

AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA TOXICIDADE AGUDA DO S-METIL-4-METILBENZENOSULFONOTIOATO EM CAMUNDONGOS

JULIA DA ROSA MENDES¹; ADRIANE KERN VILKE²; ANA PAULA STEFANELLO E SILVA³; JOSÉ EDUARDO V. FAGUNDES⁴; JULIANO ALEX ROEHR⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas - juliariosamendes5@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas - adriane.Vilke@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas - astefanello@gmail.com*

⁴*Instituto Federal Sul-Rio-Grandense - josefagundes@ifsul.edu.br*

⁵*Instituto Federal Sul-Rio-Grandense - julianoroehrs@gmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas - ethelwilhelm@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

Compostos orgânicos contendo enxofre têm despertado significativo interesse nas áreas de farmacologia e toxicologia, em razão de suas propriedades bioquímicas particulares, como a capacidade de interferir em processos oxidativos, modular atividades enzimáticas e interagir com biomoléculas essenciais (FREITAS, 2018). Dentre esses compostos, os tiossulfonatos destacam-se como uma classe funcional relativamente rara, caracterizada por um átomo de enxofre ligado a um grupo sulfonila ($-\text{SO}_2$) e a uma cadeia orgânica (LI et al., 2022).

Na farmacologia, compostos contendo grupos sulfonila e tiossulfônicos vêm sendo investigados devido ao seu potencial para exercer ações antimicrobiana, antiparasitária e antioxidante (GUPTA; GUPTA, 2021). Em especial, destaca-se a capacidade dos tiossulfonatos de se ligarem à resíduos de cisteína em proteínas, o que os torna candidatos promissores para o desenvolvimento de inibidores de enzimas como as cisteína-proteases (LI et al., 2022).

Sob a perspectiva toxicológica, compostos como o tiossulfato de sódio têm sido amplamente utilizados como antídotos, especialmente em casos de intoxicação por cianeto ou como protetores contra a toxicidade da cisplatina, devido à formação de complexos inativos com metais pesados (KARAMI et al., 2021).

O desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos segue um processo que abrange desde a descoberta inicial até a comercialização, passando por fases fundamentais como testes pré-clínicos, ensaios clínicos e aprovação regulatória. Nesse contexto, os testes pré-clínicos representam uma fase crítica para a avaliação da toxicidade de moléculas candidatas, assegurando que apresentem segurança suficiente para o avanço aos estudos em humanos (CHI et al., 2022). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade aguda do composto S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato em camundongos, por meio de análises bioquímicas do estado oxidativo nos tecidos hepático, renal e cerebral.

2. METODOLOGIA

O composto S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato foi sintetizado e caracterizado no Laboratório de Síntese Orgânica do Instituto Federal Sul-Rio-Grandense, Campus Pelotas.

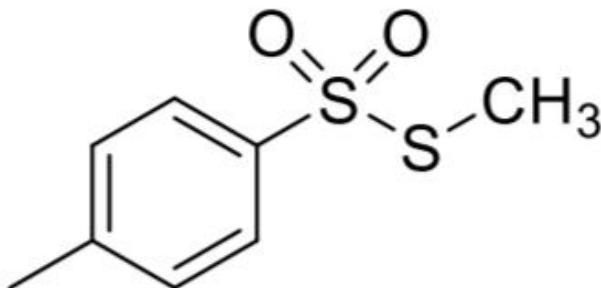


Figura 1. Estrutura química do S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato

Os experimentos foram realizados segundo as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), segundo também a diretriz 423 da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Foram utilizados camundongos machos adultos de 60 dias de idade, da linhagem Swiss, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas.

Para os testes os animais foram aleatoriamente divididos em 3 grupos, com 3 animais cada: I) Controle (recebeu 10 ml/kg de óleo de canola, por via intragástrica (i.g.)); II) Composto 50 mg/Kg i.g.; III) Composto 300 mg/Kg i.g. O composto foi administrado apenas uma vez no primeiro dia do protocolo experimental. Os animais foram observados durante 14 dias consecutivos quanto aos sinais de toxicidade. No 14º, a eutanásia foi realizada por sobredose de isoflurano; posteriormente, foram coletados os tecidos hepático, cerebral e renal para análises bioquímicas.

2.1 Análises Bioquímicas (ex vivo)

Os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinados conforme metodologia descrita por OHKAWA et al. (1979). A atividade da enzima catalase (CAT) foi avaliada segundo a metodologia descrita por AEBI (1984). Os níveis de tíois não proteicos (NPSH) foram determinados conforme metodologia descrita por ELLMAN (1959).

2.2 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software GraphPad Prism 10.2. Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). A significância estatística foi determinada por meio de ANOVA de uma via, paramétrica ou não paramétrica. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

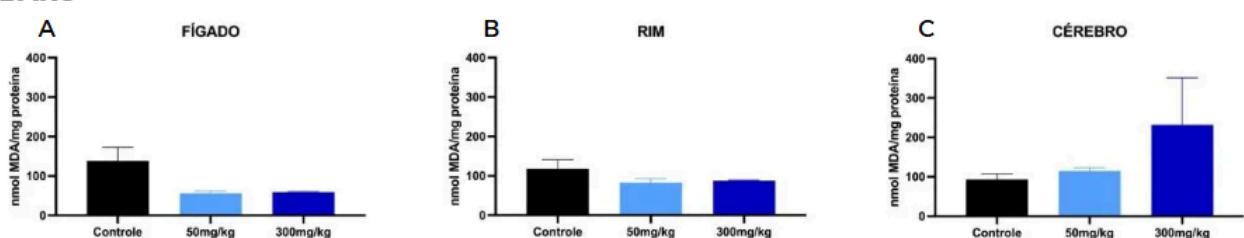
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foi observado mortalidade e/ou sinais clínicos de toxicidade nos animais expostos ao composto S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato. Conforme demonstrado na Figura 2 (A–C), não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) entre os grupos experimentais. Na Figura 2 (D–F), é possível observar que a atividade da enzima Catalase (CAT) não foi alterada pelo tratamento com o composto em todos os tecidos e doses testadas. Quanto aos

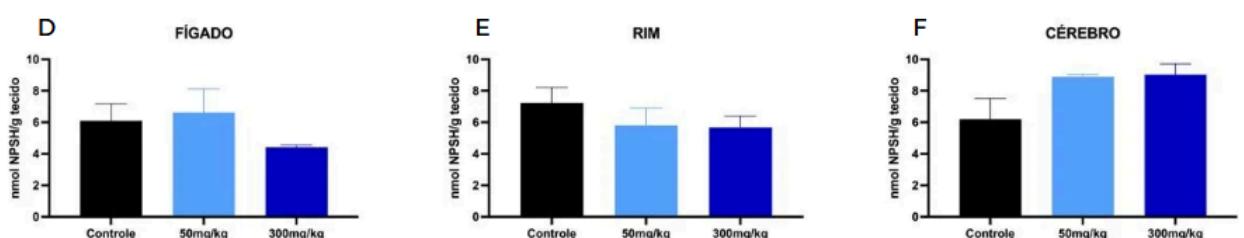
níveis de tióis não proteicos (NPSH) apresentados na Figura 2 (G–I), em ambas as doses testadas (50 e 300 mg/kg) a análise estatística não revelou diferenças significativas entre os grupos.

Dessa forma, os dados obtidos nesta avaliação indicam a ausência de diferenças estatísticas nos testes *ex vivo* (TBARS, CAT e NPSH), o que sugere que o composto S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato, nas doses testadas (50 mg/kg e 300 mg/kg), não promoveu alterações tóxicas oxidativas mensuráveis nos tecidos hepáticos, renais e cerebrais de camundongos. Esses resultados reforçam a hipótese de que o composto apresenta um perfil de segurança favorável, já que não induziu estresse oxidativo mensurável em parâmetros clássicos como peroxidação lipídica ou redução de defesas antioxidantes importantes.

TBARS



CAT



NPSH

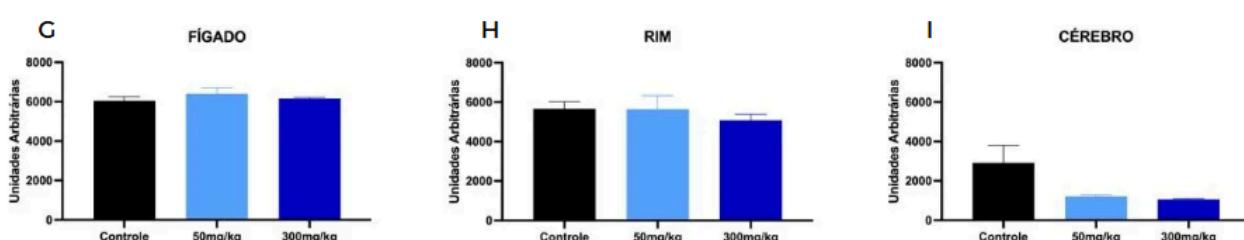


Figura 2. Efeitos da administração aguda do composto S-metil-4-metilbenzenosulfonotioato (50 e 300 mg/kg) nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no fígado (A), rim (B) e cérebro (C), atividade da enzima catalase (CAT) no fígado (D), rim (E), cérebro (F) e nos níveis de grupos tióis não proteicos (NPSH) no fígado (G), rim (H) e cérebro (I) de camundongos ($n=3$ animais/grupo). Os dados foram analisados por ANOVA de uma via paramétrica unidirecional (fígado e cérebro) ou não paramétrica (rim).

4. CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos, o composto não promoveu alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo avaliados (TBARS, CAT e NPSH) nos tecidos hepáticos, renais e cerebrais de camundongos. Esses achados indicam um perfil de baixa toxicidade oxidativa, mesmo em doses elevadas, reforçando seu potencial como candidato bioativo seguro. Estudos adicionais com maior tamanho amostral, exposição crônica ou modelos induzidos de estresse oxidativo em testes pré-clínicos poderão elucidar melhor seus efeitos protetores ou adaptativos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121-126, 1984.
- CHI, L. H.; BURROWS, A. D.; ANDERSON, R. L. Can preclinical drug development help to predict adverse events in clinical trials?. **Drug discovery today**, v. 27, n. 1,p. 257-268, 2022.
- ELLMAN, G. L.; Tissue sulfhydryl groups. **Archives Biochemistry Biophysics**, v. 82, p.70-77,1959.
- FARRAR, B. G. et al. Reporting and interpreting non-significant results in animal cognition research. **PeerJ**, [S.I.], v. 11, e14963, 9 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.14963>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36919170/>. Acesso em: 24 jul. 2025.
- FREITAS, Q. P. S. B. **Síntese e avaliação da atividade anti-Mycobacterium tuberculosis de tiossulfonatos e seus complexos metálicos**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.
- GUPTA, A.; GUPTA, A. K. Sulfur-containing pharmacophores in drug discovery: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 226, 113847, 2021.
- KARAMI, H. et al. Sodium thiosulfate protects against cisplatin-induced nephrotoxicity: preclinical evidence and clinical implications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 635942, 2021.
- LI, C. et al. Thiosulfonates as emerging bioactive sulfur-containing compounds: recent advances in synthesis and biological applications. **Chinese Chemical Letters**, v. 33, n. 8, p. 3865–3873, 2022.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, 1979.