



SÍNTESE, FORMULAÇÃO E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE FOTOSSENSIBILIZADORES MCHC-CHLORIN SOBRE *Trichophyton mentagrophytes*.

Hajar de Cássia Ghazzaoui Veiga¹

Prof^a Dra. Elisa Esposito²

Prof^o Dr. Adjaci Uchoa
Fernandes³

¹ Universidade Anhembi

² Universidade Federal de

Universidade Anhembi Morumbi,

Morumbi, São José dos Campos,

São Paulo, São José dos

São José dos Campos, Brasil

Brasil

Campos, Brasil

adjaci@hotmail.com

veigahajardecassia@yahoo.com.br

eesposito@unifesp.br

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

Área de Concentração: Terapia e Diagnóstico.

Linha de Pesquisa: Terapia Fotodinâmica

Resumo

Os dermatófitos são fungos filamentosos, hialinos, queratinofílicos, capazes de causar patologias em homens e animais (AGRAWAL, NANDEIBAM e DEVI, 2021). Há uma ampla variedade que podem causar patologias, afetando a pele, cabelos, unhas ou órgãos internos. A mais frequente são as onicomicoses que podem ser classificadas como superficiais, cutâneas, subcutâneas e profundas (LUNA, MENEZES, et al., 2020). Os Dermatófitos que acometem o tecido ungueal são mais prevalentes e apresenta inúmeras recidivas atribuídas à questão financeira, tratamento prolongado e/ou descontinuação, ineficácia ou intolerância ao medicamento, além de uma série de efeitos colaterais como hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais. (LISCANO, 2015)

A aplicação da fotossensibilização na medicina tem se popularizado com o desenvolvimento da terapia fotodinâmica (TFD), envolve a administração de fotofarmaco e seguido de irradiação em comprimento de onda adequado (PERUSSI, 2007).

A obtenção de fotossensibilizadores (Fs) clorínicos não agregativos (MCHC-Chlorin), abre uma perspectiva muito promissora na (TFD), visto que apresentam alta absorção na janela terapêutica (666 nm), região onde a luz permeia excessivamente no tecido, baixa toxicidade no escuro, fácil

obtenção, farmacocinética e seletividade favorável e ainda se espera que exista uma proporcionalidade entre a dose e a resposta. (UCHOA, OLIVEIRA, et al., 2011)

Palavras-chave: Onicomicoses; Terapia Fotodinâmica; MCHC-Chlorin.

MÉTODO:

1- Síntese de 1-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (fenilmaleimida)

A fenilmaleimida foi obtida por reação de anilina com anidrido maleico, em éter etílico para a formação do ácido âmico correspondente. Em uma segunda etapa o ácido âmico foi aquecido a 70°C por um período de 6 horas, para a obtenção da fenilmaleimida, a qual foi purificada por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e diclorometano com 1% de metanol como fase móvel.

2- Síntese de MCHC-Chlorin

A MCHC-Clorina foi sintetizada por reação de cicloadição entre fenilmaleimida com protoporfirina IX em tolueno.

3- Linhagem de fungo e meios de cultura

Para o cultivo foi empregado o meio Agar Sabouraud-Dextrose (ASD), preparado de acordo com as recomendações do fabricante (Tabelas 1).

Tabela 1: Composição do meio ágar sabouraud-dextrose.

Componentes	Peso
Peptona (carne e caseína)	10,0g*
Glicose monoidratada	40,0g
Agar	15,0g

*g l⁻¹

No procedimento de preparação do meio de cultura ASD foi dissolvido 65 gramas, em 1L de água destilada. O meio foi esterilizado em autoclave a 121°C por 15 minutos.

3.1. Cultivo de *Trichophyton mentagrophytes*

Para determinação da atividade antifúngica dos fotossensibilizadores foi empregada a cepa da espécie *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9533 (*American Type Culture Collection*).

A cepa de *T. mentagrophytes* foi cultivada em meio ASD, incubado a 28°C por sete dias.

4- Ensaios *in vitro*: Após a separação e cultivo da cepa de *Trichophyton mentagrophytes* serão realizados ensaios *in vitro*.

5- Fonte de irradiação: Será construída uma placa de irradiação adequada para cada placa de cultivo que emitam laser vermelho 666 nm na região desejada.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

1- Síntese de 1-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (fenilmaleimida)

A fenilmaleimida, obtida com rendimento de 82%, foi perfeitamente caracteriza por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massa com alta resolução.

2- Síntese de MCHC-Chlorin

A MCHC-Clorina foi sintetizada por reação de ciclo adição de Diels-Alder entre fenilmaleimida com protoporfirina IX em tolueno com rendimento global de 56%. A reação de Diels-Alder é uma reação regioseletiva e estereoseletiva. As reações foram controladas e a temperatura reduzida, fornecendo exclusivamente o produto de cicloadição *endo*. A reação leva a formação de dois isômeros A e B, que são formados nas mesmas proporções 1:1. A figura 2 apresenta a rota sintética de forma esquemática.

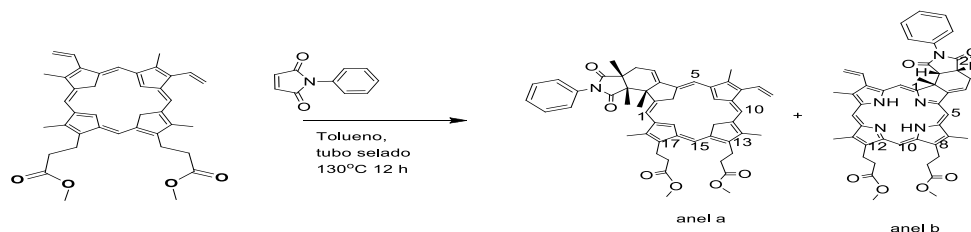


Fig. 2 - Sínteses de MCHC-Chlorin

Ambos isômeros foram perfeitamente caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massa com alta resolução.

CONCLUSÕES:

O rendimento da síntese de MCHC-Clorina corrobora com os dados da literatura. Os isômeros obtidos serão testados, em ensaios *in vitro*, para o tratamento de onicomicoses produzidas por *Tricophyton mentagrophytes*.



FOMENTO

O presente trabalho conta com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Os autores agradecem ao Instituto Ânima pelo apoio Concedido ao projeto de pesquisa.

REFERÊNCIAS:

AGRAWAL, Shivankar; Nandeibam, Jusna; Devi, Indira. **Danger Of Exposure To Keratinophilic Fungi And Other Dermatophytes In Recreational Place In The Northeast Region Of India.** Aerobiologia, Nova Deli, P. 1-12, Julho 2021.

LISCANO, Mari G. H. **Suscetibilidade de Trichophyton rubrum e Trychophyton mentagrophytes frente a agentes antifúngicos,** Santa Maria, RS, Brasil, 2015

LUNA, Aislany W. N. et al. **Espécies fúngicas responsáveis por onicomicoses em pacientes atendidos no município de Petrolina,** Pernambuco. **Brazilian Journal of Health Review,** Curitiba, v. 3, n. 5, p. 12881-12891, setembro/outubro 2020.

PERUSSI, Janice R. **Inativação Fotodinâmica de Microrganismos ,** São Paulo, 2007.

UCHOA, Adjaci F. et al. **Chlorin Photosensitizers Sterically Designed To Prevent,** 20 September 2011. 8824-8832.

