

ANÁLOGOS DE PARACETAMOL CONTENDO SELÊNIO: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO

AMANDA BORGES LIMA¹; ROBERTO B. MORAIS²; ARIANA S. LIMA³; RENATA L. DE OLIVEIRA⁴; DIEGO ALVES⁵; LUCIELLI SAVEGNAGO⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – amandablima22@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – robertomoraiss500@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – arianallima@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – renataleivas15@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – dsalves@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil. – luciellisavegnago@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O selênio (Se) é um micronutriente essencial que desempenha papel importante na defesa antioxidante por meio de selenoproteínas como glutathione peroxidase, tioredoxina redutase e selenoproteína P, que regulam o equilíbrio redox e protegem o organismo contra danos oxidativos (FERREIRA, 2021; KUOKAWA, 2013; KANG, 2020). Além disso, o Se possui propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, sendo investigado como agente terapêutico em doenças associadas ao estresse oxidativo, incluindo fibromialgia, depressão maior, ansiedade, doença de Alzheimer e Parkinson (AVERY, 2019; FERREIRA, 2021; BIRMANN et al., 2022).

De forma complementar, o acetaminofeno, mais conhecido como paracetamol, é um medicamento de venda livre mais utilizado no mundo para o alívio da dor e redução de febre em adultos e crianças (CHIEF ET AL., 2018; DUGGAN ET AL., 2009). Seu mecanismo de ação envolve principalmente a inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, pela inibição das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), além das suas ações na modulação de vias serotoninérgicas, endocanabinoides e canais iônicos (CHIEF ET AL., 2018; DUGGAN ET AL., 2009; JÓŹWIAK-BEBENISTA et al., 2014; AYOUB, 2020; DANI et al., 2007). No entanto, a administração em altas doses leva à formação do metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que esgota os níveis de glutathione e desencadeia estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e necrose celular (WONG, 2017; LARSEN, 2014).

Diante desse cenário, a associação entre o potencial terapêutico do selênio e as limitações do paracetamol abre caminho para o desenvolvimento de novos compostos híbridos. Assim, nosso grupo de pesquisa vem investigando análogos do paracetamol contendo Se, buscando combinar o efeito analgésico clássico com propriedades antioxidantes adicionais. A análise computacional dessas interações permite ainda prever um possível perfil anti-inflamatório associado à incorporação do Se. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo avaliar as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de análogos de paracetamol contendo Se, bem como investigar seu potencial para um perfil terapêutico mais seguro, baseado na seletividade de inibição da COX.

2. METODOLOGIA

2.1 Compostos

Os compostos A e B (Figura 1) foram sintetizados pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Para os

ensaios *in vitro*, os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) e testados nas concentrações finais de 10, 50, 100 e 500 μM . A vitamina C (Sigma-Aldrich) na concentração de 500 μM foi utilizado como controle positivo, água como controle negativo e DMSO como veículo dos compostos para todos os testes *in vitro*.

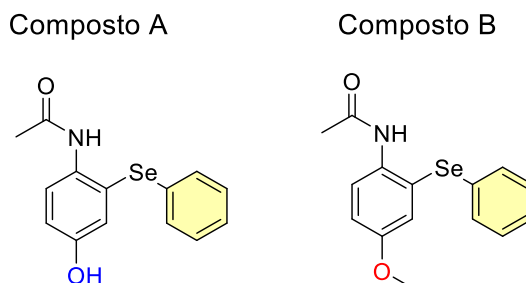


Figura 1. Estrutura dos compostos análogos de paracetamol. (A) N-(4-hidroxifenil)-2-fenilselenoacetamida; (B) N-(4-metoxifenil)-2-fenilselenoacetamida.

2.2 Ensaio de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

O potencial antioxidante dos compostos foi avaliado por meio do ensaio *in vitro* de peroxidação lipídica (TBARS), adaptado do método de Ruberto e Baratta (2000), utilizando gema de ovo como fonte lipídica. A peroxidação lipídica gera malonaldeído (MDA), que reage com o ácido tiobarbitúrico (TBA), formando um produto rosa, lido em espectrofotômetro a 532 nm. Os resultados são expressos em nmol de MDA/g de gema, refletindo o dano lipídico (ESTERBAUER E CHEESEMAN, 1990).

2.3 Docking molecular

Para avaliar o potencial de interação molecular, foram consideradas as isoformas 1 e 2 da enzima ciclooxygenase (COX), responsáveis pela conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandina H2 (PGH2), envolvidas nos processos inflamatórios e na modulação da dor (MAGALHÃES, 2012). As simulações foram realizadas utilizando AutoDock Vina, PyRx e ChemDraw, softwares amplamente empregados para modelagem molecular, visualização de estruturas e preparação de ligantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos no ensaio de TBARS, ambos os compostos A e B apresentaram efeito significativo na redução da peroxidação lipídica, demonstrando atividade comparável à observada para a vitamina C (Figura 2). O composto A apresentou redução da peroxidação lipídica em todas as concentrações testadas (10 - 500 μM) (Figura 2A). O composto B reduziu os níveis de MDA nas concentrações de 50, 100 e 500 μM (Figura 2B). Esses resultados indicam que ambos os compostos possuem atividade antioxidante relevante *in vitro*. Acredita-se que a incorporação do Se nos compostos provavelmente contribui para a redução da peroxidação lipídica verificada, corroborando estudos anteriores que demonstram o papel de moléculas seleno-orgânicas como agentes antioxidantes e neuroprotetores (BIRMANN et al., 2022; FERREIRA, 2021).

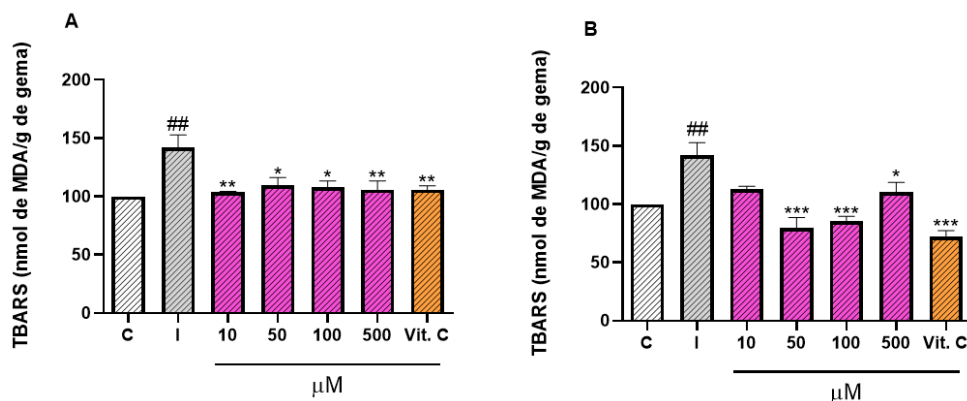


Figura 2. Efeito dos compostos (A) N-(4-hidroxifenil)-2-fenilselenoacetamida e (B) N-(4-metoxifenil)-2-fenilselenoacetamida sobre a peroxidação lipídica em gema de ovo, avaliado pelo ensaio de TBARS. Os dados estão expressos em média \pm erro padrão da média ($n = 3$). Sendo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ em relação ao grupo induzido e ## $p < 0,01$ em relação com controle. As análises foram feitas por ANOVA de uma via seguido pelo teste *post hoc* de Tukey. C – Controle; I – Induzido; Vit. C – Vitamina C.

As análises de *docking molecular* evidenciaram que ambos os compostos A e B apresentam afinidade significativa pelas enzimas COX-1 e COX-2. O composto A mostrou valores de afinidade de $-8,7$ kcal/mol para COX-1 e $-8,6$ kcal/mol para COX-2, indicando uma interação equilibrada entre as duas isoformas. Já o composto B apresentou uma afinidade de $-8,6$ kcal/mol para COX-1 e $-9,0$ kcal/mol para COX-2, sugerindo uma preferência ligeiramente maior pela COX-2.

A inibição seletiva da COX-2 é desejável no desenvolvimento de anti-inflamatórios, pois reduz a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias sem comprometer a função gastroprotetora mediada pela COX-1 (CAPONE et al., 2007). Nesse contexto, os resultados sugerem que a presença do grupo metoxi no composto B pode favorecer sua afinidade pela COX-2, mantendo a capacidade de interação com a COX-1, indicando um perfil potencialmente mais seguro para uso terapêutico.

4. CONCLUSÕES

Os compostos A e B demonstraram atividade antioxidante significativa *in vitro* e afinidade favorável pelas enzimas COX-1 e COX-2, com o composto B exibindo maior seletividade para COX-2. Esses resultados indicam que ambos os compostos são promissores para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de reduzir o estresse oxidativo e modular respostas inflamatórias, justificando investigações futuras sobre sua eficácia e segurança.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERREIRA, L. F.; PEREIRA, M. A.; LIMA, J. S.; et al. The Impact of Nutrients on Mental Health and Well-Being: Insights From the Literature. **Frontiers in Nutrition**, Lausanne, v.8, p.656290, 2021.

KANG, D.; LEE, J.; WU, C.; et al. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. In: Kurokawa, S.; Berry, M.J. (Eds.). **Selenium: Role of the Essential Metalloid in Health**. Dordrecht: Springer, 2013. Cap.16, p.499–534.

KUROKAWA, S.; BERRY, M.J. Selenium. Role of the essential metalloid in health. In: Kurokawa, S.; Berry, M.J. (Eds.). **Selenium: Role of the Essential Metalloid in Health**. Dordrecht: Springer, 2013. Cap.16, p.499–534.

AVERY, J.C.; HOFFMANN, P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, Lausanne, v.10, n.9, p.1203, 2018.

BIRMANN, P.T.; CASARIL, A.M.; ABENANTE, L.; et al. Neuropharmacology of Organoselenium Compounds in Mental Disorders and Degenerative Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v.30, n.21, p.2357-2395, 2022.

CAPONE, M. L.; TACCONELLI, S.; DI FRANCESCO, L.; SACCHETTI, A.; SCIULLI, M. G.; PATRIGNANI, P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, Chieti, v. 82, n. 1-4, p. 85–94, jan. 2007.

CHIEF, I. et al. Interventions for treating paracetamol (acetaminophen) overdose. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Chichester, v.2013, n.CD003328, 2013.

DUGGAN, S.T.; SCOTT, L.J. Paracetamol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. **Drugs**, London, v.69, n.1, p.35–71, 2009.

JÓŹWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J.Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, Warsaw, v.71, n.1, p.11–23, 2014.

AYOUB, S.S. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. **Temperature**, v.8, n.4, p.351–371, 2021.

DANI, M.; et al. The local antinociceptive effects of paracetamol in a rat model of neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v.561, n.2–3, p.174–179, 2007.

WONG, A.; GRAUDINS, A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, v.55, n.8, p.879–892, 2017.

MAGALHÃES, W.S.; CORRÊA, C.M.; ALENCASTRO, R.B.; NAGEM, T.J. Bases moleculares da ação anti-inflamatória dos ácidos oleanólico e ursólico sobre as isoformas da ciclo-oxigenase por docking e dinâmica molecular. **Química Nova**, São Paulo, v.35, n.2, p.303–309, 2012.

RUBERTO, G.; BARATTA, M.T. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems. **Food Chemistry**, v.69, n.2, p.167–174, 2000.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In: **Methods in Enzymology**. San Diego: Academic Press, 1990. Cap.186, p.407–421.