



ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E TOXICIDADE DE *DIMETHYL TRISULFIDE* POR MODELO *in silico*

Débora Cássia Montaholi^{1*}, Jean Eduardo Meneguello¹, Katiany Rizzieri
Caleffi-Ferracioli¹, Regiane Bertin de Lima Scodro¹, Rosilene Fressatti Cardoso¹

¹Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá, PR, Brasil.

*deh.cassia@hotmail.com

Área Temática: Doenças infecciosas e parasitárias

Resumo

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma preocupação no combate à tuberculose. O desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos ou a utilização de outros fármacos que aprimorem a atividade de um antimicrobiano de maneira sinérgica representa uma melhoria no atual esquema terapêutico da tuberculose. As análises das características físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas dessas moléculas candidatas a fármacos, por modelagens *in silico*, permitem virtualmente antecipar alguns comportamentos de tais moléculas. Essas ferramentas contribuem para análises importantes como biodisponibilidade oral, absorção gastrointestinal, passagem pela barreira hematoencefálica e ações deletérias como potencial tumorigênico e irritante. *Dimethyl trisulfide* (DT) é uma das moléculas majoritárias que compõem uma das frações dos óleos essenciais de *Gallesia integrifolia* (Spreng) Harms, uma planta nativa do território brasileiro, com comprovada atividade *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi caracterizar *in silico* as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas da molécula *dimethyl trisulfide*. Para tal, foram utilizados os softwares *Swiss ADME*, *Molinspiration Cheminformatics* e *Osiris Property Explorer*. A molécula *dimethyl trisulfide* apresentou conformidade com as regras de Lipinski, além de alta absorção gastrointestinal, passagem pela barreira hematoencefálica. Ademais, não possui efeitos irritantes e não afeta o processo reprodutivo, porém pode causar efeitos mutagênicos e tumorigênicos.

Palavras-chave: Resistência a medicamentos; modelos *in silico*; tuberculose.

Introdução

A molécula *Dimethyl trisulfide* é majoritária compondo os óleos essenciais de *Gallesia integrifolia* (Spreng) Harms, uma planta nativa do território brasileiro, com comprovada atividade *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). De acordo com estudos prévios de Montaholi *et al.*, (2022), com óleos essenciais e extratos brutos, bem como a molécula *dimethyl trisulfide*, apresentou concentração inibitória mínima (CIM) de 15,36 µg/mL contra *Mtb* H₃₇Rv. A investigação de novas moléculas para o tratamento de doenças infecciosas, que inclui a tuberculose vem ao encontro das necessidades para o controle dessa doença. Atualmente, a tuberculose possui terapêutica complexa, constituída por quatro fármacos por dois meses e após, dois fármacos por quatro meses, totalizando um período de seis meses. No entanto, a toxicidade desses fármacos leva ao abandono da terapêutica devido aos efeitos colaterais comum entre os pacientes. O abandono do tratamento pelo paciente pode causar o surgimento de resistência em *Mtb* aos fármacos disponíveis. Esse fato, tem levado a um cenário de aumento da resistência de casos de tuberculose, o que torna mais oneroso e difícil de tratar os doentes com tuberculose (Dheda *et al.*, 2024).



Deste modo, o desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos ou a utilização de fármacos que melhorem a atividade de um antimicrobiano de maneira sinérgica, representaria um avanço no combate da doença. Assim, a caracterização *in silico* permite a análise de diferentes características físico-químicas, farmacocinéticas, e farmacodinâmicas, antes do início dos testes *in vitro* e *in vivo*, podendo prever comportamentos deletérios importantes (Ganorkar *et al.*, 2022). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi caracterizar *in silico* as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas da molécula *dimethyl trisulfide*.

Materiais e métodos

A avaliação *in silico* das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), foi realizada pelos softwares *Swiss ADME* (Daina *et al.*, 2017) utilizando-se a estrutura química de *dimethyl trisulfide*. A análise nos softwares *Molinspiration Cheminformatics* e *Osiris Property Explorer* por meio da comparação da molécula em estudo com um banco de dados próprio que contém moléculas tóxicas e não tóxicas (Lopes da Silva *et al.* 2019), foram utilizadas para determinar os possíveis efeitos deletério de *dimethyl trisulfide*.

Resultados e discussão

Tabela 1. Propriedades físico-químicas e farmacocinéticas *in silico* de *dimethyl trisulfide*.

Regras de Lipinski				Propriedades farmacocinéticas		
PM ^(1;&)	MLogP ^(2;§)	NAH ^(3;&)	NDH ^(4;&)	Permeabilidade	ASPT ^(6;&)	%ABS GI ^(7;&)
126.6 g/mol	1.84	0	0	– BHE ^(5;&) Sim	75.90 A ²	Alta

⁽¹⁾peso molecular; ⁽²⁾coeficiente de partição octanol-água; ⁽³⁾número de aceptores de hidrogênio; ⁽⁴⁾número de doadores de hidrogênio; ⁽⁵⁾barreira hematoencefálica; ⁽⁶⁾área de superfície polar topológica; ⁽⁷⁾% de absorção gastrointestinal.

[&]Swiss ADME; [§]Molinspiration Cheminformatics.

Tabela 2. Análise *in silico* de prováveis efeitos deletérios de *dimethyl trisulfide*.

Aspectos toxicológicos*			
Irritante	Mutagênico	Tumorigênico	Efeito reprodutivo
Não	Sim	Sim	Não

*Analisado pelo software *Osiris Property Explorer*.

As regras de Lipinski determinam se uma molécula em estudo possui características físico-químicas apropriadas para uma absorção oral adequada. Para tal, a molécula deve possuir menos de 5 doadores de hidrogênio, menos de 10 receptores de hidrogênio, peso molecular inferior a 500 g/mol e MLog P menor que 5 (Roskoski *et al.*, 2019). A tabela 1 expõe os resultados das análises *in silico* de *dimethyl trisulfide*. Observa-se que a molécula *dimethyl trisulfide* apresenta conformidade com todas as regras estabelecidas por Lipinski. Em relação às propriedades farmacocinéticas, os parâmetros analíticos do software classificam a molécula como permeável à barreira hematoencefálica e também apresenta alta absorção gastrointestinal, sendo essas



características relacionadas aos baixos valores de peso molecular e da área de superfície topológica da molécula (Ullah *et al.*, 2019). Na tabela 2, os resultados da análise pelos softwares *Molinspiration Cheminformatics* e *Osiris Property Explorer*, demonstraram que a molécula *dimethyl trisulfide* não possui ação irritante e não tem efeitos deletérios na reprodução humana, como infertilidade, abortos e defeitos no desenvolvimento fetal. No entanto, a substância pode causar efeitos deletérios mutagênicos e tumorigênicos, que devem ser melhor investigados por testes *in vitro*, considerando a natureza virtual dos dados

Conclusões

A predição *in silico* do comportamento físico-químico e farmacocinético da molécula *dimethyl trisulfide*, demonstrou-se favorável à continuação do seu estudo, devido à alta absorção gastrointestinal, não apresentar efeitos irritantes e também não afetar a função reprodutiva. Os efeitos mutagênicos e tumorigênicos, indicados *in silico*, sinalizam a necessidade de desenhos experimentais *in vitro* antes do seu avanço no *pipeline* de pesquisas de fármacos antituberculose.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório de Bacteriologia Médica da Universidade Estadual de Maringá, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

MONTAHOLI, D. C. *et al.* Essential oil of *Gallesia integrifolia* is active against mycobacteria. **Future Microbiology**, v. 18, n. 2, p. 107–116, 1 jun. 2022.

DHEDA, K. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, p. 1–27, 24 mar. 2024.

GANORKAR, S. B.; HEYDEN, Y. V. Recent trends in pharmaceutical analysis to foster modern drug discovery by comparative in-silico profiling of drugs and related substances. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 157, p. 116747, 1 dez. 2022.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. *Swiss ADME*: a Free web Tool to Evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 3 mar. 2017. Disponível em: <http://www.swissadme.ch>. Acesso em 01 de julho de 2024.

Molinspiration Cheminformatics Software. Disponível em: www.molinspiration.com. Acesso em 01 de julho de 2024.

Osiris Property Explorer software. Disponível em: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/index.html>. Acesso em 01 de julho de 2024.

ROSKOSKI, R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. **Pharmacological Research**, v. 144, p. 19–50, jun. 2019.



ULLAH, A. *et al.* Molecular Docking and Pharmacological Property Analysis of Phytochemicals from *Clitoria ternatea* as Potent Inhibitors of Cell Cycle Checkpoint Proteins in the Cyclin/CDK Pathway in Cancer Cells. **Computational Molecular Bioscience**, v. 09, n. 03, p. 81–94, 2019.

LOPES DA SILVA, R. A. *et al.* Determinação de parâmetros físico-químicos de derivados triazólicos da vanilina com potencial atividade farmacológica. **Seminário de Iniciação Científica**. Instituto Federal de Minas Gerais. 2019.

VIEIRA, D. E. O.; GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1049–1055, dez. 2008.