipossomas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel no melanoma: una revisión integrativa

Recebido: 14/07/2022 | Revisado: 26/07/2022 | Aceito: 28/07/2022 | Publicado: 06/08/2022

Ana Victória da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8246-3612>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: victoriams18@hotmail.com

Andressa Amorim dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7676-3720>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: amorimandressa13@outlook.com

Clailson da Silva Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2858-5536>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: clailson@ufpi.edu.br

Talissa Brenda de Castro Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7694-1067>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: talissa.brenda@gmail.com

Maritânia dos Santos Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-4651>
Home Comfort serviços médicos Ltda, Brasil
E-mail: maritanianogueira@gmail.com

Hercilia Maria Lins Rolim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-6858>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: hercilia.rolim@gmail.com

Resumo

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é o tipo de câncer com maior incidência e tem sido classificado em: carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). O objetivo do presente estudo foi avaliar, por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, a utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento de CPNM. A estratégia de busca dos artigos científicos foi realizada através de uma investigação nas bases de dados *Scopus*, *Pubmed* e *Web Of Science*, acessando através do Portal Periódicos Capes, utilizando os descritores em inglês “Liposomes” AND “non-melanoma” AND “skin” AND “cancer” AND “(treatment OR diagnosis)”. Para auxiliar o processo de análise dos artigos, utilizou-se a plataforma Rayyan. Após análise, 7 publicações foram selecionadas para compor essa revisão, identificando: títulos, autores, objetivos, principais resultados, conclusões e temas abordados nos estudos. Observou-se que a maioria dos eixos temáticos abordaram a utilização de sistemas lipossomais para a potencialização de drogas com capacidade antitumoral. Os demais artigos discorriam sobre a utilização na detecção e diagnóstico das lesões associadas ao Câncer de Pele Não Melanoma e, também, a aplicação de nanocarreadores em terapias anticâncer, sobretudo na terapia fotodinâmica. Baseado nisso, concluiu-se que os lipossomas possuem uma aplicação versátil no CPNM, indo do tratamento ao diagnóstico, no entanto, as pesquisas acerca da aplicação voltada para esse tema, são escassas e recentes. Dessa forma, esta revisão é de extrema relevância para que se possa direcionar a elaboração de novos estudos que visem aprimorar técnicas já mencionadas e desenvolver novas pesquisas acerca do tema.

Palavras-chave: Carcinoma basocelular; Carcinoma de células escamosas; Nanotecnologia.

Abstract

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the type of cancer with the highest incidence and has been classified into: basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). The aim of the present study was to evaluate, through an integrative literature review, the use of liposomes in the diagnosis and treatment of NMSC. The search strategy for scientific articles was carried out through an investigation in the *Scopus*, *Pubmed* and *Web Of Science* databases, accessing through the Capes Periodicals Portal, using the English descriptors "Liposomes" AND "non-melanoma" AND

"skin" AND "cancer" AND "(treatment OR diagnosis)". To assist the process of analyzing the articles, the Rayyan platform was used. After analysis, 7 publications were selected to compose this review, identifying: titles, authors, objectives, main results, conclusions and topics addressed in the studies. It was observed that most of the thematic axes addressed the use of liposomal systems for the potentiation of drugs with antitumor capacity. The other articles discussed the use in the detection and diagnosis of lesions associated with Non-Melanoma Skin Cancer and also the application of nanocarriers in anticancer therapies, especially in photodynamic therapy. Based on this, it was concluded that liposomes have a versatile application in NMSC, ranging from treatment to diagnosis, however, research on the application focused on this topic is scarce and recent. Thus, this review is extremely relevant so that we can direct the elaboration of new studies that aim to improve the aforementioned techniques and develop new research on the subject.

Keywords: Basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma; Nanotechnology.

Resumen

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es el tipo de cáncer con mayor incidencia y se ha clasificado en: carcinoma de células basales (CCB) y carcinoma de células escamosas (CCE). El objetivo del presente estudio fue evaluar, a través de una revisión integrativa de la literatura, el uso de liposomas en el diagnóstico y tratamiento del CPNM. La estrategia de búsqueda de artículos científicos se realizó a través de una investigación en las bases de datos Scopus, Pubmed y Web Of Science, accediendo a través del Portal de Revistas de la Capes, utilizando los descriptores en inglés "Liposomes" AND "non-melanoma" AND "skin" AND "cancer" AND "(treatment OR diagnosis)". Para auxiliar el proceso de análisis de los artículos se utilizó la plataforma Rayyan. Después del análisis, se seleccionaron 7 publicaciones para componer esta revisión, identificando: títulos, autores, objetivos, principales resultados, conclusiones y temas abordados en los estudios. Se observó que la mayoría de los ejes temáticos abordaron el uso de sistemas liposomales para la potenciación de fármacos con capacidad antitumoral. Los demás artículos discutieron el uso en la detección y diagnóstico de lesiones asociadas al Cáncer de Piel No Melanoma y también la aplicación de nanoportadores en terapias anticancerígenas, especialmente en terapia fotodinámica. Con base en esto, se concluyó que los liposomas tienen una aplicación versátil en NMSC, que va desde el tratamiento hasta el diagnóstico, sin embargo, la investigación sobre la aplicación enfocada en este tema es escasa y reciente. Por lo tanto, esta revisión es sumamente relevante para que podamos encaminar la elaboración de nuevos estudios que tengan como objetivo mejorar las técnicas antes mencionadas y desarrollar nuevas investigaciones sobre el tema.

Palabras clave: Carcinoma basocelular; Carcinoma de células escamosas; Nanotecnología.

1.Introdução

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é o tipo de câncer com maior incidência no mundo. Essa neoplasia inclui diversos subtipos distintos, que podem ser classificados em duas categorias principais: carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). Embora possa atingir crianças e jovens adultos, observa-se que o CPNM acomete principalmente a população idosa (Ciążyńska *et al.*, 2021; Thomas *et al.*, 2021). O CBC é originado nas células basais da epiderme e o CEC na camada mais superficial. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil o CBC é responsável por aproximadamente 80% dos casos de câncer de pele, considerado menos agressivo, raramente desenvolve metástase, mas é bastante invasivo e pode causar destruição tecidual. Já o CEC representa cerca de 20% dos casos e sua mortalidade relaciona-se com o potencial metastático. As taxas de mortalidade são baixas para CBC e CEC, no entanto, essas neoplasias podem causar deformações físicas consideráveis (Cives *et al.*, 2020; INCA, 2022), as lesões ocorrem principalmente no nariz, orelha e lábios (Souto *et al.*, 2022).

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CPNM é a exposição à radiação ultravioleta (UV), em especial na realização de procedimentos de bronzeamento artificial, atividades ao ar livre sem proteção solar adequada (Lucas *et al.*, 2006; Samarasinghe & Madan, 2012; Leiter, Eigentler, & Garbe, 2014) e por esta razão a diminuição à exposição aos raios UV consiste na forma mais segura de prevenção para o CPNM. Outros fatores de risco adicionais incluem a imunossupressão prolongada (Hiesse *et al.*, 1997; Penn, 2000), radioterapia (Karagas *et al.*, 2007), Papilomavírus humano (HPV) (Patel *et al.*, 2008; Hampras *et al.*, 2018) e síndromes ou distúrbios genéticos (Nikolaou, Stratigos, & Tsao, 2012; Fogel, Sarin, & Teng, 2017).

As estratégias de prevenção para o CPNM incluem medidas primárias e secundárias. As estratégias primárias incluem: redução da exposição solar, uso de proteção solar adequada e desencorajamento ao bronzeamento intenso. Quando consegue-se reduzir a incidência de CPNM ao longo dos anos, pode-se dizer que a prevenção primária é eficiente (Olson *et al.*, 2008). As

estratégias secundárias baseiam-se na detecção precoce (Apalla *et al.*, 2017), incluindo a triagem de populações de risco por meio de realização de exames na pele e vigilância médica, visando reduzir a morbidade e mortalidade (Weinstock *et al.*, 2007).

O padrão ouro para o diagnóstico de CPNM inclui a realização de exame histopatológico e avaliação clínica, uma vez que lesões múltiplas podem ocorrer em áreas de exposição solar crônica, não tornando viável a realização de múltiplas biópsias. Mas, nas últimas décadas tem sido observado o desenvolvimento de técnicas não invasivas para o diagnóstico e tratamento do CPNM, incluindo a dermatoscopia, ultrassom de alta frequência, tomografia de coerência óptica, microscopia confocal in vivo e microscopia confocal de modo de refletância. A vantagem na utilização desses métodos inclui a não obrigatoriedade em processar e colorir os tecidos e a possibilidade de examinar o tecido nativo, permitindo imagens repetidas e monitoramento ao longo do tempo (Ulrich *et al.*, 2007).

Tem sido reforçado a necessidade de métodos complementares para o diagnóstico do CPNM objetivando demarcar precisamente o câncer e limitar os danos causados por tumores. Tecnologias que utilizam a detecção por fluorescência têm sido consideradas seguras e menos tóxicas (De Leeuw *et al.*, 2009). As opções de tratamento para esse tipo de câncer incluem procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos e depende de fatores como o tipo de câncer, a localização, idade do paciente, estado de saúde e fatores de risco associados envolvidos (Martinez & Otley, 2001). O tratamento padrão é a cirurgia, pois permite um controle da lesão. Outros métodos utilizados incluem a terapia fotodinâmica, cirurgia com nitrogênio líquido, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia (INCA, 2022).

O uso de lipossomas também pode ser empregado no tratamento do CPNM, estes são caracterizados como vesículas microscópicas constituídas por bicamadas fosfolipídicas em um sistema aquoso, portanto, contém compartimentos lipofílicos (dentro das membranas) e hidrofílicos (entre as membranas), permitindo que substâncias sejam armazenadas tanto na fase aquosa e/ou lipídica, constituindo assim um sistema de liberação de fármacos utilizado para aumentar a solubilidade e permeabilidade de moléculas hidrofílicas ou hidrofóbicas (Umar *et al.*, 2022). Sua utilização em terapias anticâncer tem sido relatada, inclusive na quimioterapia, tendo como exemplo a doxorubicina lipossomal, que foi a primeira terapia utilizando lipossomas aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) no tratamento de cânceres. Como vantagens na terapia lipossomal está a entrega do fármaco diretamente ao tecido-alvo e efeito anticancerígeno limitado, dessa forma, drogas citotóxicas tem demonstrado boa utilização em terapias induzidas por luz, como a terapia fotodinâmica, onde a eficácia terapêutica é controlada pela irradiação da luz que direciona a droga para o tumor (Chen, Goldys, & Deng, 2020).

No CPNM esses sistemas de entrega de fármacos aumentam a penetração na pele de algumas substâncias ativas. As bicamadas lipídicas possuem afinidade estrutural com o estrato córneo da epiderme, permitindo uma liberação otimizada do fármaco nos diferentes estratos da pele. Muitos estudos envolvendo lipossomas no tratamento do CPNM estão relacionados à terapia fotodinâmica. Com exemplo, tem-se que o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) utilizado nesta técnica é uma molécula hidrofílica e possui propriedades zwitteriônicas em pH fisiológico, o que resulta nas principais limitações deste composto na capacidade de atravessar o estrato córneo da pele. Assim, a encapsulação do 5-ALA em lipossomas tem sido investigada para superar as limitações da terapia fotodinâmica (Souto *et al.*, 2022).

O objetivo do presente estudo foi avaliar, por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, a utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada por meio do levantamento bibliográfico de artigos científicos sobre o uso de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma. Para o desenvolvimento do estudo foram adotados os seguintes procedimentos: 1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2)

Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos analisados; 3) Definição das informações a serem extraídas e categorização dos estudos; 4) Avaliação dos estudos incluídos; 5) Interpretação dos resultados e 6) Apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Mendes *et al.*, 2008).

A estratégia de busca dos artigos científicos foi realizada através de uma investigação nas bases de dados *Scopus*, *Pubmed* e *Web Of Science*, acessando através do Portal Periódicos Capes, utilizando os descritores em inglês “Liposomes” AND “non-melanoma” AND “skin” AND “cancer” AND “(treatment OR diagnosis)”. Como critérios de inclusão foram considerados: artigos completos, originais, publicados nos últimos 20 anos (março de 2002 a março de 2022) no idioma inglês. Os critérios de exclusão foram: estudos de revisão, teses, dissertações, estudos que não respondem à questão de pesquisa e trabalhos duplicados.

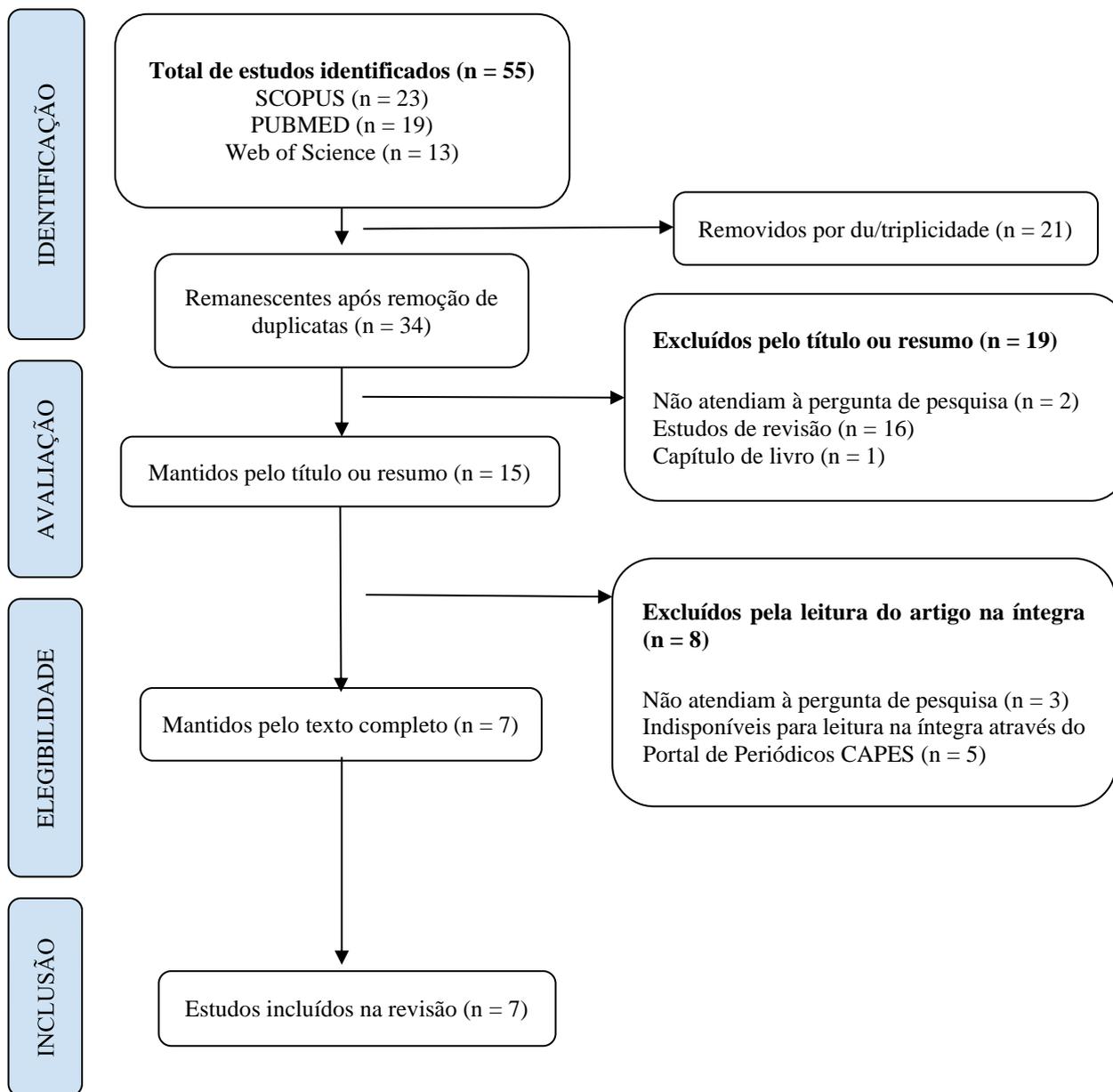
Para a pesquisa, foram realizadas duas triagens: na primeira, realizou-se a leitura do título e resumo de todos os artigos encontrados nas bases de dados selecionadas, de forma a aplicar os critérios de exclusão elencados, anteriormente, a fim de selecionar os textos que deveriam ser analisados na íntegra; na segunda, realizou-se a leitura integral dos artigos, de forma a fazer uma seleção e análise refinada, extraíndo dados que, posteriormente, foram utilizados para compor o quadro resumo desta revisão, bem como excluindo artigos que não respondiam a pergunta da pesquisa ou que não estivessem disponíveis na íntegra pela Portal de Periódicos da Capes. Para auxiliar o processo de análise, utilizou-se a plataforma Rayyan.

Os resultados encontrados foram catalogados e organizados através de fluxogramas e quadros, utilizando, para isso, os programas Microsoft Word 2019 e Excel 2019.

3. Resultados

Como resultado da pesquisa realizada nas bases de dados Scopus, Pubmed e Web Of Science, foram identificados 55 estudos que provavelmente estavam relacionados ao tema da presente revisão. Após a leitura do título e resumo dos artigos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 15 publicações catalogadas como elegíveis para leitura completa. A Figura 1 apresenta o fluxograma de processo de seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos para inclusão na revisão integrativa. Brasil, 2022.



Fonte: Autoria Própria.

Neste estudo, 7 publicações foram selecionadas para compor esta revisão, por trazerem informações pertinentes à utilização de lipossomas no tratamento e diagnóstico do Câncer de Pele Não Melanoma. O Quadro 1 traz uma síntese da seleção realizada, elencando o título dos estudos, bem como os autores, objetivos, resultados, conclusões e temas.

Quadro 1. Publicações selecionadas para compor a revisão. Brasil, 2022.

TÍTULO	AUTORES/ ANO	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES	TEMA
Effective Penetration of a Liposomal Formulation of Bleomycin through Ex-Vivo Skin Explants from Two Different Species	Ferrari <i>et al.</i> , 2022	Potencializar a absorção da Bleomicina em tumores de pele, através do encapsulamento da bleomicina em lipossomas. A formulação denominou-se bleossoma.	Os bleossomas anulam vários efeitos colaterais e adversos da bleomicina administrada sistemicamente ou por eletroquimioterapia e não requerem anestesia local ou geral. Os lipossomas Ultradeformáveis (UD) podem penetrar nas camadas externas protetoras e resistentes da pele que prejudicam a passagem da droga livre e, uma vez além da camada de queratócitos, se separam para liberar a droga, permitindo que ela se difunda profundamente pela pele. Descobriu-se que os lipossomas UD atuam como intensificadores de penetração.	O bleossoma pode penetrar efetivamente na pele de cães e cavalos melhor do que a droga livre que não passa além do estrato córneo. O bleossoma pode ser um tratamento eficaz de CPNM.	Avaliação terapêutica
Ultradeformable liposomes as multidrug carrier of resveratrol and 5-fluorouracil for their topical delivery	Cosco <i>et al.</i> , 2015	Avaliar a ação de dois compostos ativos, resveratrol (RSV) e 5-fluorouracil (5-FU), encapsulados em lipossomas ultradeformáveis aplicados ao câncer de pele. Também foi avaliado a ação anticancerígena in vitro, através de testes de viabilidade, ciclo celular e análise de apoptose, taxa de interação (lipossomas e células) e permeação percutânea.	As formulações que utilizaram lipossomas ultradeformáveis não apresentaram instabilidade nem alterações relacionadas ao tamanho, quando comparado a lipossomas vazios. Houve uma melhora na permeação cutânea dos RSV e 5-FU após o encapsulamento em lipossomas ultradeformáveis, ocorrendo mais entrega dérmica. Além disso, a citotoxicidade dos lipossomas carregados com 5-FU e RSV variou entre 30% e 40% e houve uma sinergia entre os dois compostos estudados na atividade anticâncer.	O encapsulamento das drogas nos lipossomas ultradeformáveis contribuiu para uma ação sinérgica antitumoral dos fármacos estudados, melhorando, também, a capacidade de penetração deles.	Avaliação terapêutica
Fluorescence detection and diagnosis of non-melanoma skin cancer at an early stage	De Leeuw <i>et al.</i> , 2009	Utilizar um sistema de detecção de fluorescência com câmera digital específica e software (Dyaderm®) combinado com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) encapsulado em lipossomas para detectar precocemente lesões clínicas visíveis e não visíveis do câncer de pele não-melanoma.	A técnica utilizada foi considerada não invasiva, rápida e aconselhável na detecção precoce do câncer de pele não melanoma e demonstrou maior sensibilidade na identificação de lesões pré-malignas em comparação com técnicas de fluorescência utilizadas em outros estudos. A aplicação de lipossomas de 5-ALA foi considerada viável na discriminação entre pele normal, lesões benignas e câncer de pele não melanoma. Além disso, observou-se menor duração da fototoxicidade pós-procedimento.	A utilização de fluorescência usando 5-ALA encapsulado em lipossomas e um sistema computadorizado especializado de detecção e visualização oferece a possibilidade de detecção de câncer de pele não melanoma precocemente. A técnica é adequada para examinar grandes áreas da pele.	Deteção e Diagnóstico

<p>Photodynamic therapy of non melanoma skin cancer murine model by topical application of a novel mTHPC liposomal formulation</p>	<p>Johansson <i>et al.</i>, 2007</p>	<p>Investigar a seletividade e a distribuição de profundidade do sensibilizador altamente potente mesotetra (Hidroxifenil) clorina (mTHPC) fornecida em uma nova formulação de lipossomas.</p>	<p>Os resultados da extração indicaram acúmulo preferencial de mTHPC NAS lesões em comparação com a pele normal em 4 e 6 h após a aplicação do sensibilizador. A concentração média de mTHPC nas lesões foi de 6, 0 ng/mg de tecido com SD de 3,1 nm/mg.</p>	<p>O uso de uma formulação de mTHPC administrada topicamente em um modelo de tumor de pele murino. Nesta formulação de sensibilizador, a molécula hidrofóbica de mTHPC foi incorporada em lipossomas convencionais, tornando a preparação de sensibilizador solúvel em água. A via de administração tópica levou a baixos níveis de fotossensibilização sistêmica. Com base nesses resultados, seria interessante buscar essa formulação de sensibilizador e via de administração para PDT mTHPC tópica.</p>	<p>Aplicação em terapias anticâncer</p>
<p>Comparison of 5-aminolevulinic acid-encapsulated liposome versus ethosome for skin delivery for photodynamic therapy</p>	<p>Fang <i>et al.</i>, 2008</p>	<p>Caracterizar e comparar formulações utilizando lipossomas convencionais e etossomas na entrega/penetração do ácido 5-aminolevulínico (ALA), terapia alternativa para o tratamento de câncer não melanoma, além de quantificar a produção de protoporfirina IX na pele para ser utilizado na terapia fotodinâmica tópica.</p>	<p>O tamanho do etossoma foi menor que o sistema lipossômico convencional. Também foi possível observar que a incorporação de colesterol e estearato de sódio na composição do lipossoma aumenta a eficiência de aprisionamento do ALA, já na composição dos etossomas, estas substâncias podem interferir na estabilidade do sistema. A capacidade de penetração do ALA foi maior nas formulações contendo etossomas quando comparadas àquelas com lipossomas.</p>	<p>Houve a caracterização das formulações etossômicas, indicando que não há correlação entre a eficiência de aprisionamento e penetração da protoporfirina IX na pele. A capacidade de penetração cutânea é maior em sistemas etossômicos, influenciado pelo etanol na composição.</p>	<p>Aplicação em terapias anticâncer</p>
<p>Innovative bola-surfactant niosomes as topical delivery systems of 5-fluorouracil for treatment of skin cancer</p>	<p>Paolino <i>et al.</i>, 2008</p>	<p>O objetivo deste trabalho é melhorar o efeito de fármacos citotóxicos em diferentes linhagens celulares de câncer de pele usando o <i>alpha,omega-hexadecyl-bis-(1-aza-18-crown-6)</i> denominado “bola” na forma de bola-niosomas. Em particular, as células SKMEL-28 (câncer de pele melanoma humano) e células HaCat (câncer de pele não melanoma), que apresentam um estágio inicial de carcinogênese da pele exibindo mutações específicas do tipo UV-B no gene supressor de tumor p-53</p>	<p>Caracterização físico-química de niosomas: O bola-surfactante deve ser combinada com o colesterol para obter suspensões de bola-niosomas, pois não é capaz de formar uma bicamada estável se usada sozinha. A presença de um tensoativo não iônico lipofílico é útil para melhorar a estabilidade do sistema. Nesta investigação, bola-surfactante, Span 80 e colesterol foram combinados (razão molar de 2: 5: 2) para obter bola-niosomas. Essas vesículas apresentam estruturas irregulares e parcialmente agregadas quando preparadas em água destilada, enquanto vesículas regulares e esféricas sem a formação de nenhum agregado são obtidas na presença de solução salina. Esse achado se deve à complexação catiônica em aza-coroa-éter, cujo tamanho da cavidade é seletivo em relação aos íons sódio, por esta razão o fármaco foi dissolvido em solução salina estéril durante a fase de hidratação para favorecer a formação de niosomas esféricos e prevenir a formação de agregados coloidais.</p>	<p>Considerando a segurança e tolerabilidade dos bola-niosomas, usamos esses carreadores inovadores para encapsular o composto antitumoral 5-FU com o objetivo de melhorar seu efeito citotóxico em diferentes linhagens de células cancerígenas. Nossos estudos mostraram que a inclusão do composto ativo no interior das vesículas não modifica as propriedades físico-químicas dos carreadores. Estudos de escaneamento a laser por microscopia confocal demonstraram que bola-niosomas foram capazes de promover a entrega intracelular, melhorando assim a atividade anticancerígena do 5-FU aprisionado. De fato, o composto antitumoral, quando aprisionado em bola-niosomas, provocou uma redução da viabilidade celular em relação ao fármaco livre em ambas as linhagens de células cancerígenas utilizadas.</p>	<p>Avaliação terapêutica</p>

PpIX fluorescence combined with auto-fluorescence is more accurate than PpIX fluorescence alone in fluorescence detection of non-melanoma skin cancer: an inpatient direct comparison study.	Van Der Beek <i>et al.</i> , 2012	Comparar a precisão da fluorescência PpIX e sistemas de detecção de fluorescência PpIX normalizados por autofluorescência para a localização de cânceres de pele não melanoma (CPNM).	O encapsulamento lipossomal aumenta o acúmulo preferencial de PpIX em CPNM; A especificidade e a sensibilidade da detecção de fluorescência não normalizada são substancialmente mais baixas do que a normalizada. O método não normalizado apresentou sensibilidade de 27% e especificidade de 39% e o método normalizado apresentou sensibilidade de 97% e especificidade de 100%;	Tem-se maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CPNM utilizando-se o método de detecção por fluorescência PpIX normalizado (o qual se associa com a autofluorescência) do que a fluorescência por PpIX isolada.	Detecção e Diagnóstico
--	-----------------------------------	---	---	---	------------------------

Fonte: Autoria Própria.

Em relação ao tema de estudo dos artigos selecionados, observou-se os seguintes eixos temáticos: Três artigos abordavam a utilização de sistemas lipossomais para melhorar o potencial de drogas com capacidade antitumoral, dois sobre a aplicação de lipossomas na detecção e diagnóstico de lesões associadas ao Câncer de Pele e os outros dois tratavam da aplicação de nanocarreadores em terapias anticâncer.

4. Discussão

Os lipossomas são um sistema de entrega de fármacos versátil, não tóxicos e, quando peguilados, apresentam maior tempo de circulação entre todos os carreadores de fármacos. Esses sistemas podem encapsular moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas e anfifílicas, além de possuir vantagens como propriedades de liberação controlada, afinidade celular, compatibilidade tecidual, redução da toxicidade e melhoria da estabilidade do fármaco. Como a maioria dos carreadores, podem se acumular em tecidos inflamatórios usando o efeito de permeabilidade e retenção aprimoradas (EPR). Por exemplo, a curcumina é uma molécula hidrofóbica e o uso de lipossomas pode diminuir problemas referentes à sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, aumentando a farmacocinética e o acúmulo em tecidos cancerosos (Woźniak *et al.*, 2021).

Nesse contexto, três artigos que compõem esta revisão, Paolino *et al.* (2008), Cosco *et al.* (2015) e Ferrari *et al.* (2022), fizeram a avaliação da utilização de alguns fármacos, com potencial para o tratamento de Câncer de Pele Não Melanoma já conhecidos, associadas a lipossomas, almejando avaliar as influências desse sistema farmacêutico aplicado à parâmetros associados a biodisponibilidade. De modo geral, puderam concluir que o encapsulamento em sistemas lipossomais contribuiu para que houvesse um aumento de performance quando comparado à aplicação na forma livre, visto que foi observado melhoras em fatores como absorção, ação e capacidade de penetração na pele, o que é ideal em terapias oncológicas, pois, assim, uma maior parcela de fármaco conseguirá chegar até o local alvo (tumor) promovendo a morte de células cancerígenas (Xia *et al.*, 2015).

De Leeuw *et al.* (2009) investigaram a utilização de um sistema de detecção de fluorescência com câmera digital específica e software (Dyaderm®) combinado com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) encapsulado em lipossomas para detectar precocemente lesões clínicas visíveis e não visíveis do câncer de pele não-melanoma (CPNM). A técnica utilizada foi considerada favorável na detecção precoce de CPNM, sendo adequada para examinar grandes áreas da pele. A utilização de lipossomas com 5-ALA foi um diferencial, possibilitando a diferenciação entre pele normal, lesões benignas e CPNM. O mecanismo relatado neste método baseia-se no princípio de que após a aplicação tópica, o 5-ALA transforma-se em protoporfirina IX (PPIX) e essa transformação pode ser monitorada por fluorescência, na detecção do PPIX a 634 nm, de modo não invasivo (Svaasand *et al.*, 1996; Moan & Iani, 2001). As células epiteliais tumorais possuem alto metabolismo e convertem seletivamente o 5-ALA a PPIX, dessa forma, após a irradiação com luz fluorescente a lesão cutânea torna-se visível e pode ser delimitada. Esse método é

denominado de Diagnóstico de fluorescência, e é útil na determinação do local ideal em uma biópsia e pode indicar os limites do tumor em casos operatórios (Bäumler et al., 2003).

Ainda, no estudo de Van Der Beek *et al.* (2012), realizou-se a comparação da precisão do método de diagnóstico por fluorescência PPIX convencional com um método de fluorescência PPIX denominado como normalizado, por autofluorescência, para a localização de CPNM. Para isso, utilizou-se 5-ALA encapsulado em lipossomas de duas camadas com um diâmetro de 50 nm, sendo aplicado através de spray, por 2,5 horas, com intervalos de 5 minutos entre as aplicações. O uso da autofluorescência da pele permite a correção de fatores limitantes da técnica, considerando que a autofluorescência é influenciada pelos mesmos fatores que podem interferir na técnica convencional, como: reflexão, refração, absorção e espalhamento, dentre outros e após a medida de ambas, o sistema realiza um cálculo de forma a filtrar possíveis ruídos que possam interferir na medida, dessa forma, normalizando a fluorescência PPIX. Ainda, considerando os níveis mais baixos de compostos associados à autofluorescência da pele no CPNM, sabe-se que a autofluorescência associada é menor nesses casos. O estudo identificou que o método não normalizado apresentou sensibilidade de 27% e especificidade de 39% e o método normalizado sensibilidade de 97% e especificidade de 100%.

Nos dois estudos evidenciados acima, observa-se que a utilização de 5-ALA encapsulado em lipossomas permite que o método seja não invasivo, seguro e eficaz, mesmo quando as lesões não apresentem características clínicas evidentes. Considerando que atualmente não há terapias que possibilitem o tratamento de todas as áreas com CPNM de forma concomitante, a detecção por fluorescência é uma opção valiosa para pacientes com cancerização de campos e o encapsulamento lipossomal pode proporcionar um maior acúmulo de PPIX em CPNM, potencializando a técnica de diagnóstico, como foi evidenciado nos 2 estudos mencionados acima.

A utilização tópica de cremes hidratantes contendo 5-ALA não encapsulado necessita de concentrações relativamente altas da droga devido ao seu caráter hidrofílico e baixa taxa de penetração cutânea, precisando que sejam utilizados em películas de oclusão plástica para aumentar a absorção, o que leva a elevada fotossensibilização do local por um tempo prolongado e reações como edema, eritema e descamação. Portanto, nesse caso, o encapsulamento em lipossomas pode ser uma alternativa viável, pois aumenta a penetração de drogas na epiderme, e permite uma diminuição da concentração do 5-ALA, reduzindo a incidência de eventos adversos aos pacientes (Christiansen et al., 2007).

Alguns autores também descreveram a utilização de sistemas lipossomais aplicados à Terapia Fotodinâmica (TFD) que é um procedimento não invasivo que utiliza uma pró-droga (sensibilizador) ativada a partir da emissão de uma luz não tóxica capaz de destruir células cancerosas, o uso deste método terapêutico vem aumentando em tratamentos oncológicos cutâneos (Fakayode *et al.*, 2018), no entanto, ainda são comuns relatos de dor associadas a esta terapia, sendo um fator limitante e promotor da interrupção precoce do tratamento (Meirelles *et al.*, 2020).

A utilização de lipossomas nesse tipo de aplicação é segura, há uma biocompatibilidade desse material com as estruturas da pele, além de um melhor efeito de permeação e direcionamento ao tumor (Xia *et al.*, 2015; Miranda *et al.*, 2020), aliado ao fato de que o encapsulamento de substâncias no lipossoma promove proteção contra a degradação e rápida eliminação, melhorando o potencial terapêutico e diminuindo efeitos colaterais associados (Frézard *et al.*, 2005). Johansson *et al.* (2007) e Fang *et al.* (2008) demonstraram que o encapsulamento de agentes sensibilizadores utilizados na TFD em diferentes tipos de lipossomas foi capaz de melhorar a capacidade de penetração cutânea dessas substâncias, reduzindo, também, a fotossensibilização sistêmica responsável pelos principais efeitos tóxicos relacionados à esta terapia.

5. Conclusão

Apesar de estudos com sistemas lipossomais para o câncer serem bem estabelecidos, àqueles voltados para o Câncer de Pele Não Melanoma são recentes, a partir de 2007. Os estudos evidenciaram que a aplicação de lipossomas voltados para

diagnóstico e terapia de CPNM possibilitam a potencialização da eficácia de fármacos oncológicos com especial atenção para uma maior penetração cutânea, sobretudo com lipossomas ultra deformáveis. Um dos diferenciais na utilização de lipossomas é a possibilidade de classificação entre pele normal e lesões benignas ou cancerígenas, permitindo o diagnóstico precoce.

Desta forma, esse estudo contribui com a revisão acerca das aplicações dos lipossomas no Câncer de Pele Não Melanoma, podendo servir como base para a elaboração de protocolos experimentais visando o aprimoramento de técnicas, otimização da velocidade de diagnóstico e qualidade dos tratamentos.

Referências

- Apalla, Z. et al. (2017) Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatology practical & conceptual*, 7(2), 1.
- Bäumler, W., Abels, C., & Szeimies, R. M. (2003). Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology. *Medical Laser Application*, 18(1), p. 47-56.
- Chen, W., Goldys, E. M., & Deng, W. (2020). Light-induced liposomes for cancer therapeutics. *Progress in lipid research*, 79, p. 101052.
- Christiansen, K., Bjerring, P., & Troilius, A. (2007). 5-ALA for photodynamic photorejuvenation—optimization of treatment regime based on normal-skin fluorescence measurements. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 39(4), 302-310.
- Cives, M. et al. (2020). Non-melanoma skin cancers: Biological and clinical features. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5394.
- Ciążyńska, M. et al. (2021). The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Scientific reports*, 11(1), 1-10.
- Cosco, D. et al. (2015). Ultradeformable liposomes as multidrug carrier of resveratrol and 5-fluorouracil for their topical delivery. *International journal of pharmaceutics*, 489(1-2), 1-10.
- De Leeuw, J. et al. (2009) Fluorescence detection and diagnosis of non-melanoma skin cancer at an early stage. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 41(2), 96-103.
- Fakayode, O. J. et al. (2018) Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophysical Reviews*, 10(1), 49-67.
- Fang, Y. P. et al. (2008). Comparison of 5-aminolevulinic acid-encapsulated liposome versus ethosome for skin delivery for photodynamic therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 356(1-2), 144-152.
- Ferrari, G. et al. (2022). Effective Penetration of a Liposomal Formulation of Bleomycin through Ex-Vivo Skin Explants from Two Different Species. *Cancers*, 14(4), 1083.
- Fogel, A. L., Sarin, K. Y., & Teng, J. (2017). Genetic diseases associated with an increased risk of skin cancer development in childhood. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(4), 426-433.
- Frézard, F. et al. (2005). Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. *Química Nova*, 28, 511-518.
- Hampras, S. S. et al. (2018). Prevalência de infecções virais cutâneas em carcinoma epidermóide cutâneo incidente detectado em pacientes com leucemia linfocítica crônica e transplante de células-tronco hematopoéticas. *Leucemia & linfoma*, 59(4), 911-917.
- Hiesse, C. et al. (1997). Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier. p. 831-833.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. (2022). Câncer de pele não melanoma. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>.
- Johansson, A. et al. (2007). Fluorescence and absorption assessment of a lipid mTHPC formulation following topical application in a non-melanotic skin tumor model. *Journal of biomedical optics*, 12(3), 034026.
- Karagas, M. R. et al. (2007). Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*, p. 776-784.
- Leiter, U.; Eigentler, T. & Garbe, C. (2014). Epidemiology of skin cancer. Sunlight, vitamin D and skin cancer, p. 120-140.
- Lucas, R. et al. (2006). Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. *World Health Organization*.
- Martinez, J. C. & Otley, C. C. (2001). The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, p. 1253-1265.
- Meirelles, I. O. et al. (2020). Terapia Fotodinâmica para lesões de pele não melanoma. Ministério da Saúde.
- Mendes, K. D. S.; Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*, 17(4).

- Miranda, K. W. R. et al. (2020). Aplicações de Nanocarreadores Baseados em Células Animais na Terapia Fotodinâmica em Oncologia. *Revista Internacional de Ciências*, 10(2), 43-54.
- Moan, J., Ma, L. W., & Iani, V. (2001). On the pharmacokinetics of topically applied 5-aminolevulinic acid and two of its esters. *International journal of cancer*, 92(1), 139-143.
- Nikolaou, V., Stratigos, A. J., & Tsao, H. (2012). Hereditary nonmelanoma skin cancer. In: *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. NIH Public Access. p. 204.
- Olson, A. L. et al. (2008). The impact of an appearance-based educational intervention on adolescent intention to use sunscreen. *Health education research*, 23(5), 763-769.
- Paolino, D. et al. (2008). Innovative bola-surfactant niosomes as topical delivery systems of 5-fluorouracil for the treatment of skin cancer. *International journal of Pharmaceutics*, 353(1-2), 233-242.
- Patel, A. S. et al. (2008). Exposure profiles and human papillomavirus infection in skin cancer: an analysis of 25 genus β -types in a population-based study. *Journal of investigative dermatology*, 128(12), 2888-2893.
- Penn, I. (2000). Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug safety*, 23, 101-113.
- Samarasinghe, V. & Madan, V. (2012). Nonmelanoma skin cancer. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 5(1), 3.
- Souto, E. B. et al. (2022). Non-melanoma skin cancers: physio-pathology and role of lipid delivery systems in new chemotherapeutic treatments. *Neoplasia*, 30, 100810.
- Svaasand, L. O. et al. (1996). Dosimetry model for photodynamic therapy with topically administered photosensitizers. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 18(2), 139-149.
- Thomas, S. M. et al. (2021). Interpretable deep learning systems for multi-class segmentation and classification of non-melanoma skin cancer. *Medical Image Analysis*, 68, 101915.
- Ulrich, M. et al (2007). Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 157, 56-58.
- Umar, A. K. et al (2022). Liposome-polymer complex for drug delivery system and vaccine stabilization. *Heliyon*, p. e08934.
- Van Der Beek, N. et al. (2012). PpIX fluorescence combined with auto-fluorescence is more accurate than PpIX fluorescence alone in fluorescence detection of non-melanoma skin cancer: an intra-patient direct comparison study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 44(4), 271-276.
- Weinstock, M. A. et al (2007). Melanoma early detection with thorough skin self-examination: the "Check It Out" randomized trial. *American journal of preventive medicine*, 32(6), 517-524.
- Woźniak, M. et al (2021). The comparison of in vitro photosensitizing efficacy of curcumin-loaded liposomes following photodynamic therapy on melanoma MUG-Mel2, squamous cell carcinoma SCC-25, and normal keratinocyte HaCaT cells. *Pharmaceutics*, 14(4), 374.
- Xia, H. et al (2015). Retinoic acid liposome-hydrogel: preparation, penetration through mouse skin and induction of F9 mouse teratocarcinoma stem cells differentiation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51, 541-549.