

O 7- CLORO-4-(FENILSELENO)QUINOLINA REVERTE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E INFLAMATÓRIAS EM UM MODELO DE DERMATITE ATÓPICA EM CAMUNDONGOS

GUILHERME T. VOSS¹; RENATA L. DE OLIVEIRA²; LUIS F.B DUARTE³; DIEGO ALVES⁴; ETHEL A. WILHELM⁵; CRISTIANE LUCHESE⁶;

¹Universidade Federal de Pelotas – gui_voss@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – renataleivas15@hotmail.com ³Universidade Federal de Pelotas – mano_hank@yahoo.com.br ⁴Universidade Federal de Pelotas - diego.alves@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br ⁶Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença recidivante inflamatória crônica da pele que afeta uma parte relevante da população mundial, e se caracteriza por sintomas como eritema, eczema e prurido (LIN et al., 2015).

Em pacientes com DA crônica a pele engrossa gradualmente e torna-se áspera, o que afeta a sua aparência, diminuindo a qualidade de vida do portador. Uma forma de tratamento é a utilização de fármacos esteroides na forma de creme, aplicados topicamente. No entanto, a utilização a longo prazo destes fármacos pode levar a um afinamento da pele, rachaduras e sangramento, facilitando também a infiltração bacteriana (FANG et al. 2015). Portanto, a busca de tratamentos alternativos para amenizar ou eliminar os sintomas da DA são necessárias.

Compostos derivados de quinolina tem demonstrado importantes ações farmacológicas, incluindo as propriedades antimaláricas, anti-inflamatórias, antitumorais, hipoglicemiantes, anticarcinogênicas, anti-hipertensivas, antiasmáticas, anti-histamínicas e antidepressivas (BHASIN et al., 2010, KAUR et al., 2010, MARELLA, 2013; SHTRYGOL' SIU et al., 2012). Paralelamente, muitos compostos orgânicos de selênio exercem ações efetivas sobre a dor e processos inflamatórios em modelos experimentais (NOGUEIRA e ROCHA, 2011).

Estudos realizados anteriormente com o composto do presente estudo, o 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina (4-PSQ), demonstrou resultados promissores na redução da nocicepção (percepção corporal da dor) e inflamação (PINZ et al, 2016). Desta forma, o objetivo do presente trabalho visa ampliar os estudos para o composto como uma alternativa para o tratamento da DA.

2. METODOLOGIA

Para realizar o experimento foram utilizados camundongos machos da raça BALB/c pesando entre 25-30g. Os animais foram mantidos em uma sala separada em um ciclo claro/escuro de 12 horas, com temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), com livre acesso a comida e água. Os experimentos foram realizados de acordo com as orientações da Comissão de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (CEEA 4294-2015), Brasil.

O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado de acordo com SAVEGNAGO e colaboradores (2013) no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPEL.

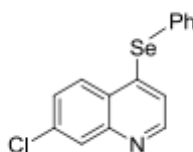


Figura 1. Estrutura química de 7-cloro-4-(fenilselênio)quinolina

Os camundongos foram sensibilizados durante 3 dias consecutivos com DNCB (Dinitroclorobenzeno) 0,5%, agente de indução para DA. Após a sensibilização, os animais foram divididos em 5 grupos experimentais: Controle, DNCB, 4-PSQ 1 mg/Kg + DNCB, 4PSQ 5 mg/Kg + DNCB e dexametasona 5 mg/Kg + DNCB. A partir do décimo quarto dia, os animais foram pré-tratados pela via intragástrica através de gavagem com 4-PSQ (1 e 5 mg/Kg) ou óleo de canola ou dexametasona (5 mg/kg). Após trinta minutos, os animais receberam a aplicação de DNCB 1%, no dorso e na orelha direita. Estes tratamentos foram realizados com intervalos de 3 dias. No trigésimo dia os animais foram submetidos à eutanásia para realização das análises, conforme o resumo de tratamento apresentado na figura 2 (CHAN et al, 2013).

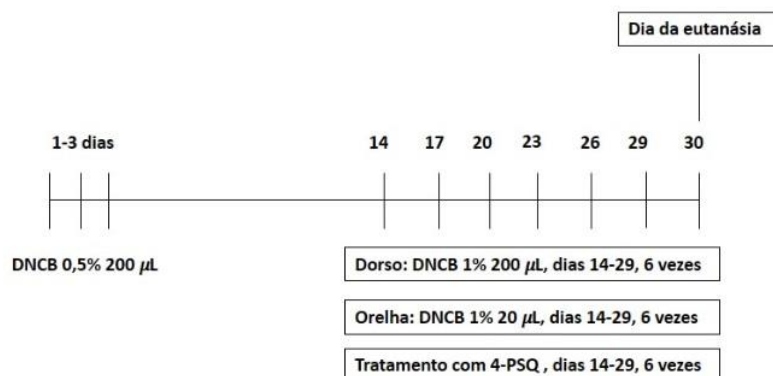


Figura 2. Resumo do desenvolvimento da lesão induzida por DNCB, e tratamento com o 4-PSQ.

O comportamento de se coçar (DORSO, ORELHA E NARIZ) foi realizado no dia 30 e registrado por um período de 20 minutos conforme descrito por Kim e colaboradores (2014).

Após a eutanásia (dia 30), as orelhas dos animais foram removidas de sua base e o peso da orelha direita (induzida) foi subtraído da orelha esquerda (controle), gerando um valor delta que foi expresso em miligramas (mg) utilizando uma balança analítica.

No dia 30, um fragmento do dorso foi removido para a determinação da atividade da mieloperoxidase (MPO). A determinação da atividade desta enzima foi realizada conforme Suzuki et al. (1983), com algumas modificações. Os resultados foram expressos como a densidade óptica (OD)/mg proteína/min. A concentração de proteína foi medida pelo método de Bradford (1976) utilizando albumina de soro bovino (1 mg/ml) como padrão.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. Foi utilizada análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Newman-Keuls quando apropriado. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 3A, o pré-tratamento com o composto na dose de 5 mg/kg protegeu contra o aumento do tempo de se coçar induzido por DNCB. Entretanto, a dexametasona (5 mg/Kg), o fármaco de referência, aumentou este tempo quando comparado aos animais expostos ao DNCB.

Além disso, o 4-PSQ (5 mg/kg) e a dexametasona (5 mg/Kg) foram efetivos em diminuir o edema de orelha induzido por DNCB (Figura 3B).

Os resultados mostrados na figura 3C revelam que o pré-tratamento com 4-PSQ (1 e 5 mg/Kg) reverteu o aumento na atividade da MPO induzida por DNCB. Entretanto, a dexametasona não reverteu esta alteração. Desta forma os resultados demonstram que o 4-PSQ exerceu uma melhora no comportamento de se coçar e reverteu a atividade inflamatória causada nos animais.

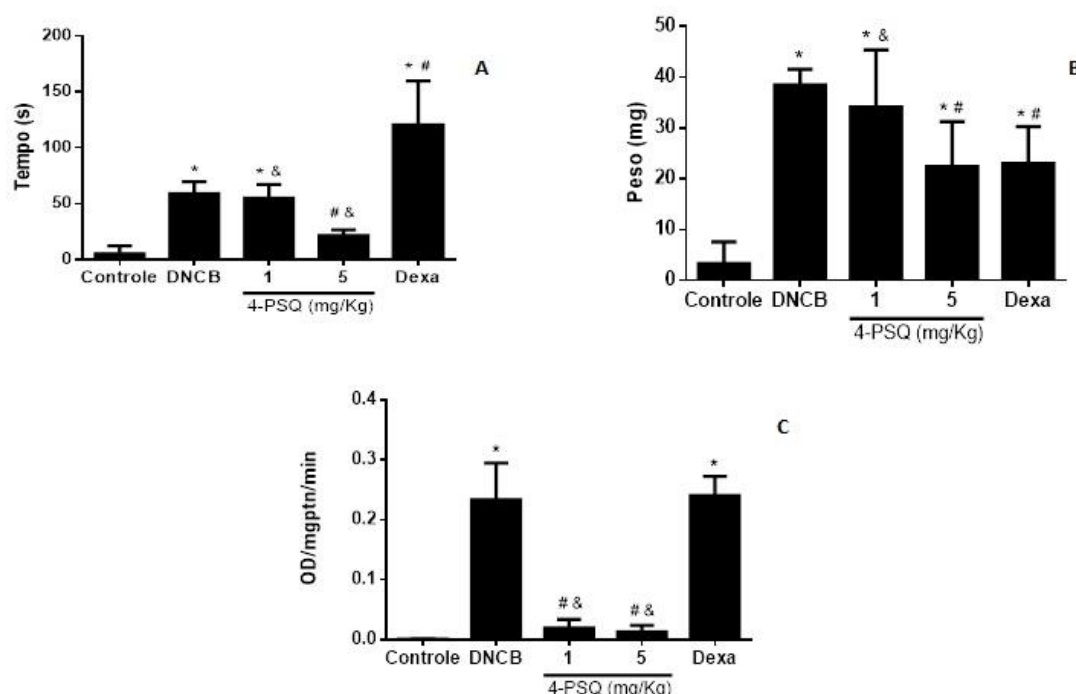


Figura 3. Efeito do 4-PSQ nas doses de 1 e 5mg/kg no comportamento de se coçar (A), edema de orelha (B) e atividade da MPO (C).

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o composto 4-PSQ foi efetivo na melhora dos sintomas comportamentais e inflamatórios causados pela DA induzida por DNCB nos camundongos. Desta forma, o composto representa uma possível estratégia terapêutica para o tratamento desta patologia. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHASIN, K. K. Synthesis and characterization of novel quinolone selenium compounds: X-ray structure of 6-methoxy-3H-[1,2]diselenolo[3,4-b]quinoline. **Journal**

of **Organometallic Chemistry**, v. 695, p 1065-1068, 2010.

CHAN, C. C., Liou, C. J., Xu, P. Y., Shen, J. J., Kuo, M. L., Len, W. B., et al. Effect of dehydroepiandrosterone on atopic dermatitis-like skin lesions induced by 1-chloro-2,4-dinitrobenzene in mouse. **Journal of Dermatological Science**, v.72(2), p.149–157, 2013.

FANG et al. Danggui Buxue Tang Inhibits 2,4-Dinitrochlorobenzene: Induced Atopic Dermatitis in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2015, p.1 - 10, 2015.

KAUR, K.; JAIN, M.; REDDY, R.P.; JAIN, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p. 3245- 3264, 2010.

Kim, H., Kim, J. R., Kang, H., Choi, J., Yang, H., Lee, P., et al. 7,8,4-Trihydroxyisoflavone attenuates DNCB-Induced atopic dermatitis-Like symptoms in NC/Nga mice. **PLoS One**, v. 9(8), p. 1–6, 2014.

LIN et al. 1b-Hydroxylantolactone, a sesquiterpene lactone from *Inula japonica*, attenuates atopic dermatitis-like skin lesions induced by 2,4-dinitrochlorobenzene in the mouse. **Pharmaceutical Biology**, v. 54(3), p. 1–7, 2015.

MARELLA, A.; TANWAR, O.P.; SAHA, R.; ALI, M.R.; SRIVASTAVA, S.; AKHTER, M.; SHAGUIGUZZAMAN, M.; ALAM, M.M. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p.1-12, 2013.

NOGUEIRA, C.W., ROCHA, J.B. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 1313-1359, 2011.

PINZ, M.; REIS, A. S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.; GOLDANI, B.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LUCHESE, C.; WILHELM E. A. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European journal of pharmacology**, USA, v.780, n.5, p.122-128, 2016.

SHTRYGOL' SIU.; ZUBKOV, V.A.; PODOL'SKIĬ, I.N.; GRITSENKO, I.S. 2-Methyl- 3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties. **Eksp Klin Farmakol**, v. 75, p. 7-9, 2012.

SAVEGNAGO, L.; VIEIRA, A.I.; SEUS, N.; GOLDANI, B.S.; CASTRO, M.R.; LENARDÃO, E.J.; ALVES, D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 40–44, 2013.

SUZUKI, K., Ota, H., Sasagawa, S., Sakatani, T., & Fujikura, T. Assay-method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. **Analytical Biochemistry**, v. 132(2), p. 345–352, 1993.