

## EFEITO DE BIOMATERIAIS CONTENDO 1,4-ANIDRO-4-SELENO-D-TALITOL (SETAL), HIDROCORTISONA E VITAMINA C EM UM MODELO DE DERMATITE ATÓPICA EM CAMUNDONGOS

**GUILHERME TEIXEIRA VOSS<sup>1</sup>**; **RENATA LEIVAS DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**; **ANDRESSA BAPTISTA NÖRNBERG<sup>3</sup>**; **ANDRÉ RICARDO FAJARDO<sup>4</sup>**; **CRISTIANE LU-CHESE<sup>5</sup>**; **ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – gui\_voss@hotmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – renataleivas15@hotmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – andressanornberg@outlook.com.br*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – drefajardo@hotmail.com*

<sup>5</sup>*Universidade Federal de Pelotas – cristiane\_luchese@yahoo.com.br (coorientadora)*

<sup>6</sup>*Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)*

### 1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória, alérgica e crônica, que envolve uma inter-relação entre fatores ambientais, imunológicos, genéticos além de uma disfunção da barreira cutânea (SIEGELS et al. 2021). A prevalência dessa doença tem aumentado gradualmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, acometendo principalmente crianças (50%), que desenvolvem a patologia antes dos 5 anos de vida (SILVERBERG et al. 2021). Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2022) a principal característica da DA é o ressecamento cutâneo com intenso prurido que como consequência ocasiona ferimentos, inflamações de pele, irritação e edema (MOCHIZUKI et al. 2017).

As estratégias terapêuticas mais eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DA consistem em aliviar o prurido, porém, devido às condições crônicas da coceira apresentarem etiologias diferentes, a maioria dos tratamentos tem resultados insatisfatórios e são acompanhadas de efeitos colaterais (MEENA et al. 2017). Dessa forma, a busca por novos agentes que possam ser efetivos na DA está se intensificando. De fato, o uso de corticosteroides tópicos, como a hidrocortisona (HC), é considerado a base dos tratamentos farmacológicos para DA. Entretanto, a eficácia desses tratamentos é limitada e a aplicação a longo prazo acarreta efeitos colaterais (RING et al. 2012). Em estudos anteriores, compostos orgânicos de selênio, como o 1,4-anidro-4-seleno-D-talitol (SeTal), e 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ), apresentaram resultados promissores no modelo de DA em camundongos (VOSS et al. 2018, 2021). Ademais, o ácido L-ascórbico (vitamina C (Vit.C)), é um co-fator importante para a produção de enzimas essenciais na biossíntese do colágeno podendo auxiliar na cicatrização de pele (MOCHIZUKI et al. 2017).

Paralelamente, os biomateriais estão sendo amplamente utilizado para cobrir feridas, atuando, como uma barreira física, capaz de manter o equilíbrio de umidade, permitir trocas gasosas e impedir que as feridas sejam infectadas, além de proporcionar uma redução de efeitos colaterais de algumas drogas (CONTARDI et al. 2019). O uso desses curativos (biomateriais) formulados a partir de biopolímeros como a gelatina têm recebido uma atenção importante por apresentarem propriedades atrativas, como menor ou ausência de toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, fácil processamento e moldabilidade (ZIA et al. 2017). Frente a isso, este estudo visou avaliar o efeito de biomateriais incorporados com SeTal, SeTal/HC e SeTal/HC/Vit.C na DA induzida por 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB) em camundongos.

## 2. METODOLOGIA

Para a realização do protocolo experimental foram utilizados camundongos fêmeas da raça BALB/c, pesando entre 25 e 35g. Os procedimentos foram realizados de acordo com as orientações da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA 4294-2015). Os biomateriais utilizados neste estudo foram preparados no Laboratório de Tecnologia e Desenvolvimento de Compósitos e Materiais Poliméricos (LaCoPol) da UFPel. Para aplicação tópica, o SeTal (10 mg), a HC (10 mg) e a Vit.C (10 mg) (figura 1) foram incorporados em um biomaterial de gelatina, e equivalem ao creme de 1% de hidrocortisona (utilizado como controle positivo).



**Figura 1.** Estruturas químicas.

Os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais: I) Controle; II) DNCB (Induzido); III) DNCB + Biomaterial; IV) DNCB + Biomaterial/SeTal ; V) DNCB + Biomaterial/SeTal/HC; VI) DNCB + Biomaterial/SeTal/HC/Vit.C e VII) DNCB + HC (creme). Para a avaliação da DA, os animais foram sensibilizados com DNCB 0,5%, nos dias 1, 2 e 3 (CHAN et al. 2013). A aplicação tópica de haptenos tais como o DNCB em camundongos é comumente utilizada para induzir hipersensibilidade de contato da pele, pois mimetiza os processos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da DA (BERKE, SINGH, AND GURALNICK 2012).

Posteriormente, entre os dias 14 a 29, os animais receberam a aplicação de DNCB (1%) no dorso a cada 3 dias. Os animais do grupo controle receberam apenas a aplicação do veículo do DNCB (acetona:azeite de oliva (3:1)). Os tratamentos foram realizados a cada 3 dias (entre os dias 14 a 29), no qual os animais receberam a aplicação tópica dos biomateriais ou a HC (creme comercial).

No 30º dia, foi avaliado o comportamento de coçar dos animais, sendo mensurado o tempo gasto coçando o nariz, as orelhas e a pele dorsal com as patas por um período de 20 minutos (KIM et al. 2014). Posteriormente, os animais foram submetidos à eutanásia e um fragmento do dorso foi removido para a determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO), de acordo com SUZUKI et al., (1983), com algumas modificações. Os resultados foram expressos como a densidade óptica (DO)/mg proteína/min.

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

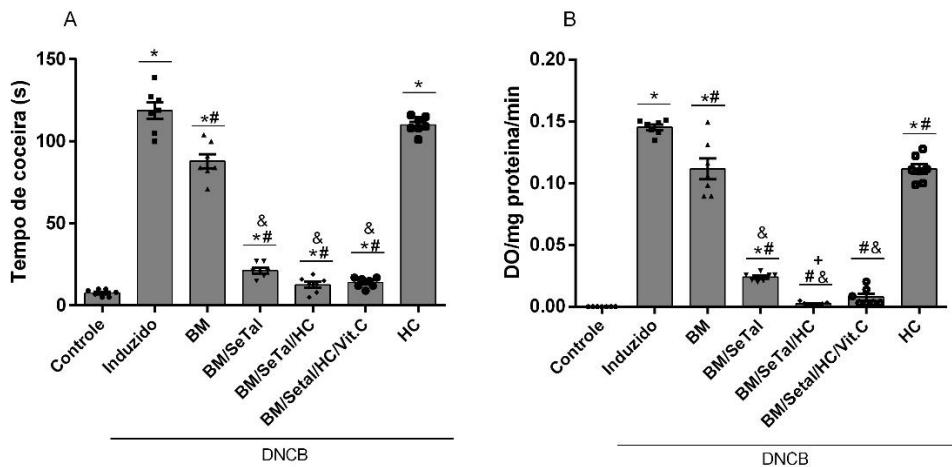
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 2A, o tratamento com os biomateriais incorporados com SeTal, SeTal/HC e SeTal/HC/Vit.C protegeram contra o aumento no tempo

de coçar induzido pelo DNCB. Entretanto, o controle positivo, HC, não foi capaz de reverter esse parâmetro.

Os resultados apresentados na figura 2B revelam que os tratamentos com os biomateriais incorporados com SeTal, SeTal/HC, SeTal/HC/Vit.C e a HC (creme), revertem a atividade da enzima MPO no dorso dos camundongos. Sendo que o efeito dos biomateriais foi superior ao efeito da HC em reduzir da atividade desta enzima. Ademais, se observou que o tratamento do biomaterial incorporado com SeTal/HC apresentou efeito superior ao biomaterial incorporada somente com SeTal.

Dessa forma, os resultados demonstram que os biomateriais exerceiram uma melhora no comportamento de coçar e foram capazes de reverter a atividade inflamatória causada nos animais.



**Figura 2.** Efeito dos biomateriais no comportamento de coçar (A) e na atividade da enzima MPO no dorso dos camundongos após a indução com o DNCB. (\*), (#) (+) e (&) indicam  $p < 0,05$ , quando comparado ao grupo controle, induzido, biomaterial/SeTal e com o controle positivo, respectivamente. BM: Biomaterial; HC: Hidrocortisona.

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que os biomateriais incorporados com SeTal, SeTal/HC, SeTal/HC/Vit.C foram efetivos na melhora do sintoma comportamental e inflamatório causado pela DA (induzida por DNCB nos camundongos). Portanto, esses biomateriais representam uma possível estratégia terapêutica para o tratamento dessa patologia. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nessa ação.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERKE, R.; SINGH, A.; GURALNICK, M. Atopic dermatitis: an overview. **American family physician**, United States, vol. 86, no. 1, p. 35–42, Jul. 2012. .
- CHAN, C.-C.; LIOU, C.-J.; XU, P.-Y.; SHEN, J.-J.; KUO, M.-L.; LEN, W.-B.; CHANG, L.-E.; HUANG, W.-C. Effect of dehydroepiandrosterone on atopic dermatitis-like skin lesions induced by 1-chloro-2,4-dinitrobenzene in mouse. **Journal of dermatological science**, Netherlands, vol. 72, no. 2, p. 149–157, Nov. 2013.
- CONTARDI, M.; HEREDIA-GUERRERO, J. A.; GUZMAN-PUYOL, S.; SUMMA, M.; BENÍTEZ, J. J.; GOLDONI, L.; CAPUTO, G.; CUSIMANO, G.; PICONE, P.; DI

- CARLO, M.; BERTORELLI, R.; ATHANASSIOU, A.; BAYER, I. S. Combining dietary phenolic antioxidants with polyvinylpyrrolidone: transparent biopolymer films based on p-coumaric acid for controlled release. *J. Mater. Chem. B*, vol. 7, no. 9, p. 1384–1396, 2019.
- KIM, H.; KIM, J. R.; KANG, H.; CHOI, J.; YANG, H.; LEE, P.; KIM, J.; LEE, K. W. 7,8,4'-Trihydroxyisoflavone attenuates DNCB-induced atopic dermatitis-like symptoms in NC/Nga mice. *PLoS one*, vol. 9, no. 8, p. e104938, 2014.
- MEENA, S.; GUPTA, L. K.; KHARE, A. K.; BALAI, M.; MITTAL, A.; MEHTA, S.; BHATRI, G. Topical Corticosteroids Abuse: A Clinical Study of Cutaneous Adverse Effects. *Indian journal of dermatology*, vol. 62, no. 6, p. 675, 2017.
- MOCHIZUKI, H.; SCHUT, C.; NATTKEMPER, L. A.; YOSIPOVITCH, G. Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. *Allergology International*, vol. 66, no. 1, p. 14–21, 2017.
- RING, J.; ALOMAR, A.; BIEBER, T.; DELEURAN, M.; FINK-WAGNER, A.; GELMETTI, C.; GIELER, U.; LIPOZENCIC, J.; LUGER, T.; ORANJE, A. P.; SCHÄFER, T.; SCHWENNESEN, T.; SEIDENARI, S.; SIMON, D.; STÄNDER, S.; STINGL, G.; SZALAI, S.; SZEPIETOWSKI, J. C.; TAÏEB, A.; ... DARSOW, U. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, England, vol. 26, no. 9, p. 1176–1193, Sep. 2012.
- SIEGELS, D.; HERATIZADEH, A.; ABRAHAM, S.; BINNMYR, J.; BROCKOW, K.; IRVINE, A. D.; HALKEN, S.; MORTZ, C. G.; FLOHR, C.; SCHMID-GRENDELMEIER, P.; VAN DER POEL, L. A.; MURARO, A.; WEIDINGER, S.; WERFEL, T.; SCHMITT, J. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 76, no. 4, p. 1053–1076, 2021.
- SILVERBERG, J. I.; BARBAROT, S.; GADKARI, A.; SIMPSON, E. L.; WEIDINGER, S.; MINA-OSORIO, P.; ROSSI, A. B.; BRIGNOLI, L.; SABA, G.; GUILLEMIN, I.; FENTON, M. C.; AUZIERE, S.; ECKERT, L. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2021.
- SUZUKI, K.; OTA, H.; SASAGAWA, S.; SAKATANI, T.; FUJIKURA, T. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. *Analytical biochemistry*, United States, vol. 132, no. 2, p. 345–352, Jul. 1983.
- VOSS, G. T.; DE OLIVEIRA, R. L.; DAVIES, M. J.; DOMINGUES, W. B.; CAMPOS, V. F.; SOARES, M. P.; LUCHESE, C.; SCHIESSER, C. H.; WILHELM, E. A. Suppressive effect of 1,4-anhydro-4-seleno-D-talitol (SeTal) on atopic dermatitis-like skin lesions in mice through regulation of inflammatory mediators. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 67, p. 126795, 2021.
- VOSS, G. T.; OLIVEIRA, R. L.; DE SOUZA, J. F.; DUARTE, L. F. B.; FAJARDO, A. R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, Netherlands, vol. 84, p. 90–98, Mar. 2018.
- ZIA, K. M.; TABASUM, S.; NASIF, M.; SULTAN, N.; ASLAM, N.; NOREEN, A.; ZUBER, M. A review on synthesis, properties and applications of natural polymer based carrageenan blends and composites. *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 96, p. 282–301, 2017.