



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO FARMÁCIA

BÁRBARA RAWENE PEREIRA DOS SANTOS

**ATIVIDADE DO COMPOSTO 1-(4- CLOROFENIL)-3-(1,3,4-TIODIAZOL-2-IL)
TIOUREIA (MS06) NA ÚLCERA GÁSTRICA *IN VIVO* E *IN VITRO*.**

CAMPINA GRANDE – PB

2025

BÁRBARA RAWENE PEREIRA DOS SANTOS

**ATIVIDADE DO COMPOSTO 1-(4-CLOROFENIL)-3-(1,3,4-TIODIAZOL-2-IL)
TIOUREIA (MS06) NA ÚLCERA GÁSTRICA *IN VIVO* E *IN VITRO*.**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado a Coordenação/Departamento do curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dra. Vanda Lucia dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Francisco José Batista Júnior

CAMPINA GRANDE- PB

2025

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S237a Santos, Barbara Rawene Pereira dos.

Atividade do composto 1-(4-CLOROFENIL)-3-(1,3,4-TIODIAZOL-2-IL) TIÓUREIA (MS06) na úlcera gástrica *in vivo e in vitro* [manuscrito] / Barbara Rawene Pereira dos Santos. - 2025.

27 p. : il. colorido.

Digitado. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025. "Orientação : Profa. Dra. Vanda Lucia dos Santos, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "Coorientação: Prof. Dr. Francisco José Batista Júnior, Centro Universitário Unifacisa "

1. Lesão ulcerativa. 2. Atividade antiulcerogênica. 3. Contratilidade *in vitro*. I. Título

21. ed. CDD 615.19

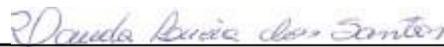
BÁRBARA RAWENE PEREIRA DOS SANTOS

ATIVIDADE DO COMPOSTO 1-(4-CLOROFENIL)-3-(1,3,4-TIODIAZOL-2-IL)
TIOUREIA (MS06) NA ÚLCERA GÁSTRICA *IN VIVO* E *IN VITRO*.

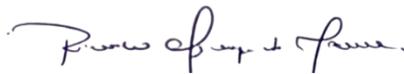
Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)
apresentado a Coordenação/Departamento do
curso de Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 22/05/2025.

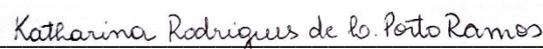
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dr^a. Vanda Lucia dos Santos (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dr^a. Katharina Rodrigues de Lima Porto Ramos
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

À Deus, “porque dEle, e por Ele, e para Ele são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente.” (Romanos 11:36),
DEDICO.

“Pois só quem sonha consegue alcançar.”

Meteoro - Luan Santana

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de fármacos heterocíclicos.....	10
Figura 2 - Estrutura molecular da Famotidina.....	10
Figura 3 - Estrutura molecular MS01	10
Figura 4 - Área de lesão ulcerativa no modelo de úlcera induzida por etanol	20
Figura 5 - Fotografia original dos estômagos de camundongos no modelo de úlcera induzida por etanol	17
Figura 6 - Efeito inibitório do MS06 na contração induzida por carbamilcolina (1 μ M) em fundo de estômago isolado de camundongo.....	18

TABELAS

Tabela 1 - Evolução ponderal e consumo de água e ração e tratamento com MS06	16
Tabela 2 - Peso relativo dos órgãos dos camundongos tratados com MS06 (2000 mg.kg ⁻¹)..	16

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1	Desenvolvimento de fármacos na química medicinal	9
2.2	Compostos heterocíclicos e a sua relevância farmacológica	9
2.3	Úlcera péptica	11
2.3.1	Ácido Gástrico e Pepsina.....	11
2.3.2	Fatores de Risco	11
2.3.3	Inflamação e Estresse Oxidativo	11
2.3.4	Consequências e Complicações.....	11
2.4	Tratamento úlcera péptica	12
2.5	Toxicidade aguda de fármacos	12
2.6	Modelo de Úlcera Induzida por Etanol	13
2.7	Estudos de Contratilidade <i>in vitro</i>	13
3	METODOLOGIA	14
3.1	Definição do estudo	14
3.2	Delineamento da pesquisa	14
3.2.1	Obtenção do composto	14
3.2.2	Atividade farmacológica.....	14
3.2.3	Toxicidade aguda de dose única	14
3.2.4	Úlcera gástrica induzida por etanol	15
3.2.5	Contratilidade de tiras de fundo de estômago	15
3.2.6	Análise estatística	15
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	15
4.1	Avaliação de toxicidade aguda	15
4.2	Atividade antiulcerogênica	16
4.3	Avaliação da atividade antiespasmódica	18
5	CONCLUSÃO	19
	REFERÊNCIAS	20
	ANEXO A - CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	25

ATIVIDADE DO COMPOSTO 1-(4-CLOROFENIL)-3-(1,3,4-TIODIAZOL-2-IL) TIIOUREIA (MS06) NA ÚLCERA GÁSTRICA *IN VIVO* E *IN VITRO*.

ACTIVITY OF THE COMPOUND 1-(4-CHLOROPHENYL)-3-(1,3,4-THIODIAZOLE-2-YL) THIOUREA (MS06) IN GASTRIC ULCER *IN VIVO* AND *IN VITRO*.

Barbara Rawene Pereira dos Santos¹
Vanda Lucia dos Santos²

RESUMO

A úlcera péptica é uma lesão que ocorre em regiões expostas à acidez gástrica ou às enzimas do sistema digestivo. É caracterizada por um defeito na mucosa que pode se estender até o músculo, sendo mais frequente no estômago e no duodeno. O composto 1-(4-clorofenil)-3-(1,3,4-tiodiazol-2-il) tioureia (MS06) foi desenvolvido a partir do protótipo MS01 derivado da famotidina, o qual demonstrou atividade gastroprotetora em ensaios preliminares. O objetivo geral do trabalho foi investigar a toxicidade aguda e atividade gastroprotetora do composto MS06 *in vivo* e sua ação sobre a contratilidade de segmentos de músculos do trato gastrointestinal *in vitro*. Para tanto foi realizado os ensaios *in vivo* de toxicidade aguda de dose única e úlcera induzida por etanol e *in vitro* a curva concentração resposta em preparação de fundo de estômago contraído com carbamilcolina (1 µM). Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão e analisados por ANOVA one-way, seguido do pós-teste de Dunnet para os modelos de úlcera, e o teste de T-Student para o ensaio de toxicidade, onde os valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos, com aprovação ética (CEUA/UEPB 036/2023). No ensaio de toxicidade o MS06 (2000 mg/kg) não apresentou sinais de toxicidade, enquadrando-se na categoria V (DL50 > 2000 mg/kg) na diretriz OECD-423. Na indução de úlcera por etanol, o MS06 (12,5, 25 e 50 mg/kg) reduziu as áreas ulcerativas em 76,92%, 84,85% e 86,53%, respectivamente, com eficácia comparável à carbenoxolona (100 mg/kg). *In vitro*, o MS06 (100 µg/mL) inibiu mais de 90% das contrações induzidas por carbamilcolina em tiras isoladas de fundo gástrico de camundongo, o qual sugere ação espasmolítica e redução da suscetibilidade a formações de úlceras. Conclui-se que o composto em estudo apresenta baixa toxicidade e promissora atividade gastroprotetora, com destaque de seu potencial como fármaco antiulcerogênico. Entretanto, estudos complementares podem apoiar o desenvolvimento do MS06 como possível candidato a medicamento para tratar problemas gástricos.

Palavras-chave: lesão ulcerativa; atividade antiulcerogênica; contratilidade *in vitro*.

ABSTRACT

Peptic ulcer is a lesion that occurs in regions exposed to gastric acidity or enzymes of the digestive system. It is characterized by a defect in the mucosa that can extend to the muscle, being more frequent in the stomach and duodenum. The compound 1-(4-chlorophenyl)-3-(1,3,4-thiodiazol-2-yl) thiourea (MS06) was developed from the prototype MS01 derived from famotidine, which demonstrated gastroprotective activity in preliminary tests. The general

¹ Discente de Bacharel em Farmácia e integrante do Laboratório de Ensaios Farmacológicos na Universidade Estadual da Paraíba.

² Docente, Coordenadora de Departamento de Farmácia e do Laboratório de Ensaios Farmacológicos na Universidade Estadual da Paraíba.

objective of the study was to investigate the acute toxicity and gastroprotective activity of the compound MS06 *in vivo* and its action on the contractility of muscle segments of the gastrointestinal tract *in vitro*. For this purpose, *in vivo* single-dose acute toxicity and ethanol-induced ulcer tests were performed, as well as the *in vitro* concentration-response curve in a preparation of contracted stomach fundus with carbamylcholine (1 μ M). The results were expressed as mean \pm standard deviation and evaluated by analysis of variance (one-way ANOVA), followed by Dunnet's post-test for ulcer models, and the T-Sudent test for the toxicity assay, where p-values <0.05 were considered statistically significant. The protocols were submitted and approved by the Animal Use Ethics Committee of the State University of Paraíba (036/2023). In the toxicity assay, MS06 showed no signs of toxicity at a dose of 2000 mg/kg-1, which, based on the OECD-423 guideline, demonstrates that the compound MS06 fits into category V (lethal dose 2000mg to 5000mg). MS06 also demonstrated its effectiveness as a gastroprotector by inhibiting ulcerative areas by 76.92%, 84.85% and 86.53% at concentrations of 12.5, 25 and 50mg.kg-1, respectively, the area of ethanol-induced lesion in mice similar to Carbenoxolone 100mg and presented spasmodic activity in isolated strips of mouse stomach fundus at a concentration of 100 μ g/ml, inhibiting its contraction by more than 90%, which inhibits the anomalous contractions of the intestinal wall and reduces the susceptibility to ulcer formation. These data suggest that the compound has low toxicity and promising gastroprotective activity. However, complementary studies may support the development of MS06 as a possible drug candidate to treat gastric problems.

Keywords: ulcerative lesion; antiulcerogenic activity; *in vitro* contractility.

1 INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma lesão que ocorre na mucosa do estômago ou duodeno, resultante da agressão do ácido gástrico e outras substâncias digestivas, como a pepsina. Essas lesões são causadas por um desequilíbrio entre os fatores agressivos, e os mecanismos de defesa da mucosa gástrica (Kuna *et al.*, 2019).

Dentre as principais causas da formação de úlceras, destaca-se a infecção da bactéria *Helicobacter pylori* ou pelo uso prolongado de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Esses fatores enfraquecem a proteção natural do estômago, e tornam a mucosa mais vulnerável ao ataque dos ácidos digestivos (Wannmacher, 2007).

As duas principais classes de medicamentos usadas para tratar a úlcera péptica são os antagonistas dos receptores H₂, como a ranitidina, a famotidina e a cimetidina e os inibidores da bomba de prótons (IBP) como o omeprazol (Savarino *et al.*, 2017).

Esses fármacos trazem efeitos indesejados a curto e longo prazo, pois segundo Katzung; Trevor (2021), os IBP e antagonistas dos receptores H₂ apresentam efeitos colaterais comuns como dor de cabeça, náuseas, diarreia ou constipação, flatulências e dor abdominal, enquanto as adversidades a longo prazo chegam a hipomagnesemia, deficiência de vitamina B12, risco aumentado de fraturas ósseas para os IBP e ginecomastia, diminuição da libido ou impotência para os antagonistas dos receptores H₂.

Esses fatores, juntamente com a alta taxa de recorrência da úlcera péptica, têm incentivado a busca por novas opções de tratamento (Beiranvand, 2022). Assim, no campo da química medicinal, fragmentos heterocíclicos desempenham um papel importante, pois melhoram as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas das moléculas (Wang *et al.*, 2017).

Dessa perspectiva, o composto 1-(4-clorofenil)-3-(1,3,4-tiodiazol-2-il) tioureia (MS06) desenvolvido a partir de modificações estruturais no protótipo 1-fenil-3-(tiazol-2-il) tioureia

(MS01), um derivado da famotidina (medicamento antiúlcera disponível no mercado) que possui fragmentos heterocíclicos surge como um possível medicamento antiulcerogênico. Nosso grupo de pesquisa realizou uma triagem do potencial gastroprotetor do MS01, onde, em um modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em camundongos, o protótipo demonstrou uma inibição satisfatória da formação de úlceras gástricas (dados ainda não publicados).

O composto MS06 mostrou em estudos prévios de docking molecular, interações com a H⁺/K⁺ ATPase e receptores H₂ de histamina (Lócio (2022) (Acesso embargado)). Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar, *in vivo*, a atividade gastroprotetora do MS06, além de estudar, *in vitro*, sua ação sobre a contratilidade de segmentos musculares do trato gastrointestinal.

2 REFERENCIAL TEORICO

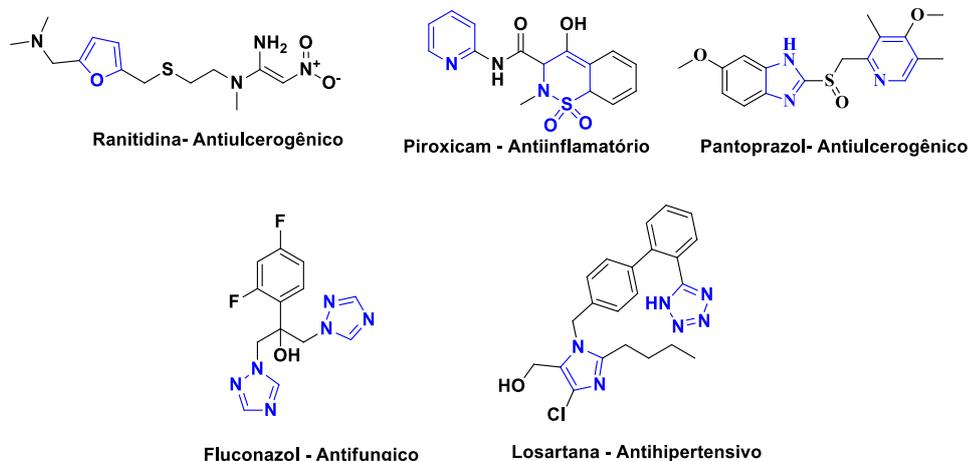
2.1 Desenvolvimento de fármacos na química medicinal

O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo que envolve várias disciplinas, englobando a identificação de alvos terapêuticos, a síntese e otimização de compostos bioativos, além da avaliação de sua segurança e eficácia por meio das abordagens LBDD (Ligand-Based Drug Design), SBDD (Structure-Based Drug Design) e FBDD (Fragment-Based Drug Design) (Patrick, 2017). A química medicinal tem um papel fundamental nesse processo, ao projetar e modificar compostos com potencial terapêutico, visando melhorar sua biodisponibilidade e reduzir efeitos adversos (Silverman & Holladay, 2014).

Nos últimos anos, as pesquisas têm focado na modificação estrutural de compostos já conhecidos, como os derivados da famotidina, para o tratamento de doenças gastrointestinais (Andrade *et al.*, 2021). Esses avanços têm permitido o desenvolvimento de novos agentes gastroprotetores, com perfis mais seguros e eficazes.

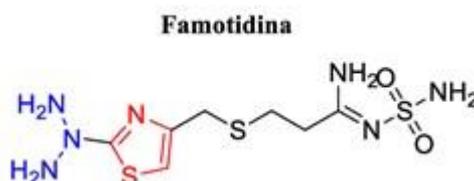
2.2 Compostos heterocíclicos e a sua relevância farmacológica

Os compostos heterocíclicos são amplamente utilizados na química medicinal devido à sua flexibilidade estrutural e ao seu grande potencial de atividade biológica (Joule & Mills, 2010). Moléculas que contêm anéis heterocíclicos, como os derivados de tiadiazol, apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas, antifúngicas e gastroprotetoras (Figura 1) (Khan *et al.*, 2018).

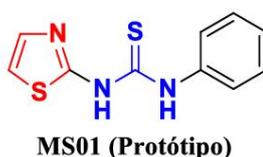
Figura 1 - Exemplos de fármacos heterocíclicos

Fonte: Lócio (2022).

Segundo Chatterjee *et al.*, 2019, a presença do anel de tiadiazol em novos compostos pode afetar diretamente a interação com alvos biológicos responsáveis pela proteção da mucosa gástrica.. Dessa forma, compostos heterocíclicos já disponíveis no mercado, como a famotidina (Figura 2), quando modificados estruturalmente se apresentam como candidatos ainda mais promissores para o tratamento de doenças gastrointestinais, como o protótipo MS01 utilizado no trabalho de Lócio (2022) (Figura 3). De acordo com H. M. Refat *et al.*, 2020, a síntese e avaliação de novos derivados de 1,3,4-tiadiazol revelaram uma expressiva atividade antioxidante, atribuída à capacidade dessa estrutura heterocíclica de estabilizar espécies reativas de oxigênio (ROS) por meio da doação de elétrons e da ressonância eletrônica. Esses resultados sugerem que compostos contendo o núcleo tiadiazol podem atuar na proteção da mucosa gástrica contra o estresse oxidativo, o que contribui para sua eficácia no tratamento de distúrbios gastrointestinais e possivelmente amplia seu espectro farmacológico.

Figura 2 - Estrutura molecular da Famotidina

Fonte: Fonte: Lócio (2022).

Figura 3 - Estrutura molecular MS01

Fonte: Lócio (2022).

2.3 Úlcera péptica

A úlcera péptica é uma doença caracterizada por lesão nas áreas expostas à acidez gástrica ou às enzimas do sistema digestivo. Histologicamente, essa condição é descrita por um defeito na mucosa que pode se estender até o músculo, sendo mais frequente no estômago e no duodeno proximal, e menos comum no esôfago, no duodeno distal ou no jejuno (Kuna *et al.*, 2019; Malfertheiner; Schulz, 2020).

Apesar da úlcera gástrica e duodenal serem lesões na mucosa do trato gastrointestinal, elas se diferem quanto à localização, sintomas e padrão de dor. A úlcera gástrica é caracterizada por lesões na mucosa do estômago que, clinicamente, se manifestam principalmente por dor epigástrica em queimação ou em pontada, comumente agravada logo após a ingestão de alimentos, o que pode levar à redução da ingestão alimentar por parte dos pacientes. Por outro lado, a úlcera duodenal se localiza no duodeno e apresenta dores algumas horas após a refeição ou durante a noite. As duas podem apresentar sintomas como queimação epigástrica, náuseas e desconforto abdominal (JAMESON *et al.* 2022).

2.3.1 Ácido Gástrico e Pepsina

O ácido gástrico, em conjunto com a pepsina, são fundamentais para a digestão dos alimentos. No entanto, quando os mecanismos de defesa da mucosa gástrica falham, esses fatores agressivos podem danificar a camada protetora da mucosa. A pepsina, uma enzima proteolítica, age sobre as células da mucosa gástrica, degradando proteínas essenciais para a manutenção de sua integridade (Ghosh *et al.*, 2019). Em condições normais, a mucosa gástrica é protegida por uma camada espessa de muco que contém bicarbonato, o qual neutraliza o ácido e protege as células da mucosa.

2.3.2 Fatores de Risco

O uso excessivo de AINEs é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas. Esses medicamentos inibem a síntese de prostaglandinas, substâncias responsáveis por manter a integridade da mucosa gástrica. Sem as prostaglandinas, a mucosa fica mais suscetível aos danos causados pelo ácido gástrico (Joule & Mills, 2010). Outros fatores, como o a infecção por *H. pylori*, responsável por cerca de 70% dos casos de úlcera gástrica (Rahman *et al.*, 2020), consumo excessivo de álcool, o tabagismo, má alimentação e o estresse, também desempenham um papel no desenvolvimento e agravamento da úlcera péptica (Khan *et al.*, 2018).

2.3.3 Inflamação e Estresse Oxidativo

A inflamação crônica da mucosa gástrica contribui para a piora das úlceras. Além disso, o estresse oxidativo, caracterizado pela produção excessiva de radicais livres, desempenha um papel importante na lesão celular. Esses radicais livres causam danos às células epiteliais, promovem a inflamação e agravam a úlcera (Pasricha *et al.*, 2019). O estresse oxidativo também interfere nos processos de reparo da mucosa e dificultam a cicatrização das úlceras.

2.3.4 Consequências e Complicações

As principais complicações da úlcera péptica incluem sangramento, perfuração e obstrução gástrica. O sangramento ocorre quando há erosão dos vasos sanguíneos na base da

úlcera, enquanto a perfuração é uma emergência médica que acontece quando a úlcera perfura a parede do estômago ou duodeno, permite que o conteúdo gástrico vaze para a cavidade abdominal e causa a peritonite (Zhao *et al.*, 2021). Além disso, a obstrução pode surgir devido ao inchaço da mucosa ou à formação de cicatrizes após a cura da úlcera que dificulte a passagem dos alimentos.

2.4 Tratamento úlcera péptica

O tratamento tradicional das úlceras pépticas baseia-se no uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs) e bloqueadores dos receptores H₂, além da antibioticoterapia quando há infecção por *Helicobacter pylori*. Os IBPs (como omeprazol, pantoprazol e esomeprazol) bloqueiam irreversivelmente a enzima H⁺/K⁺-ATPase nas células parietais gástricas, reduzem significativamente a secreção ácida e favorecem a cicatrização da úlcera (Katzung *et al.*, 2021). Já os bloqueadores H₂ (como ranitidina e famotidina) inibem competitivamente os receptores H₂ da histamina e reduzem a produção de ácido gástrico, embora de forma menos potente que os IBPs (Feldman *et al.*, 2020).

Nos casos associados à infecção por *H. pylori*, a erradicação bacteriana é essencial para evitar recorrências. O tratamento mais comum é a terapia tripla, que combina um IBP com dois antibióticos, geralmente claritromicina e amoxicilina (ou metronidazol, em caso de alergia à penicilina). Essa associação inibe a secreção ácida e elimina a bactéria: a claritromicina interfere na síntese proteica bacteriana ao inibir a subunidade 50S ribossomal, enquanto a amoxicilina inibe a síntese da parede celular (Malfertheiner *et al.*, 2017).

No mercado, existem associações prontas para facilitar a adesão ao tratamento, como combinações de omeprazol, claritromicina e amoxicilina em um único regime posológico. Além disso, em casos de resistência bacteriana, esquemas com bismuto podem ser utilizados, combinando IBP, tetraciclina, metronidazol e sais de bismuto (Chey *et al.*, 2017).

Apesar da eficácia, os tratamentos apresentam limitações. A terapia com IBPs pode levar à hipergastrinemia e ao risco aumentado de infecções gastrointestinais devido à diminuição da acidez gástrica. Já os antagonistas H₂, além de menos eficazes, podem induzir tolerância com o uso prolongado. Os antibióticos, por sua vez, apresentam taxa crescente de resistência e reduzem a eficácia da erradicação do *H. pylori* (Malfertheiner *et al.*, 2017).

Os principais efeitos adversos incluem diarreia, náuseas e alterações na microbiota intestinal devido ao uso de antibióticos. Os IBPs também estão associados a maior risco de fraturas ósseas, deficiência de vitamina B12 e hipomagnesemia em tratamentos prolongados. As contraindicações variam conforme o fármaco, sendo que claritromicina, por exemplo, deve ser evitada em pacientes com histórico de arritmias cardíacas devido ao risco de prolongamento do intervalo QT, período de tempo medido no eletrocardiograma em que o coração leva para realizar a despolarização e repolarização dos ventrículos, ou seja, o ciclo completo de contração e relaxamento ventricular. (Chey *et al.*, 2017).

Por consequência disso, têm impulsionado a busca por novas alternativas terapêuticas. Fármacos derivados de tiadiazol têm mostrado eficácia na redução das lesões causadas pela úlcera, devido à sua capacidade de modular a secreção ácida e diminuir o estresse oxidativo na mucosa gástrica (Ghosh *et al.*, 2019).

2.5 Toxicidade aguda de fármacos

O ensaio de toxicidade aguda é o primeiro teste não clínico realizado para avaliar o potencial de novas substâncias e produtos de causar danos à saúde humana. Em termos simples, a toxicidade aguda mede a quantidade de uma substância que pode causar efeitos prejudiciais em um grupo de indivíduos avaliados. Esses efeitos podem incluir alterações no

comportamento, mudanças no consumo de ração, variações no ganho de peso, avaliação biométrica dos órgãos e alterações orgânicas visíveis tanto a olho nu quanto ao microscópio (FERREIRA *et al.*, 2017; MAGALHÃES *et al.*, 2020).

O teste de dose única segue diretrizes internacionais, como a OECD-423, para avaliar a segurança do composto e sua classificação toxicológica, Classe 1: Muito Tóxico - LD50: Menor ou igual a 5 mg/kg de peso corporal (Efeitos graves e rápidos, com risco significativo de morte com doses pequenas. Substâncias nesta categoria exigem um controle rigoroso e precauções extremas em seu manuseio); Classe 2: Tóxico - LD50: Maior que 5 mg/kg e menor ou igual a 50 mg/kg. (Substâncias nesta classe causam efeitos graves após a exposição a uma dose relativamente baixa e podem levar a sérios problemas de saúde se manuseadas sem precauções adequadas); Classe 3: Vivamente Tóxico - LD50: Maior que 50 mg/kg e menor ou igual a 300 mg/kg. (Estas substâncias podem causar efeitos tóxicos significativos, mas as doses necessárias para causar efeitos letais são maiores); Classe 4: Moderadamente Tóxico - LD50: Maior que 300 mg/kg e menor ou igual a 2.000 mg/kg. (Substâncias nesta classe têm efeitos tóxicos, mas as doses necessárias para esses efeitos são consideravelmente mais altas) e Classe 5: Pouco Tóxico - LD50: Maior que 2.000 mg/kg (Essas substâncias apresentam toxicidade muito baixa, e a exposição a uma única dose não representa risco significativo para a saúde) (OECD, 2001).

2.6 Modelo de Úlcera Induzida por Etanol

Modelos experimentais de indução de úlcera por etanol são amplamente utilizados para testar a eficácia de novos compostos gastroprotetores (Mousa *et al.*, 2020).

O etanol é conhecido por causar lesões gástricas por vários mecanismos, os quais incluem a ruptura da barreira da mucosa gástrica e a alteração da camada lipoprotéica, o que aumenta a interação entre o ácido clorídrico e a parede do estômago. Além disso, o etanol pode formar espécies reativas de oxigênio, causar danos diretos aos capilares da mucosa estomacal devido a alterações na estrutura e função das proteínas das células epiteliais gástricas (Bellato *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2017; Guerra e vieira, 2019).

Devido à ampla ação tóxica do etanol na mucosa gástrica, o teste de úlcera induzida por etanol é amplamente reconhecido como o primeiro teste *in vivo* cientificamente aceito para avaliar novos compostos antiulcerogênicos, conforme descrito por Noor *et al.* (2017); Rajesh *et al.* (2017 e Chernikov *et al.* (2019)).

2.7 Estudos de Contratilidade *in vitro*

A investigação da contratilidade *in vitro* de segmentos do trato gastrointestinal é uma técnica usada para avaliar o efeito de novos compostos sobre a motilidade gástrica, pois alterações nesse quesito podem aumentar a exposição da mucosa gástrica ao ácido e comprometer os mecanismos protetores do órgão, tornando-o mais susceptível a formações de úlceras (Malfertheiner *et al.*, 2017). Compostos com atividade espasmolítica podem reduzir contrações anormais da parede intestinal, diminuindo a propensão ao desenvolvimento de úlceras (Pasricha *et al.*, 2019). Estudos indicam que substâncias que modulam a contração da musculatura gástrica podem agir de forma sinérgica com agentes gastroprotetores, oferecendo um efeito terapêutico mais completo (Gharib-Naseri *et al.*, 2021).

Dessa forma, o presente capítulo evidenciou que, embora diversas opções terapêuticas para o tratamento das úlceras pépticas, elas ainda apresentam limitações importantes, incluindo recidivas frequentes, efeitos adversos associados ao uso prolongado, como hipergastrinemia, má absorção de nutrientes e alterações na microbiota intestinal, além de perda de eficácia devido à tolerância farmacológica (Forgacs; Loganayagam, 2008; Malfertheiner *et al.*, 2017).

Além disso, tais terapias muitas vezes atuam apenas no controle dos sintomas e da acidez, sem interferir diretamente nos mecanismos inflamatórios e oxidativos envolvidos na patogênese da úlcera, o que pode comprometer a reparação completa da mucosa gástrica (Pasricha *et al.*, 2019). No contexto epidemiológico, estima-se que até 10% da população mundial desenvolva úlcera péptica ao longo da vida, sendo as complicações, como hemorragias e perfurações, responsáveis por significativa morbimortalidade, especialmente em países em desenvolvimento (Sung *et al.*, 2009). No Brasil, embora a prevalência tenha diminuído com a maior conscientização sobre os riscos dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e avanços no diagnóstico e tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, as úlceras gástricas ainda representam um problema de saúde pública, sobretudo em populações com baixo acesso à assistência médica (Ferreira; Cravo, 2022). Diante disso, há uma necessidade crescente por agentes terapêuticos inovadores, com mecanismos de ação ampliados, capazes de atuar não apenas na acidez gástrica, mas também sobre processos como inflamação, estresse oxidativo e regeneração tecidual, destacando a importância do desenvolvimento de novos compostos gastroprotetores com maior eficácia e segurança.

3 METODOLOGIA

3.1 Definição do estudo

Trata-se de um estudo da investigação da toxicidade aguda e atividade gastroprotetora do composto 1-(4-clorofenil)-3-(1,3,4-tiodiazol-2-il) tiourea *in vivo* e sua ação sobre a contratilidade de segmentos de músculos do trato gastrointestinal *in vitro*.

3.2 Delineamento da pesquisa

3.2.1 Obtenção do composto

O composto MS06 foi cedido pelo Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF) vinculado à Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura.

3.2.2 Atividade farmacológica

Os procedimentos foram realizados no Centro de Bioterismo e no Laboratório de Ensaio Farmacológicos da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Foram utilizados camundongos *Swiss (Mus musculus)*, machos e fêmeas, com idade de 6 a 8 semanas, provenientes do Centro de Bioterismo da UEPB. Os animais foram mantidos nas condições padrões do Centro de Bioterismo da UEPB. A eutanásia foi realizada com a associação de Xilazina 2% (30mg.kg⁻¹) e Cetamina 10% (300mg.kg⁻¹). Os protocolos foram submetidos e aprovados pela CEUA/UEPB (036/2023).

3.2.3 Toxicidade aguda de dose única

O protocolo foi realizado conforme a metodologia descrita no Guia 423 das diretrizes da Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), foram utilizados 2 grupos (n=6) de camundongos fêmeas: controle (veículo 10 mL.kg⁻¹) e experimental (2000 mg.kg⁻¹). Os animais foram observados nos tempos de 30 min, 1h, 2h, 4h e 8h após a administração. Os seguintes parâmetros foram avaliados: efeitos na locomoção; comportamento (agitação, irritabilidade, atividade reduzida, sonolência); respiração,

salivação, lacrimejamento, cianose de extremidades, diarreia, micção, piloereção, ptosis e mortalidade. A massa corporal e consumo de água e ração foram observados a cada 24h, durante 14 dias. No 15º dia os animais foram eutanasiados e os órgãos retirados e avaliados macroscopicamente.

3.2.4 Úlcera gástrica induzida por etanol

Com base na literatura, realizamos uma triagem farmacológica do composto MS06 nas doses de 12,5; 25 ou 50,0 mg.kg⁻¹. A escolha dessas doses foi orientada pelas doses típicas de fármacos antiulcerogênicos inibidores da bomba de prótons, que são geralmente de 20 mg ou 40 mg (Camilo *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2021).

Os animais foram divididos em grupos (n=8), e sob jejum prévio de 4 horas, foram tratados via oral com o veículo (10 ml.kg⁻¹), Carbenoxolona 100 mg.kg⁻¹ ou com o MS06 nas doses de 25, 50 e 100 mg.kg⁻¹. Uma hora após o tratamento, foi administrado etanol absoluto 0,2 ml/animal v.o (ROBERT *et al.*, 1979). Sessenta minutos após, os animais foram eutanasiados, os estômagos retirados e abertos ao longo da curvatura maior, lavados e fotografados. As áreas das lesões gástricas foram medidas através do Software ImageJ.

3.2.5 Contratilidade de tiras de fundo de estômago

Camundongos *Swiss*, machos e fêmeas, 25 a 35 g, foram eutanasiados mediante injeção i.p. de cetamina/xilazina. Seus estômagos foram cuidadosamente removidos e colocados em placa Petri contendo solução fisiológica de Tyrode abertos pela curvatura menor e o conteúdo interno removido.

Tiras de aproximadamente 0,5 cm foram obtidas do fundo do estômago (n=5) e presos por fio de algodão inextensível em sistema para registro de contratilidade de órgão isolado (Insight Ltda) com câmaras preenchidas com solução de Tyrode, com tensão basal de 1 g e aguardado período de estabilização de 30 minutos. Os protocolos experimentais envolveram a construção de curvas de concentração-efeito, nas quais foram aplicadas concentrações crescentes de MS06 (10⁻⁸ a 10⁻⁴) em tiras de estômago isoladas, seguidas de estímulos com carbamilcolina (1 µM), concentração previamente validada por nosso grupo de pesquisa para induzir um efeito submáximo. O mesmo procedimento foi realizado substituindo o MS06 por volumes equivalentes de Tween 80 a 5%.

3.2.6 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão e avaliados por análise de variância (one-way ANOVA), seguido do pós-teste de Dunnett para os modelos de úlcera, teste de T-Student para o ensaio de toxicidade, e pós-teste de Bonferroni para o ensaio de contratilidade *in vitro*, utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.0) e os valores de p<0,05 foram considerados como estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Avaliação de toxicidade aguda

A avaliação da toxicidade aguda revelou que, na administração de 2000 mg.kg⁻¹ de MS06, não houve mortes nem alterações comportamentais durante o período de observação de 14 dias. Desse modo, de acordo com a classificação do Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), baseada na diretriz OECD-423, o composto MS06 se encaixa na categoria V (com uma

dose letal mediana, LD50, entre 2.000 e 5.000 mg/kg), o que indica um nível de segurança relativamente alto (OECD, 2001; Tonholo *et al.*, 2020; Luiz *et al.*, 2021).

Quanto a evolução ponderal, o consumo de ração e água não foi observado diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1 - Evolução ponderal e consumo de água e ração e tratamento com MS06.

Tratamento	Evolução ponderal (g)	Consumo água (mL)	Consumo ração (g)
Veículo	0,86±0,21	22,79±4,30	21,07±3,17
MS06	0,98±0,04	25,79±4,74	19,57±4,28

Os dados são expressos como média ± dpm; ANOVA seguido do pós-teste T-Sudent *(p<0.05) quando comparado com o controle negativo (Tween 80 5%) n=6.

Fonte: Da autora (2025).

Também não foram observadas alterações macroscópicas significativas no peso relativo dos órgãos quando comparado ao grupo controle (Tabela 2), o que reafirma sua segurança, pois alterações nestes órgãos podem ser indicativo de toxicidade do composto testado, o que poderia inviabilizar a continuidade dos estudos. Além disso, estudos recentes mostram que compostos derivados de tiadiazol têm baixa toxicidade aguda, o que confirma sua viabilidade como potenciais candidatos a novos fármacos gastroprotetores (Rahman *et al.*, 2020).

Tabela 2 - Peso relativo dos órgãos dos camundongos tratados com MS06 (2000 mg.kg⁻¹)

Órgão	Veículo	MS06 2000 mg/kg
Coração	0,505 ± 0,05	0,541 ± 0,04
Fígado	6,160 ± 0,36	6,580 ± 0,31
Rins	0,887 ± 0,09	0,863 ± 0,05
Baço	0,532 ± 0,03	0,540 ± 0,07
Estômago	1,368 ± 0,09	1,423 ± 0,09

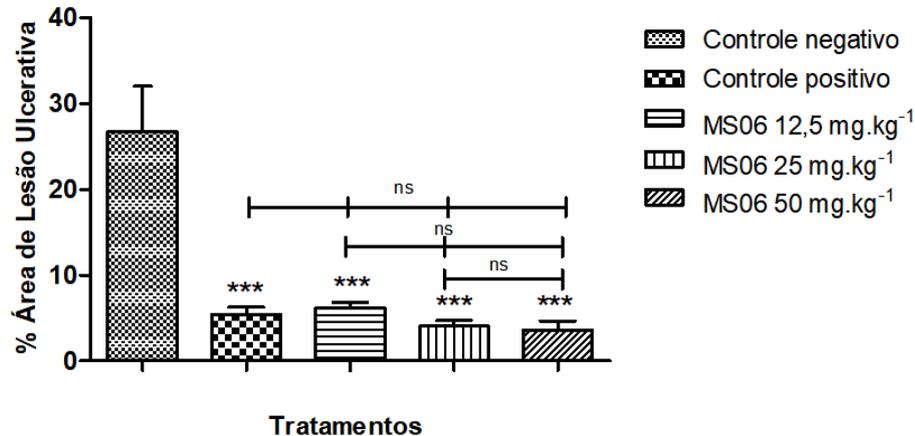
Os dados são expressos como média ± dpm; ANOVA seguido do pós-teste T-Sudent *(p<0.05) quando comparado com o controle negativo (Tween 80 5%) n=6.

Fonte: Da autora (2025).

4.2 Atividade antiulcerogênica

Após constatação dos dados preliminares de toxicidade aguda, baseados no protocolo OECD-423, que indicaram que o MS06 apresentou perfil de segurança favorável, foi realizado o ensaio de úlcera induzida por etanol. Os resultados mostraram que o composto MS06 nas doses de 12,5, 25 e 50mg.kg⁻¹ apresentou atividade antiulcerogênica ao inibir de forma significativa em 76,92%, 84,85% e 86,53%, respectivamente, a área da lesão quando comparado ao grupo controle negativo, como pode ser observado na figura 4, semelhante ao composto padrão carbenoxolona (100 mg.kg⁻¹), que inibiu em 79,76% a área da lesão. Podemos observar que não há diferença significativa entre as doses da substância.

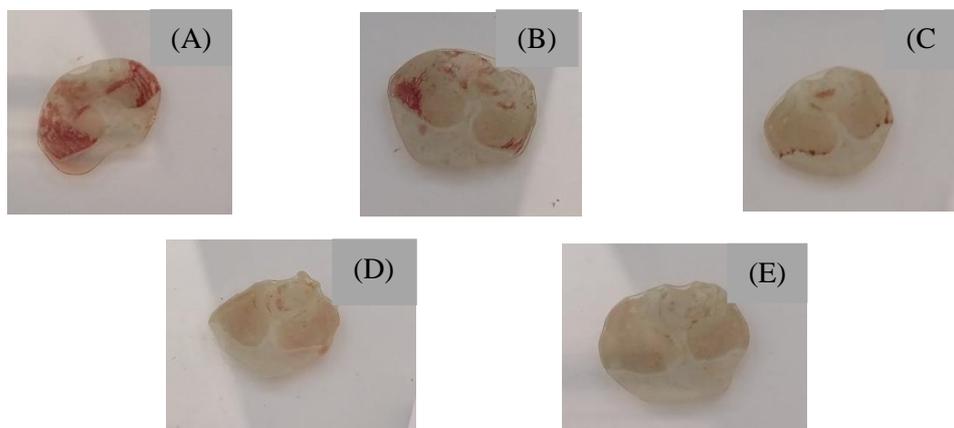
Figura 4 - Área de lesão ulcerativa no modelo de úlcera induzida por etanol.



Fonte: Da autora (2025). **Legenda:** Os dados são expressos como média \pm dpm. ANOVA seguido do pós-teste de Dunnett *** $p < 0,001$ quando comparado com o controle negativo (Tween 80 5%). $n = 7$.

Na figura 5, podemos observar uma representação original dos estômagos dos animais no modelo de úlcera induzida por etanol.

Figura 5 – Fotografia original dos estômagos de camundongos no modelo de úlcera induzida por etanol



Fonte: Da autora (2025). **Legenda:** (A): Controle negativo; (B): Controle positivo; (C): MS06 12,5mg; (D): MS06 25mg; (E): MS06 50mg.

Portanto, os resultados alcançados indicam que o MS06 apresenta efeitos protetores sobre a mucosa gástrica. Assim, alinha-se com os dados obtidos para seu protótipo, o MS01, o qual no mesmo modelo experimental, ao testar as doses de 12,5, 25, 50 e 100 mg.kg⁻¹, observou-se uma inibição da área de lesão ulcerativa de 23,4%, 60,44%, 70,63% e 73,20%, respectivamente (Lócio, 2022). Esses dados sugerem que o MS06 pode ter um efeito potencialmente mais forte em comparação com o protótipo, conforme observado no planejamento molecular da substância.

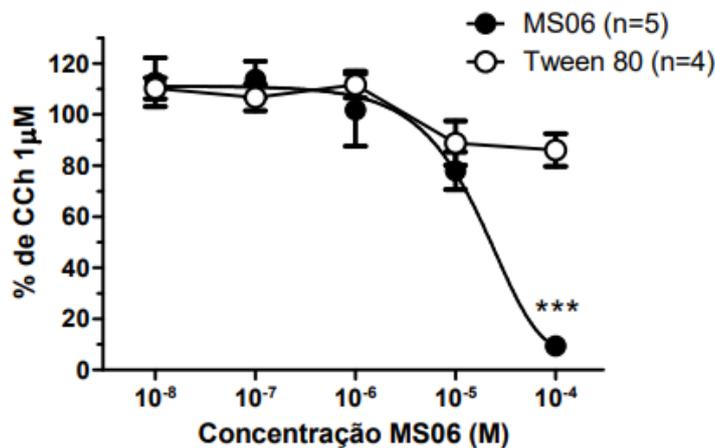
Apesar da escassez de estudos relacionados à gastroproteção com compostos estruturalmente semelhantes disponíveis na literatura, existem alguns registros de potencial anti-inflamatório *in vivo* a partir do desenvolvimento de uma estrutura molecular composta por fragmentos 1-3-4-tiadiazol-tioureia, como descrito por Podila *et al.*, (2024). Analogamente, segundo Umar *et al.*, (2024), substâncias que possuem a função tioureia como farmacóforo, se

mostraram funcionantes em modelos clássicos utilizados para triagem de atividade anti-inflamatória.

4.3 Avaliação da atividade antiespasmódica

Na Figura 6, está demonstrada o efeito do MS06 em concentrações crescentes – 10, 100 nM; 1, 10 e 100 μ M, na contração de tira de fundo de estômago produzida por CCh 1 μ M. É possível observar que a partir da concentração de 10 μ M já houve uma inibição da contração, mas que na concentração de 100 μ M houve uma inibição significativa em comparação ao resultado obtido apenas com o veículo Tween 80, chegando a 90% de inibição da contração induzida pelo CCh.

Figura 6 - Efeito inibitório do MS06 na contração induzida por carbamilcolina (1 μ M) em fundo de estômago isolado de camundongo.



ANOVA seguido do pós-teste de Bonferroni. *** $p < 0,001$ quando comparado com o controle negativo

Fonte: Da autora (2025).

A contração do músculo liso é desencadeada, principalmente, pelo aumento da concentração citosólica de íons Ca^{2+} , que pode ser regulada por mecanismos farmacomecânicos, mediados por agonistas muscarínicos, ou eletromecânicos, quando há alteração do potencial de membrana celular. O CCh é conhecido por induzir um acoplamento farmacomecânico, porém, este estudo isoladamente não permite confirmar se o MS06 atua preferencialmente pelo bloqueio direto dos receptores muscarínicos (Taggart, 2001; Otaibi, 2014).

Entretanto, é de suma importância destacar o efeito antiespasmódico exercido pelo MS06, pois como demonstrado por Suzuki *et al.* (2000), a hipermotilidade gástrica está fortemente associada à formação de úlceras. Isso acontece porque o aumento da motilidade gástrica também eleva a motilidade intestinal. As contrações anômalas da parede intestinal podem danificar a camada de muco que protege o revestimento gastrointestinal, tornando a mucosa mais suscetível a patógenos e substâncias irritantes. Assim, diante do supracitado, após a análise das tiras de fundo de estômago isoladas *in vitro*, observou-se a atividade antiespasmódica do MS06, na concentração de 100 μ M.

Diante do exposto, as modificações estruturais realizadas a partir da molécula de famotidina revelam a importância do planejamento racional de fármacos na busca por novos agentes gastroprotetores. A famotidina apresenta um núcleo de tiadiazol (1,3,5-tiadiazina), funcionalizado com uma cadeia alifática sulfonamídica, característica responsável por sua ação

como antagonista dos receptores H₂. No protótipo MS01, essa estrutura foi modificada por meio da abordagem de *fragment-based drug design* (FBDD), resultando na introdução de um novo sistema heterocíclico contendo núcleo tiadiazol substituído por tiazol e anel fenílico, o que marca o ponto de partida para novos derivados. Já o composto MS06, introduziu um grupo imidazol substituído por cloro, conferindo maior lipofilicidade e potencial interação com alvos biológicos por meio de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas adicionais. Essa modificação se refletiu diretamente na atividade biológica observada: MS06 apresentou superior atividade gastroprotetora *in vivo* em comparação à famotidina e aos demais derivados, sugerindo que as alterações estruturais, especialmente a presença do núcleo tiadiazol e do grupo clorado, contribuíram para o aumento da eficácia terapêutica do composto.

5 CONCLUSÃO

Portanto, pode-se inferir que:

- As estratégias estruturais adotadas pelo grupo demonstraram-se promissoras, especialmente ao se comparar os resultados gastroprotetores obtidos com os compostos MS01 e MS06, evidenciando que as modificações químicas aplicadas contribuíram significativamente para o aumento da eficácia biológica;
- O composto 1-(4- clorofenil)-3-(1,3,4-tiodiazol-2-il) tiourea (MS06) não apresenta toxicidade na dose 2000 mg.kg⁻¹, tornando-o seu uso potencialmente seguro;
- O composto MS06 também demonstrou sua efetividade como antiulcerogênico;
- O MS06 revelou sua importante inibição da atividade espasmódica em tiras isoladas de fundo de estômago de camundongo na concentração de 100µg/ml e contribuiu para a redução da formação de úlceras gástricas;
- Os resultados obtidos apontam o potencial do MS06 como uma substância promissora para gastroproteção, quando utilizada corretamente.

REFERÊNCIAS

- ACTIS, G. C., PELLICANO, R. Inflammatory bowel disease: Efficient remission maintenance is crucial for cost containment. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 114, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533920/>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- ANDRADE, L. P. *et al.* Modificação estrutural de compostos conhecidos no tratamento de doenças gastrointestinais. **Revista Brasileira de Química Medicinal**, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 123-134, 2021.
- BEIRANVAND, M. A review of the most common in vivo models of stomach ulcers and natural and synthetic anti-ulcer compounds: a comparative systematic study. **Phytomedicine Plus**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 100264, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031322000501>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- BELLATO, H. R. *et al.* Histopathological analysis of the liver, stomach and intestines of mice undergoing acute ethanol exposure. **Revista Ciências em Saúde**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 100-107, 2015. Disponível em: https://portalrcs.hcitajuba.org.br/index.php/rcsfmit_zero/article/view/329. Acesso em: 11 mar. 2025.
- CAMILO, S. M. P. *et al.* Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células g, de ecl no estômago. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. e1506, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/P56Jy5HBP5pwBt4ZQKMsS7n/?lang=pt&format=pdf#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20O%20uso%20cr%C3%B4nico%20de,DESCRITORES%3A%20Omeprazol>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- CHATTERJEE, S. *et al.* Efeito de compostos heterocíclicos derivados de tiadiazol na proteção da mucosa gástrica. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 62, n. 5, p. 1235-1244, 2019.
- CHERNIKOV, M. V. *et al.* Antiulcer activity of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo [1, 2-a] benzimidazole dinitrate in ethanol-prednisolone damage to gastric mucosa. **Pharmacy & Pharmacology**, [S. l.], v. 7, n. 6, 2019. Disponível em: <https://vietnamjournal.ru/2307-9266/article/view/111618/86137>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- CHEY, W. D. *et al.* ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. **American Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 112, n. 2, p. 212-239, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2024/09000/acg_clinical_guideline__treatment_of_helicobacter.13.aspx. Acesso em: 11 mar. 2025.
- CHEY, W. D.; LEONTIADIS, G. I. Tratamento da úlcera péptica: uma revisão atualizada. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 154, n. 4, p. 942-952, 2018.
- FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L. S.; BRANDT, L. J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11 ed. [S. l.]: Elsevier, 2020.

FERREIRA, M. D. S, BATISTA, E. K. F., DOS SANTOS FARIAS, I., *et al.* Avaliação fitoquímica e toxicológica dos extratos do fruto de *Buchenavia sp.* **Acta Brasiliensis**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 17-22, 2017. Disponível em:

<http://revistas.ufcg.edu.br/actabra/index.php/actabra/article/download/32/14>. Acesso em: 11 mar. 2025.

FERREIRA, M. C. R.; CRAVO, M. F. Epidemiologia e manejo das doenças ulcerosas pépticas no Brasil: desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, v. 29, n. 3, p. 180–187, 2022.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*, London, v. 336, n. 7634, p. 2–3, 2008.

GERSON, L. B. The final word on proton pump inhibitors and osteoporosis? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 144, n. 3, p. 650-652, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380947/>. Acesso em: 11 mar. 2025.

GHOSH, R. *et al.* Fármacos derivados de tiadiazol para o tratamento de úlceras gástricas: uma revisão. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 849, p. 162-170, 2019.

JAMESON, J. Larry *et al.* **Harrison: princípios de medicina interna**. 21. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2022.

JOULE, J. A.; MILLS, K. H. Heterocyclic chemistry in medicinal research. **Chemical Society Reviews**, [S.l.], v. 39, p. 3775-3790, 2010. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/21/3839>. Acesso em: 11 mar. 2025.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J.; MASTERS, S. B. **Farmacologia Básica e Clínica de Katzung**. 13 ed. [S.l.]: McGraw Hill, 2021.

KHAN, F. *et al.* Compostos heterocíclicos derivados de tiadiazol: propriedades farmacológicas e atividades biológicas. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 19, n. 9, p. 2518-2530, 2018.

KUNA, L. *et al.* Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. **Journal of clinical medicine**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 179, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717467/>. Acesso em: 11 mar. 2025.

LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 613-624, 2017.

LIMA, A. P. V, NETO FILHO, M. A. Efeitos em longo prazo de inibidores de bomba de prótons. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [S.l.], v.5, n.3, p. 45-49, 2014.

LÓCIO, L. L. **Desenho, síntese e avaliação antiulcerogênica de novos derivados tiazol-ureia e seus bioisómeros**. 2022. 54 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba, 2022.

LUIZ, C. G. G. *et al.* Evaluation of acute and subacute toxicity of the Brazilian *Jacaratia spinosa* (Aubl.) A. DC wild fruit extract in mice **Research, Society and Development**, [S.l.], v. 10, n. 7, p. e36710716366-e36710716366, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16366>. Acesso em: 11 mar. 2025.

MAGALHÃES, M. M. *et al.* Evaluation of acute toxicity and copper accumulation in organs of Wistar rats, 14 days after oral exposure to copper oxide (II) nano-and microparticles. **Journal of Nanoparticle Research**, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-019-4721-0>. Acesso em: 11 mar. 2025.

MALFERTHEINER, P., SCHULZ, C. Peptic Ulcer: Chapter Closed? **Digestive Diseases**, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 112–116, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000505367>. Acesso em: 11 mar. 2025.

Malfertheiner, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. **Gut**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 6-30, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707777/>. Acesso em: 11 mar. 2025.

MOUSA, M. *et al.* Modelos experimentais de indução de úlcera gástrica por etanol e suas aplicações na pesquisa de fármacos gastroprotetores. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 35, p. 856-862, 2020.

OECD Guideline for testing of Chemicals. **Guideline 423: 2001.** acute Oral Toxicity.

OECD. **Testes para avaliação de toxicidade aguda.** OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, 2001. Disponível em: <https://www.oecd.org>. Acesso em: 11 mar. 2025.

OLIVEIRA, R. C. C. D. *et al.* Prescrições Em Unidade De Terapia Intensiva Devem Adequar-Se Aos Fatores De Risco Na Prevenção De Sangramento Por Úlcera De Estresse. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo**, v. 34, n. 3, p. e1587, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/Ls6ppgg5k86mhymKHPNxv4F/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 11 mar. 2025.

OTAIBI, M.A.L. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. **Calcium Signaling**, v. 1 n. 2, 2014.

PASRICHA, P. J. *et al.* Avaliação da motilidade gástrica in vitro para o desenvolvimento de fármacos gastroprotetores. **Gastrointestinal Pharmacology**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 152-160, 2019.

PATRICK, G. L. **Medicinal chemistry: an introduction**. 5. ed. Hoboken: Wiley, 2017.

PODILA, Naresh *et al.* Design, synthesis, biological and computational screening of novel pyridine-based thiazazole derivatives as prospective anti-inflammatory agents. **Heliyon**, v. 10, n. 8, 2024.

RAHMAN, M. *et al.* Toxicidade aguda de compostos derivados de tiadiazol: Implicações para o desenvolvimento de novos fármacos. **Toxicology Reports**, [S. l.], v. 7, p. 1234-1241, 2020.

- REFAT, H. M. *et al.* Synthesis and antioxidant activity of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, [S.l.], v. 24, n. 10, p. 799–808, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2020.07.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610320302376>. Acesso em: 26 maio 2025.
- SALAĞA, M., MOSIŃSKA, P. Pharmacological Treatment of Peptic Ulcer Disease. *In*: FICHNA, J. Introduction to Gastrointestinal Diseases. 2 ed. Springer International Publishing, 2017.
- RAJESH, R. *et al.* Substituted 2-methoxybenzyl-sulfonyl-1H-benzo [d] imidazoles evaluated as effective H⁺/K⁺-ATPase inhibitors and anti-ulcer therapeutics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 139, p. 454-460, 2017.
- SAVARINO, V. *et al.* The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. **European Journal of Internal Medicine**, [S.l.], v. 37, p. 19-24, 2017. ISSN 0953-6205.
- SIERRA, D. *et al.* Pediatric gastritis, gastropathy, and peptic ulcer disease. **Pediatrics in Review**, [S.l.], v. 39, n. 11, p. 542–549, 2018.
- SILVERMAN, R. B.; HOLLADAY, M. W. **The organic chemistry of drug design and drug action**. 3. ed. London: Elsevier, 2014.
- SPECHLER, S. J. Proton pump inhibitors: what the internist needs to know. **Medical Clinics**, [S.l.], v. 103, n. 1, p. 1-14, 2019.
- SUNG, J. J. Y.; KUIPERS, E. J.; EL-SERAG, H. B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 29, n. 9, p. 938–946, 2009.
- SUZUKI, K. *et al.* Permissive role of neutrophils in pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. **Med. Sci. Monit.**, [S.l.], v. 6, n. 5, p. 908-14, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208431/>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- TAGGART, M. J. Smooth muscle excitation-contraction coupling: a role for caveolae and caveolins? **Physiology**, v. 16, p. 61-65. 2001.
- TONHOLO, D. R. *et al.* Preclinical toxicity of innovative molecules: In vitro, in vivo and metabolism prediction. **Chemico-biological interactions**, v. 315, p. 108896, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743685/>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- UMAR, Muhammad Naveed *et al.* Acute toxicity and anti-inflammatory activity of bis-thiourea derivatives. **Open Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 20240033, 2024.
- WANNMACHER, L. Sangramento digestivo alto: prevenção e tratamento. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília, v. 4, n. 10, 2010.
- WANG, S. M. *et al.* Synthesis of benzo [d] thiazole-hydrazone analogues: molecular docking and SAR studies of potential H⁺/K⁺ ATPase inhibitors and anti-inflammatory agents. **Med Chem Comm**, [S.l.], v. 8, n. 6, p. 1173-1189, 2017. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/md/c7md00111h>. Acesso em: 11 mar. 2025.

YANG, S. *et al.* Effects of alcohol consumption, ALDH2 rs671 polymorphism, and *Helicobacter pylori* infection on the gastric cancer risk in a Korean population. *Oncotarget*, [S.l.], v. 8, n. 4, p. 6630, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28036260/>. Acesso em: 11 mar. 2025.

ZHAO, F. *et al.* Compostos antioxidantes e anti-inflamatórios no tratamento de úlceras induzidas por etanol. **Pharmacological Research**, [S.l.], v. 163, p. 58-67, 2021.

ANEXO A- CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Avaliação da atividade gastroprotetora do composto 1-(4-clorofenil) -3-(1,3,4-tiodiazol-2-il) tioureia (MS06)**”, registrada com o nº 036/2023, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Vanda Lúcia dos Santos, que envolve o uso de camundongos *Mus musculus swiss*, para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794, de 08 de outubro de 2008, com o decreto 6.899 de 05 de julho de 2009, com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual da Paraíba.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica	
Vigência da autorização	15/06/2023 a 31/07/2024	
Espécie/linhagem/raça	Camundongos <i>Mus musculus</i> / swiss	
Nº de animais	178 (cento e setenta e oito)	
	Machos	Fêmeas
	86	92
Idade/ peso	06 a 08 semanas / 25g a 30g	
Origem	Centro de Bioterismo da UEPB	

Informação ao pesquisador:

Lembramos que a pesquisadora responsável deverá encaminhar à CEUA-UEPB o **Relatório Final** baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA. O prazo para entrega do **relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, previsto para conclusão em 07/2024.**

Campina Grande, 30 de maio de 2024.

Coordenadora da CEUA/UEPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao autor da minha história, Deus. Que com sua perfeição, bondade, sabedoria e paciência me deu condições e amparo estando comigo em todos os momentos desde que entrei pela porta desta Universidade e agora, saindo para trilhar meu caminho.

Aos meus pais, Teresinha e Carlos, transmito minha eterna gratidão que não cabe em palavras. Vocês foram o sustento em meio as dificuldades e o meu maior incentivo durante esta jornada, sonhando meu sonho junto comigo. E aos meus irmãos, Rafaela e Jorge, que sempre cuidaram de mim e estiveram do meu lado.

Agradeço a minha melhor amiga, Lívia Maria, que há mais de 10 anos caminha comigo com lealdade, amor e companheirismo. Sua amizade foi abrigo nos momentos difíceis e alegria nos dias bons. Ter você por perto, mesmo a distância durante esses anos de graduação, tornou tudo mais leve e especial.

Agradeço a minha grande amiga Gabrielly Castro que sempre me segurou quando eu quis cair e esteve ao meu lado durante toda graduação, e a toda família Castro por ter me acolhido com tanto amor e me fazer sentir como parte da família, diminuindo assim o peso de se está longe de casa.

A um amigo que se tornou um verdadeiro irmão ao longo desta jornada, expresse minha mais profunda gratidão. Wallyson, compartilhamos não apenas um lar durante toda a graduação, mas também desafios, conquistas, noites de estudo e momentos de superação. Sua amizade, apoio incondicional e palavras de incentivo foram essenciais em inúmeros momentos, tornando os dias mais leves e os obstáculos mais fáceis de enfrentar. Sem sua presença e ajuda, este percurso teria sido muito mais difícil. Meu sincero obrigado por estar ao meu lado em cada etapa dessa caminhada.

Agradeço aos meus amigos - Bruna, Elizandro, Kailane, Felipe e Rayane que não hesitaram em ser minha fortaleza, tornando-me sã nos momentos de loucura, feliz nos momentos de tristeza e amada nos momentos de solidão.

E ao meu querido Gabriel que partiu cedo dessa vida, mas cuja memória vive e pulsa em meu coração. Você foi e será sempre a luz que me guia a realizar tudo que um dia sonhamos.

A realização deste trabalho foi possível graças ao apoio, orientação e colaboração de muitas pessoas e instituições, às quais expresse minha mais profunda gratidão.

À minha querida orientadora, Prof^a. Dr^a Vanda Lucia, por todas palavras de apoio, pela dedicação, paciência e valiosas orientações, fundamentais para o desenvolvimento deste estudo.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Francisco José, pelo suporte acadêmico e pessoal durante esses anos, e por contribuições essenciais ao longo da pesquisa.

Gostaria de agradecer imensamente à banca examinadora, Prof^a. Dra. Katharina Porto e Prof. Dr. Ricardo Olímpio, pela valiosa contribuição, atenção e dedicação durante a avaliação do meu Trabalho de Conclusão de Curso. Suas considerações foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

À Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), instituição que me proporcionou a formação acadêmica, crescimento profissional e os recursos necessários para a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Ensaio Farmacológicos (LABENFARM - UEPB) e Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF) pelos materiais, espaços e infraestrutura oferecidos para a condução das análises e experimentos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A todos os colaboradores, professores, colegas de turma que, direta ou indiretamente, contribuíram para a construção deste trabalho, seja por meio de discussões, sugestões, apoio técnico ou incentivo moral, meu sincero agradecimento.

Assim, para todos que abraçaram esse sonho, dedico a essência deste trabalho, como um reflexo de tudo o que me ensinaram e inspiraram.