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

BRUNA LARISSA BARBOSA DE LIRA

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SUBCRÔNICA DE UM DERIVADO ACILHIDRAZÔNICO N'- (1H-INDOL-3YL)METILENO)-2-CIANOACETROHIDRAZIDA (JR19) E A SUA ATIVIDADE EM MODELO EXPERIMENTAL DE COLITE

CAMPINA GRANDE - PB
2025

BRUNA LARISSA BARBOSA DE LIRA

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SUBCRÔNICA DE UM DERIVADO ACILHIDRAZÔNICO N'- (1H-INDOL-3YL)METILENO)-2-CIANOACETROHIDRAZIDA (JR19) E A SUA ATIVIDADE EM MODELO EXPERIMENTAL DE COLITE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de BACHARELA EM FARMÁCIA.

Orientador: Profª. Drª. Vanda Lucia dos Santos

Coorientador: Profª. Drª. Maria Elaine Cristina Araruna

CAMPINA GRANDE - PB

2025

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão 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.

L768a Lira, Bruna Larissa Barbosa de.

Avaliação da toxicidade subcrônica de um derivado acilhidrazônico n'- (1h-indol-3yl)metileno)-2-cianoacetrohidrazida (jr19) e a sua atividade em modelo experimental de colite [manuscrito] / Bruna Larissa Barbosa de Lira. - 2025.

26 f. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dra. Vanda Lucia dos Santos, Departamento de Farmácia - CCBS".

"Coorientação: Prof. Dra. Maria Elaine Cristina Araruna, Campus I".

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Animais. 3. Parâmetros. I. Título

Elaborada por Pfeyffemberg de Moura Guimarães - CRB - BC 15/1020

BRUNA LARISSA BARBOSA DE LIRA

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SUBCRÔNICA DE UM DERIVADO ACILHIDRAZÔNICO N'- (1H-INDOL-3YL)METILENO)-2-CIANOACETROHIDRAZIDA (JR19) E A SUA ATIVIDADE EM MODELO EXPERIMENTAL DE COLITE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de BACHARELA EM FARMÁCIA

Aprovada em: 27/05/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Vanda Lucia dos Santos** (***.424.493-**), em **12/06/2025 20:57:51** com chave **0cfcd29247e911f0a5dc06adb0a3afce**.
- **Ivana Maria Fechine** (***.026.084-**), em **12/06/2025 21:01:10** com chave **83219f7047e911f087eb2618257239a1**.
- **Francisco José Batista de Lima júnior** (***.667.653-**), em **12/06/2025 21:47:34** com chave **fe95b3b647ef11f0b8491a7cc27eb1f9**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.
Tipo de Documento: Folha de Aprovação do Projeto Final
Data da Emissão: 13/06/2025
Código de Autenticação: 4dabf8

Às inúmeras mulheres cientistas que tiveram seus nomes invisibilizados ao longo da história da ciência, DEDICO.

“Depois do medo, vem o mundo.”
Clarisse Lispector.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esqueleto do derivado N-acilhidrazônico 11
Figura 2 – Fármacos 12
Figura 3 – JR-19 derivado da N-acilhidrazona 14
Figura 4 – Efeito da administração oral do JR 19 no escore de lesão inflamatória no modelo de colite aguda induzida por TNBS 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito do JR-19 na massa corporal dos camundongos durante 28 dias de tratamento 16
Tabela 2 – Massa relativa dos órgãos de camundongos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19 16
Tabela 3 – Avaliação dos parâmetros bioquímicos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19 17
Tabela 4 – Avaliação dos parâmetros hematológicos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19 18
Tabela 5 – Efeito da administração oral do JR 19 no modelo de colite aguda induzida por TNBS 19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 09
2 REFERENCIAL TEÓRICO 10
2.1 Química medicinal no desenvolvimento de novos fármacos 10
2.2 Atividades farmacológicas da N-acilhidrazona 12
2.3 Estudos pré-clínicos 13
2.4 Doenças inflamatórias intestinais e a colite ulcerativa 13
3 METODOLOGIA 14
3.1 Obtenção do derivado acilhidrazônico N'- (1H INDOL-3YL)METILENO)-2 CIANOACETROHIDRAZIDA 14
3.2 Avaliação da toxicidade subcrônica 15
3.3 Modelo agudo de colite induzida com ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico (TNBS) 15
3.4 Análise estatística 15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 15
5 CONCLUSÃO 21
REFERÊNCIAS 22

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SUBCRÔNICA DE UM DERIVADO ACILHIDRAZÔNICO N’- (1H-INDOL-3YL)METILENO)-2-CIANOACETROHIDRAZIDA (JR19) E A SUA ATIVIDADE EM MODELO EXPERIMENTAL DE COLITE AGUDA INDUZIDO POR TNBS

EVALUATION OF THE SUBCHRONIC TOXICITY OF AN ACYLHYDRAZONIC DERIVATIVE N’-(1H-INDOL-3YL)METHYLENE)-2-CYANOACETROHYDRAZIDE (JR19) AND ITS ACTIVITY IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF COLITIS

Bruna Larissa Barbosa Lira [1]
Vanda Lucia dos Santos [2]

RESUMO

O composto sintético JR19 é um derivado da classe das N-acilhidrazonas, que apresenta diversas atividades farmacológicas já relatadas na literatura, como ações anti-inflamatória, imunomoduladora, antiviral e antitumoral. Este trabalho teve como objetivo principal a avaliação da toxicidade de dose repetida do composto JR19 e a sua atividade em modelo experimental de colite aguda induzida por TNBS. A avaliação toxicológica foi conduzida por meio de um estudo experimental com camundongos da linhagem Swiss, machos e fêmeas, os quais foram submetidos à administração via oral diária do composto nas doses de 10 mg/kg e 20 mg/kg, durante um período de 28 dias consecutivos, seguindo as diretrizes da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Durante o protocolo de toxicidade, foram observados parâmetros comportamentais diariamente e monitoramento semanal da massa corporal dos animais. Ao final do tratamento, foi feita eutanásia e coleta de sangue para análise hematológica e bioquímica, além da remoção e análise macroscópica dos órgãos (fígado, rins, baço, coração e estômago). Para modelo de colite aguda, ratos Wistar, foram divididos em 6 grupos (n=10), a colite foi induzida por administração retal de TNBS, os animais foram tratados com salina, prednisolona ou JR19 (10 ou 20 mg/kg) antes e após a indução. Após 48 horas, os animais foram eutanasiados, e o cólon retirado e analisado quanto à área de lesão, escore macroscópico e parâmetros inflamatórios. Os protocolos experimentais foram aprovados pela CEUA/UEPB, sob número 033/2023. Os resultados obtidos no modelo de toxicidade demonstraram ausência de alterações estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados entre os grupos tratados com JR19 e o grupo controle. No modelo experimental de colite aguda induzida por TNBS, o JR19 apresentou potencial efeito anti-inflamatório ao reduzir significativamente os danos aos tecidos. Os grupos tratados com JR19 diminuíram as lesões em 94,27 % e 92,2 % e o peso do cólon para 127,7 mg/cm e 125,5 mg/cm, para as doses de 10 e 20 mg/kg respectivamente, indicando seu possível uso como agente terapêutico em doenças inflamatórias intestinais. Esses achados reforçam o perfil de segurança do composto e sustentam sua viabilidade para investigações adicionais, podendo contribuir com o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Tais evidências são relevantes para a continuidade dos estudos com o JR-19, considerando sua promissora atividade biológica e a necessidade contínua de novas alternativas terapêuticas no cenário farmacológico atual.

Palavras-Chave: doenças inflamatórias intestinais; animais; parâmetros.

ABSTRACT

The synthetic compound JR19 is a derivative of the N-acylhydrazone class, which presents several pharmacological activities already reported in the literature, such as anti-inflammatory, immunomodulatory, antiviral and antitumor actions. The main objective of this study was to evaluate the repeated-dose toxicity of the compound JR19 and its activity in an experimental model of acute colitis induced by TNBS. The toxicological evaluation was conducted through an experimental study with male and female Swiss mice, which were subjected to daily oral administration of the compound at doses of 10 mg/kg and 20 mg/kg, for a period of 28 consecutive days, following the guidelines of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). During the toxicity protocol, behavioral parameters were observed daily and body mass of the animals was monitored weekly. At the end of the treatment, euthanasia and blood collection for hematological and biochemical analysis were performed, in addition to removal and macroscopic analysis of the organs (liver, kidneys, spleen, heart and stomach). For the acute colitis model, Wistar rats were divided into 6 groups (n = 10). Colitis was induced by rectal administration of TNBS. The animals were treated with saline, prednisolone, or JR19 (10 or 20 mg/kg) before and after induction. After 48 hours, the animals were euthanized, and the colon was removed and analyzed for lesion area, macroscopic score, and inflammatory parameters. The experimental protocols were approved by CEUA/UEPB, under number 033/2023. The results obtained in the toxicity model demonstrated no statistically significant changes in the parameters evaluated between the groups treated with JR19 and the control group. In the experimental model of acute colitis induced by TNBS, JR19 showed a potential anti-inflammatory effect by significantly reducing tissue damage. The groups treated with JR19 reduced lesions by 94.27% and 92.2% and colon weight to 127.7 mg/cm and 125.5 mg/cm, for doses of 10 and 20 mg/kg, respectively, indicating its possible use as a therapeutic agent in inflammatory bowel diseases. These findings reinforce the safety profile of the compound and support its viability for further investigation, which may contribute to the development of new drug candidates. Such evidence is relevant for the continuity of studies with JR-19, considering its promising biological activity and the continuous need for new therapeutic alternatives in the current pharmacological scenario.

Keywords: inflammatory bowel diseases; animals; parameters.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um crescente avanço no desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. A química medicinal é uma estratégia fundamental a partir de métodos para o estudo de novas moléculas químicas que possuem atividade biológicas relevantes e promissoras ao tratamento das doenças (Andrade, 2018). O processo de desenvolvimento de fármacos é composto por várias etapas, sendo a química medicinal necessária nesse cenário, pois ela possibilita o estudo e desenvolvimento de substâncias com potencial terapêutico, analisando sua estrutura química, atividade biológica e perfil farmacológico, otimizado e identificando os compostos que possam interagir com alvos biomoleculares específicos, contribuindo para a descoberta de novas terapias (Neto *et al.*, 2024).

Dentre as diversas moléculas elucidadas pela química medicinal, os derivados N-acilhidrazônicos tem se tornado um destaque, devido a sua variedade de atividades farmacológicas promissoras já elucidadas na literatura. A diversidade de atividades biológicas que essas moléculas possuem, se dá pela sua capacidade de sofrer modificações estruturais que possibilita uma alta complexibilidade de síntese e ainda possuir uma boa estabilidade nas reações químicas existentes (Leite, 2022).

Os derivados N-acilhidrazônicos são estruturas promissoras, evidenciadas como possíveis agentes com ação anti-inflamatória. Essas moléculas podem atuar por diferentes mecanismos de ação, como a inibição das enzimas COX e LOX, além da regulação de citocinas. Assim, a atividade anti-inflamatória desses compostos está relacionada à sua habilidade de estabilizar espécies reativas e mimetizar certas estruturas presentes no ácido araquidônico (Mikus *et al.*, 2023).

Devido ao aumento da expectativa de vida da população mundial, houve um aumento da necessidade de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças. Desse modo é indispensável a busca por novos fármacos que possam ser empregados como alternativos àqueles consolidados no mercado, com melhores perfis farmacológicos e de segurança de uso (Eder; Sedrani; Wiesmann, 2014; Plowright *et al*., 2017).

A realização de ensaios não-clínicos é de suma importância, pois, os achados experimentais podem evidenciar a atividade biológica e indica a progressão para realização da pesquisa clínica em humanos. Desse modo, a avaliação toxicológica é feita na pesquisa não-clínicos por intermédio da toxicidade de modelo agudo, subcrônico e crônico (Goldim, 2007).

A avaliação toxicológica possibilita, por meio da administração de doses e concentrações, a análise dos efeitos em doses agudas, administrações repetidas, além dos efeitos citotóxicos, genotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos, conforme o tempo e o protocolo de exposição adotado (Anvisa, 2013).

Nesse sentido, por não existir cura definitiva para as doenças inflamatórias intestinais, os tratamentos farmacológicos visam a melhora da doença, como o uso de anti-inflamatórios, imunobiológicos e imunossupressores. Apesar disso, os planos de tratamento atuais possuem riscos e baixo índice de cura. Assim, se torna essencial a pesquisa de novas alternativas terapêuticas que tenham efeitos colaterais reduzidos. (Geremia *et al*., 2014; Ungaro *et al.*, 2017).

Diante das limitações da terapia farmacológica atual, existe a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos com atividade anti-inflamatória intestinal. Uma das abordagens que vem sendo utilizada no planejamento de fármacos é a química medicinal, que possibilita a diversidade de estruturas carbônicas com fragmentos farmacofóricos importantes para o desenho de diversos compostos bioativos (Tresadern *et al*., 2017).

Diante disso, o presente projeto propõe avaliar a segurança do uso de um derivado acilhidrazônico por meio do ensaio de toxicidade subcrônica e a atividade no modelo experimental de colite aguda do derivado acilhidrazônico JR-19.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Química medicinal no desenvolvimento de novos fármacos

A química medicinal possui uma descrição abrangente e multidisciplinar, sendo ela uma ciência que possui o propósito de estudar e desenvolver substâncias que

possuem caráter terapêutico, abrangendo todo o conhecimento referente à atividade, estrutura química e o perfil farmacológico do composto de interesse (Amaral, 2017).

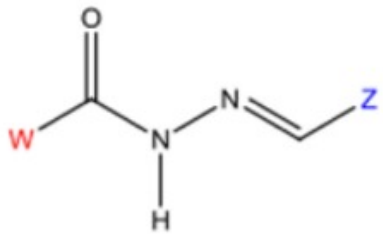
Esse processo de estudo dos protótipos de compostos potenciais ativos envolve diversas etapas. Inicialmente, é realizado o planejamento estrutural da molécula, considerando grupos farmacofóricos com atividades farmacológicas de interesse e seus respectivos alvos que se impõem para exercer sua atividade. Após a elucidação do composto, ele é sintetizado para a realização de estudos *in vitro*. Posteriormente, são realizados testes pré-clínicos *in vivo*, com o objetivo de avaliar o potencial toxicológico, eficácia e segurança de uso (Mikovski, 2019).

Desse modo, a química medicinal tem como objetivo obter estruturas direcionadas para diversos alvos, de acordo com os mecanismos biomoleculares envolvidos na fisiopatologia de diversas doenças além da compreensão dos fatores físico-químicos que podem estar relacionados a alterações na atividade biológica (Campbell *et al*., 2018; Tresadern *et al*., 2017). Assim, é de suma importância o desenvolvimento da pesquisa de moléculas que têm estruturas carbônicas com potenciais terapêuticos por intermédio das ferramentas existentes na química medicinal.

A função N-acilhidrazona é uma estrutura beneficiada devido a sua capacidade abrangente em se ligar em diferentes alvos biológicos apresentando diversas atividades (Herrera-mayorga *et al*., 2019). Nesse sentido, o estudo dessa molécula é bastante utilizado devido ao seu potencial biológico conforme os estudos já realizados. Em 1883, esse grupamento foi encontrado por Emil Fischer, a qual é composta por uma dupla ligação de carbono nitrogênio, em que o átomo de nitrogênio se liga a um grupo alquila ou arila (Arruda *et al.*, 2020).

A estrutura N-acilhidrazona (Figura 1) é formada a partir de uma reação de condensação de uma cetona ou aldeído com um grupamenteo hidrazida resultando em uma hidrazona, o seu produto é denominado de N-acilhidrazona (Araújo, 2023; Sugiura; Kobayashi, 2005).

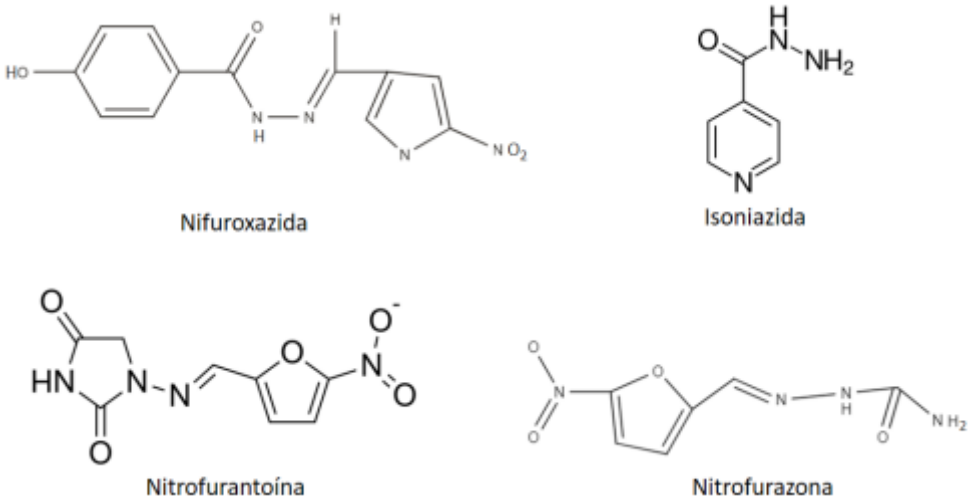
Figura 1 – Esqueleto do derivado N-acilhidrazônico



Fonte: Adaptado Barreiro; Fraga (2015).

Conforme a gama de atividades farmacológicas existentes na molécula, já são existentes medicamentos comercializados (Figura 3) que a possuem, podendo citar como exemplo a isoniazida quimioterápico usado no tratamento da tuberculose, e os antibióticos nifuroxazida, nitrofurantoína e a nitrofurazona que foram sintetizadas a partir da N-acilhidrazona (Araújo, 2023), demonstrando como os derivados acilhidrazônicos são moléculas promissoras para desenvolvimento de potenciais fármacos.

Figura 2 – Fármacos



Fonte: Araújo (2023).

2.2 Atividades farmacológicas da N-acilhidrazona

Os derivados N-acilhidrazônicos já foram bastante relatados na literatura, sendo evidenciado que eles apresentaram atividade antiinflamatória em que, seu mecanismo de ação atua na inibição das enzimas cicloxigenases (COX) e a 5-Lipoxigenase (LOX-5) (Moraes, 2018). Apolinário (2016) também demonstrou a atividade antiinflamatória do JR19, nos modelos de bolsão de ar subcutâneo, edema de pata induzido por carragenina, peritonite induzido também por carragenina, e a determinação da concentração sérica da proteína C reativa.

Guimarães *et al*., (2018) estudaram a atividade imunomoduladora do derivado N-acilhidrazona, demonstrando resultados promissores diante das doenças imunomediadas. Ademais, também foi relatado a atividade antiviral contra o vírus da herpes e o vírus vaccinia, a qual foi feito o estudo *in vitro* com várias cepas de vírus para analisar a atividade (Rogolino *et al.*, 2015). Além disso, Wanderley *et al*., (2020), fez a análise da biocompatibilidade da molécula JR19 (Figura 4) adicionada em filmes de quitosana para o tratamento de lesões cutâneas, a qual apresentou resultados satisfatórios.

Derivados acilhidrazônicos foram também descritos como possíveis agentes antimaláricos contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquinas (Filho *et al*, 2016). Também foi realizado um estudo com linhagens celulares tumorais distintas, as quais foi demonstrado a capacidade dos compostos derivados N-acilhidrazônicos em impulsionar apoptose, assim, evidenciando a atividade antitumoral (Yu; Shi; Ke, 2015). Os derivados da N-acilhidrazona apresentam também atividade antibacteriana, antipsicótica, antiplaquetária, vasodilatadora, anticonvulsivante, dentre outras atividades relatadas na literatura (Wanderley *et al*., 2020).

Portanto, os derivados acilidrazônicos, como o JR19, demonstraram uma ampla gama de atividades farmacológicas, mostrando potencial para o planejamento e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Considerando a existência de terapias baseadas nessa classe de moléculas, seu estudo é promissor.

2.3 Estudos não clínicos

De acordo com a Resolução nº 251, de 1997, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), os ensaios não clínicos são testes experimentais que precedem os estudos clínicos em seres humanos. Esses ensaios devem ser fundamentados na literatura científica existente e contar com resultados prévios obtidos em estudos *in vitro*, que também são classificados como ensaios não clínicos. Assim, por intermédio do método utilizado de estudo, como o modelo de animais, teciduais, celulares, toxicológico e dados farmacocinéticos, os achados obtidos devem demonstrar as possibilidades da importância da possível aplicabilidade de seu uso terapêutico e os efeitos adversos a seu uso.

A metodologia dos ensaios não clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos é um processo lento, fundamentado no estudo das reações do organismo vivo em relação à dose e à administração, abordando diversas etapas até a possibilidade de comercialização (BNDES, 2011).

Nesse sentido, os estudos não clínicos na pesquisa de novas terapias farmacológicas se baseiam na análise *in vitro* e *in vivo* e suas respostas à substância em estudo. Diante disso, são realizados testes a longo e curto prazo para analisar a toxicidade do composto e a possibilidade de reações adversas do uso, sendo assim, os testes toxicológicos são avaliados conforme a resposta fisiológica diante a dose e tempo de administração, podendo ser avaliado diversos fatores (Grahame-smith e Aronson, 2004).

Os estudos de toxicidade são de suma importância, pois verificam toda a interação sistêmica da substância de interesse em animais, em relação a dose e tempo de administração, podendo também avaliar a deposição do composto nos tecidos, em achados hematológicos e bioquímicos. Esses dados contribuem para a interpretação da análise toxicológica, avaliando a segurança e riscos de seu uso durante o estudo de acordo com as regras estabelecidas pelas Boas Práticas de Laboratório (Andrade *et al.,* 2016).

Dessa forma, os ensaios não clínicos para determinação das atividades farmacológicas são indispensáveis no desenvolvimento de novos medicamentos, pois analisam os efeitos biológicos e o modo de ação das substâncias por meio de modelos experimentais. Assim, esses testes ajudam a prever a eficácia e segurança farmacológica, orientando a decisão sobre sua continuidade no processo de pesquisa (Sobral, 2006).

2.4 Doenças inflamatórias intestinais e a colite ulcerativa

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são condições de causa desconhecida, que provocam uma reação inflamatória de origem imunológica na mucosa do trato digestivo. Elas podem acometer complicações como quadros de febre, dores abdominais intensas, diarreia e perda de peso, que podem evoluir para problemas a nivel sistêmico, comprometendo significativamente a qualidade de vida do indivíduo. Entre as DIIs mais recorrentes podemos citar a colite indeterminada, doença de crohn e a retocolite ulcerativa (Barbieri, 2000; Cambui e Natali, 2015).

No Brasil, tem-se observado um crescimento constante na incidência das DIIs. É estimado que a doença de Crohn tenha aumentado cerca de 11% ao ano, enquanto a colite ulcerativa apresentou um crescimento anual de aproximadamente 15%. As crianças e adolescentes são grupos vulneráveis, pois, costumam manifestar formas

mais graves e extensas da doença em comparação com os casos que se iniciam na vida adulta. Além disso, é indicado em estudos que esses grupos apresentam um maior risco de mortalidade quando comparado aos demais. (Paes *et al.*, 2024).

A patogenia da colite ulcerativa é considerada de origem multifatorial, seja por fatores ambientais, genéticos, fisiológicos, agentes infecciosos ou idiopática. Assim, pode ocorrer um desequilíbrio da resposta imune fisiológica da microbiota e os antígenos luminais, que acabam por contribuir com o processo inflamatório característico da patologia (Ferraz, 2016).

Até os dias atuais, não existe uma cura definitiva para as DIIs, entretanto, é existente o tratamento que tem por objetivo o controle dos sintomas com foco em sua remissão, evitando possíveis complicações. A terapêutica utilizada no tratamento, são os medicamentos antiinflamatórios como a mesalazina e a sulfasalazina, e imunossupressores como a azatioprina, e até mesmo procedimentos cirúrgicos. Dessa forma, é necessário identificar precocemente a doença e adotar um tratamento individualizado, sendo essas medidas essenciais para melhorar a evolução clínica dos pacientes e reduzir os efeitos das DIIs (Morais *et al.,* 2024; Junior, Errante. 2016).

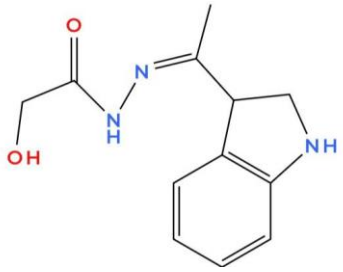
Nesse sentido, observa-se que as terapias empregadas no tratamento das DIIs, embora eficazes no controle dos sintomas, ainda apresentam limitações importantes, como altas taxas de reações adversas no uso de antiinflamatórios, como por exemplo, a sulfasalazina, com dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia, cefaleia, hemólise, infertilidade masculina, reações de hipersensibilidade, alergias ou idiossincrasias, além de febre, exantema, linfadenopatia, hepatite e pancreatite ou efeitos com o uso de imunosupressores como a azatioprina, que pode aumentar predisposição de supressão da medula óssea, leucopenia, mielotoxicidade, ocorrência de doenças infecciosas oportunistas, dentre diversos outros efeitos adversos que podem vir acometer o paciente. Essas reações podem comprometer a adesão ao tratamento e favorecer a recorrência da doença (Correa *et al.*, 2020; Belem, Oda, 2014). Assim, se fazendo necessário a busca de novas terapias utilizadas no tratamento das DIIs.

3 METODOLOGIA

3.1 Obtenção do derivado acilhidrazônico N’- (1H INDOL-3YL)METILENO)-2 CIANOACETROHIDRAZIDA

O derivado acilhidrazônico N’- (1H INDOL-3YL)METILENO)-2 CIANOACETROHIDRAZIDA (JR-19) foi sintetizado e fornecido pelo Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos da Universidade Estadual da Paraiba sob orientação do Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura.

Figura 3 – JR19 derivado da N-acilhidrazona



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

3.2 Avaliação da toxicidade subcrônica

Foram utilizados 6 camundongos (Swiss) machos e 6 fêmeas por grupo, baseado na Diretriz 407 da OECD – Estudo de Toxicidade de 28 dias de Doses Repetidas em Roedores. Após três horas de jejum alimentar, os animais foram separados em grupos e tratados diariamente via oral com o derivado acilhidrazônico com DMSO (10 mg/kg ou 20 mg/kg) e os respectivos grupos controles receberam solução salina com DMSO (10 mL/kg). Durante o teste, os animais foram observados diariamente e pesados semanalmente para ajuste da dose caso necessário. Os protocolos foram aprovados pela CEUA/UEPB sob o número 033/2023.

Após os dias de tratamento, os camundongos foram anestesiados com Ketamina 10% e Xilazina 2% via intraperitoneal conforme as Diretrizes da Prática de Eutanásia do CONCEA de 2018. Posteriormente foi feita a coleta de sangue por punção cardíaca, e o sangue colocado em tubos com e sem anticoagulante, para ensaios hematológicos e os ensaios bioquímicos, respectivamente. Em seguida, após a realização da eutanásia, foi realizado a remoção dos órgãos (coração, baço, fígado e rins), os quais foram feitas as análises macroscópicas.

3.3 Modelo agudo de colite induzida com ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico (TNBS)

Após jejum de 8 horas, os os ratos de linhagem Wistar foram anestesiados com associação dos anestésicos xilazina a 2% e cetamina a 10%, para a administração via retal do TNBS - 10 mg solubilizados em 0,25 mL de etanol 50% v/v. A indução da inflamação foi realizada através de uma sonda (2 mm de diâmetro) inserida cerca de 8 cm através do reto do animal. Os animais foram divididos em 6 grupos (n=10), sendo um deles o não-colítico (basal), que foi submetido aos mesmos procedimentos, sendo eles a anestesia e a inserção da sonda, mas não receberam o TNBS. Os outros grupos foram pré-tratados com veículo (controle negativo - salina 10 mg/kg), prednisolona 2 mg/kg (controle positivo) e o JR-19 (10 mg/kg ou 20 mg/kg), 48, 24 e 1 h antes da administração do TNBS/etanol 50%, assim como 24 h após a indução da colite. Após 48 h da indução do processo inflamatório, os animais foram eutanasiados com excesso de anestésicos (Xilazina 2% e Cetamina 10%), e o segmento cólico retirado e fotografado para quantificação da área de lesão ulcerativa (ALU) (mm^2) utilizando o software ImageJ e obtenção da porcentagem de cura, avaliação do escore macroscópico e avaliação da relação peso/comprimento dos cólons.

3.4 Análise estatística

Os resultados com valores paramétricos foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA), seguida por teste de Dunnett ou Tukey e expressos como média ± desvio padrão (d.p.) da média. Os dados foram analisados com a utilização do software GraphPad Prisma 6.0, San Diego, CA, EUA e o nível de significância mínimo será de $p<0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da toxicidade aguda do JR 19 com o uso de 100mg/kg foi realizada por Apolinário (2016), demonstrou que o composto apresentou ausência de alterações

toxicológicas consideráveis. Assim, a toxicidade subcrônica realizada buscou analisar a exposição por dose repetida (28 dias) com as concentrações de 10mg/kg e 20mg/kg.

Nesse sentido, durante a análise da toxicidade subcrônica, foi feito o controle com a pesagem diária dos animais em estudo e conforme analisado a tabela 1, as administrações de JR19 não influenciaram na massa corporal dos animais e não houveram mortes, assim, evoluíram de forma saudável, não existindo sinais de alterações no estado geral dos animais. Dessa forma, validando Adewale *et al.* (2016), que relacionam a possível existência de reações adversas no caso da perda de 10% da massa corporal ao realizar administração de substâncias.

Tabela 1: Efeito do JR-19 na massa corporal dos camundongos durante 28 dias de tratamento

Dias		Controle	JR-19 10mg/kg	JR-19 20mg/kg
1	Machos	29.67 ± 2.73	31.17 ± 2.23	29.67 ± 1.63
	Fêmeas	22.67 ± 1.86	23.50 ± 2.17	24.67 ± 0.82
7	Machos	29.67 ± 2.25	31.33 ± 1.97	29.17 ± 2.14
	Fêmeas	23.33 ± 2.87	23.67 ± 1.75	25.00 ± 1.26
14	Machos	29.70 ± 2.73	31.67 ± 1.98	30.00 ± 1.79
	Fêmeas	23.67 ± 2.58	23.70 ± 1.52	25.33 ± 1.37
21	Machos	30.00 ± 2.37	31.83 ± 2.14	30.17 ± 1.72
	Fêmeas	24.00 ± 2.37	23.75 ± 2.87	25.67 ± 1.03
28	Machos	30.67 ± 2.07	32.00 ± 2.00	30.60 ± 1.67
	Fêmeas	24.23 ± 2.37	24.00 ± 0.89	25.67 ± 1.37

Os resultados são expressos como média ± dpm. Anova, seguido do pós-teste de Dunnett. Não houve diferença estatística p>0,05 quando comparado ao controle negativo

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Após a eutanásia, foi realizado a análise macroscópica e a massa relativa dos órgãos dos camundongos conforme a tabela 2. Os resultados demonstraram que não houve alterações na massa do fígado, rins, baço, coração e estomago, as alterações nos órgãos envolvidos no metabolismo e excreção de fármacos também podem ser indício de uma possível toxicidade. Assim como, não foi perceptível alterações significativas na análise macroscópica em relação aos grupos controle.

Tabela 2: Massa relativa dos órgãos de camundongos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19

Órgão		Controle	JR-19 10mg/kg	JR-19 20mg/kg
Fígado	Machos	5.19 ± 0.22	5.49 ± 0.69	5.55 ± 0.16
	Fêmeas	5.92± 0.44	5.58 ± 0.55	5.35 ± 0.51
Rim direito	Machos	0.91 ± 0.12	0.92 ± 0.27	0.95 ± 0.16
	Fêmeas	0.79 ± 0.65	0.87 ± 0.18	0.70 ± 0.11
Rim esquerdo	Machos	0.86 ± 0.09	0.88 ± 0.17	1.00 ± 0.23
	Fêmeas	0.81 ± 0.09	0.88 ± 0.14	0.78 ± 0.06

Baço	Machos	0.35 ± 0.03	0.46 ± 0.18	0.51 ± 0.08
	Fêmeas	0.47 ± 0.16	0.51 ± 0.14	0.43 ± 0.05
Coração	Machos	0.47 ± 0.01	0.57 ± 0.93	0.60 ± 0.11
	Fêmeas	0.65 ± 0.17	0.52 ± 0.16	0.51 ± 0.79
Estômago	Machos	1.20 ± 0.14	1.13 ± 0.11	1.19 ± 0.14
	Fêmeas	1.11 ± 0.86	1.26 ± 0.14	1.16 ± 0.12

Os resultados são expressos como média ± dpm. Anova, seguido do pós-teste de Dunnett. Não houve diferença estatística p>0,05 quando comparado ao controle negativo

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Em modelos experimentais realizados com animais é importante a realização da análise dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, pois a partir dessas análises é possível verificar o estado de saúde do animal diante a xenobióticos, como os próprios fármacos, assim, refletindo na capacidade de identificar possíveis alterações no funcionamento dos órgãos vitais e a homeostase fisiológica (Barbosa *et al.*, 2017). Os parâmetros bioquímicos analisados após 28 dias consecutivos de tratamento com o JR19 estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Avaliação dos parâmetros bioquímicos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19

Parâmetro		Controle	JR-19 10mg/kg	JR-19 20mg/kg
Colesterol	Machos	158.0 ± 10.25	154.1 ± 18.68	148.0 ± 24.87
	Fêmeas	117.7 ± 20.61	104.6 ± 24.91	117.8 ± 10.89
Creatinina	Machos	0.40 ± 0.09	0.40 ± 0.19	0.46 ± 0.09
	Fêmeas	0.38 ± 0.08	0.38 ± 0.13	0.45 ± 0.10
Glicose	Machos	207.6 ± 11.06	220.8 ± 10.47	229.2 ± 19.77
	Fêmeas	202.8 ± 48.22	197.2± 32.99	184.4 ± 11.91
AST	Machos	66.00 ± 23.42	55.40 ± 20.77	74.50 ± 22.61
	Fêmeas	58.80 ± 24.51	62.60 ± 24.22	63.17 ± 20.92
ALT	Machos	33.00 ± 17.42	43.00 ± 21.22	39.40 ± 11.70
	Fêmeas	44.00 ± 15.67	40.68 ± 12.40	50.60 ± 30.40
Proteínas totais	Machos	5.98 ± 1.35	6.22 ± 1.13	5.58 ± 1.41
	Fêmeas	5.86 ± 1.06	6.08 ± 1.64	5.92 ± 1.82
Triglicérides	Machos	180.6 ± 48.02	189.2 ± 54.31	166.8 ± 36.56
	Fêmeas	183.6 ± 30.56	171.4 ± 52.91	165.5± 20.74
Ureia	Machos	31.60 ± 5.68	36.60 ± 9.17	30.20 ± 4.43
	Fêmeas	32.20 ± 6.14	29.40 ± 7.06	31.83± 3.76

Os resultados são expressos como média ± dpm. Anova, seguido do pós-teste de Dunnett. Não houve diferença estatística p>0,05 quando comparado ao controle negativo

Fonte: Elaborada pelo autor, 2025

O fígado é um órgão essencial para a detoxificação do organismo, abrigando hepatócitos que contêm enzimas como a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT). Essas enzimas são biomarcadores de lesão hepática amplamente utilizados para avaliar danos no fígado. Como as substâncias ingeridas passam pelo processo de metabolização hepática, compostos possivelmente tóxicos podem comprometer sua integridade, contribuindo para lesões e alterações nos

parâmetros bioquímicos (Lima, 2013; Mello *et al.,* 2022). Não houve diferença significativa entre as enzimas AST e ALT dos animais tratados com o JR-19 em relação ao grupo controle.

Os rins desempenham diversas funções essenciais, como a manutenção do equilíbrio do meio interno, reabsorvendo substâncias e íons filtrados nos glomérulos e eliminando componentes desnecessários ao organismo. A ureia é um biomarcador resultado do metabolismo das proteínas que em conjunto com a creatinina são parâmetros clínicos importantes para a análise da função renal, sendo indicativo de diferentes patologias (Sodre *et al.*, 2007). Dessa forma, os marcadores creatinina, os níveis de proteínas totais e a ureia não apresentaram alterações em comparação ao grupo controle.

Modificações no perfil lipídico estão ligadas a vários riscos fisiológicos, principalmente no contexto da saúde cardiovascular (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017). O aumento desses parâmetros, é relatado como indicativo de risco e alterações no funcionamento cardiovascular (Lehninger, 2008; Austin *et al.*, 1998). Não houve alterações significativas no colesterol a glicose e os triglicerides nos grupos tratados com JR19.

O hemograma é composto pelo eritrograma e o leucograma, os quais são parâmetros essenciais para a avaliação do equilíbrio fisiológico, e a partir dele é possível avaliar e diagnosticar alterações na homeostase do organismo como por exemplo em processos inflamatórios ou outras desordens patológicas (Mukan, 2022). Na tabela 4 foram avaliados os parâmetros hematológicos após o tratamento de 28 dias com o JR-19.

Tabela 4: Avaliação dos parâmetros hematológicos ao final do tratamento por 28 dias com JR-19

Parâmetro		Controle	JR-19 10mg/kg	JR-19 20mg/kg
Hemácias ($10^6/mm^3$)	Machos	8.300 ± 0.61	8.060 ± 0.64	8.032± 0.57
	Fêmeas	7.836 ± 1.13	7.968 ± 0.65	8.134 ± 1.20
Hemoglobina (g/dL)	Machos	12.98 ± 0.38	12.28 ± 0.84	12.54 ± 0.90
	Fêmeas	12.18 ± 0.29	12.08 ± 0.95	12.30 ± 1.34
Hematócrito (%)	Machos	39.5 ± 2.22	33.10 ± 3.93	35.26 ± 4.66
	Fêmeas	36.30 ± 3.84	35.97 ± 6.02	36.24 ± 4.47
VCM (μm^3)	Machos	32.35 ± 0.34	31.83 ± 0.33	32.03 ± 0.61
	Fêmeas	32.43 ± 0.73	32.92 ± 0.75	33.30 ± 0.66
HCM (pg)	Machos	15.22 ± 0.52	15.19 ± 0.87	14.97 ± 0.34
	Fêmeas	15.98 ± 0.80	15.87 ± 1.27	15.72 ± 1.16
CHCM (g/dL)	Machos	46.16 ± 0.84	47.85 ± 2.28	47.64 ± 1.88
	Fêmeas	47.48 ± 2.82	47.31 ± 1.53	47.68 ± 2.42
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	Machos	1671 ± 193.6	1508 ± 276.7	1567 ± 237.5
	Fêmeas	1483 ± 243.3	1349 ± 175.7	1362± 180.8
Leucócitos ($10^3/mm^3$)	Machos	4.040 ± 0.80	3.620 ± 0.30	3.840 ± 0.90
	Fêmeas	3.80 ± 1.04	3.780 ± 0.80	4.376 ± 0.70
Segmentados (%)	Machos	12.32 ± 1.13	12.96 ± 1.99	12.50 ± 1.68
	Fêmeas	13.16 ± 1.54	12.04 ± 2.11	12.58 ± 1.95
Linfócitos (%)	Machos	83.60 ± 8.20	80.80 ± 8.10	82.40± 8.65
	Fêmeas	81.60 ± 8.14	79.80 ± 9.91	81.00 ± 10.61

Monócitos (%)	Machos	1.8 ± 0.84	1.6 ± 0.89	2.0 ± 0.71
	Fêmeas	2.1 ± 1.14	1.8 ± 0.84	2.0 ± 1.41
Eosinófilos (%)	Machos	1.6 ± 0.89	2.0 ± 1.73	2.2 ± 1.30
	Fêmeas	2.2 ± 1.64	1.8 ± 0.84	1.8 ± 0.84

Os resultados são expressos como média ± dpm. Anova, seguido do pós-teste de Dunnett. Não houve diferença estatística p>0,05 quando comparado ao controle negativo
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

O leucograma é um importante fator a ser analisado, pois pode sofrer alterações significativas diante de mudanças fisiológicas, como, por exemplo, a exposição a substâncias potencialmente tóxicas, assim, sendo crucial sua avaliação no monitoramento do estado de saúde (Carmo *et al.*, 2020). Em vista disso, o leucograma não apresentou alterações em relação aos grupos controles.

Na contagem de plaquetas do hemograma, podem ser identificadas modificações na sua contagem, como a presença de trombocitopenia e trombocitose, que podem ser características de processos infecciosos. Sendo necessário o seu monitoramento devido à possibilidade dessas alterações resultarem em complicações, como sangramentos ou tromboembolismo (Soares *et al.,* 2011). Não foi observado diferenças estatísticas nesse parâmetro. De forma geral, os parâmetros hematológicos analisados ao final do tratamento de 28 dias em comparação com os grupos tratados, não houve indicação de alterações estatísticas consideraveis.

O estudo de doses repetidas com o derivado acilhidrazonico JR19 nas doses de 10 mg.kg-1 e 20 mg.kg-1 não apresentou toxicidade nos parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados.

Dessa forma, com base nos resultados dos testes de toxicidade, observa-se que a administração do JR19 não apresentou sinais de toxicidade nem provocou alterações significativas nos parâmetros avaliados, evidenciando seu potencial para uso terapêutico.

O modelo de colite aguda induzida por TNBS combinado juntamente ao álcool 50% é um modelo amplamente proposto, a qual, a lesão produzida se assemelha a que ocorre em humanos, sobretudo no que diz respeito às manifestações clínicas e alterações histopatológicas, como ulcerações, redução do peso corporal e perda de apetite. O TNBS ao ser metabolizado no cólon, desencadeia uma resposta inflamatória mediada por citocinas e substâncias tóxicas, marcada por infiltração de leucócitos, formação de edema e ulcerações, com predominância da ativação imunológica do tipo Th1 (Carvalho, 2016).

Na a tabela 5 é possível observar o efeito da administração oral do JR19 e da predisolona no modelo de colite aguda induzida por TNBS em relação parâmetros aos macroscópicos observados.

Tabela 5: Efeito da administração oral do JR19 no modelo de colite aguda induzida por TNBS

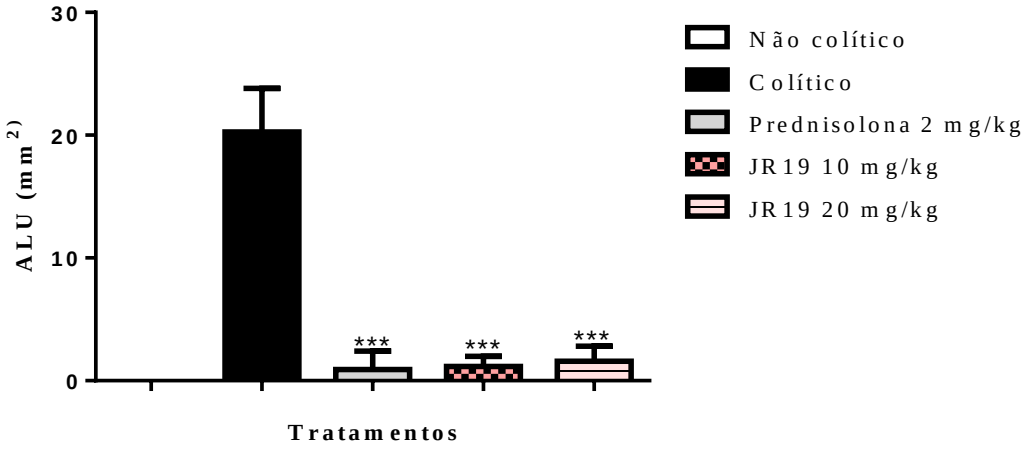
Tratamentos	Área de lesão (mm²)	% de inibição	Escore de lesão	Peso/Comprimento (mg/cm)
Não colítico	ND	ND	ND	93,3 ± 13,5
Colítico	20,26 ± 3,56$^{###}$	ND	8,4 ± 1,5$^{###}$	205,5 ± 15,4$^{###}$
Prednisolona 2 mg/kg	0,91 ± 1,50***	95,51%	1,3 ± 1,0***	108,8 ± 16,1***
JR19 10 mg/kg	1,16 ± 0,82***	94,27%	1,6 ± 0,9***	127,7 ± 12,2***

JR19 20 mg/kg	1,58 ± 1,24***	92,20%	1,8 ± 1,0***	125,5 ± 23,7***

Os dados são expressos como média ± desvio padrão da média. Foi utilizada ANOVA seguido do pós-teste de Dunnet ou Tukey. *** p<0,001 quando comparado ao grupo controle negativo, ### p < 0.001 comparado ao grupo não comlítico. (n=7-10). ND = não detectável. Não houve diferença estatística entre as doses.
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Na tabela 5, os resultados obtidos no estudo revelaram que o grupo colítico apresentou um escore de lesão de 8,4, o que foi significativo comparado ao grupo não colítico que recebeu apenas salina. Entretanto, os grupos os quais foram administrados o JR19, houve redução extremamente significativa do escore de lesão para 1,6 e 1,8 dos cólons em comparação ao grupo colitico e ao grupo controle positivo que foi administrado à prednisolona que obteve 1,3 do escore, demonstrando que foi reduzido parâmetros inflamatórios consideraveis da colite com a administração da substância.

Figura 4 - Efeito da administração oral do JR19 na área de lesão no modelo de colite aguda induzida por TNBS



Os dados são expressos como média ± desvio padrão da média. Foi utilizada ANOVA seguido do pós-teste de Dunnet ou Tukey. *** p<0,001 quando comparado ao grupo controle negativo. Não houve diferença estatística entre as doses. ALU = Área de Lesão Ulcerativa
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A inflamação intestinal acontece quando o sistema imunológico, de forma inadequada e contínua, é ativado no trato gastrointestinal. Como consequência, há liberação em excesso de mediadores químicos pro-inflamatórias, especialmente citocinas como IL-1, IL-6 e TNF-α, que provocam a migração de células de defesa para o local, causando lesões na mucosa, inchaço, formação de úlceras e comprometimento da integridade da barreira intestinal (Muzes *et al.*, 2012). Nesse sentido, leva ao acréscimo do peso no tecido do cólon acometido pela inflamação, sendo esse parâmetro utilizado como um indicativo da intensidade e do alcance da resposta inflamatória, estando diretamente relacionado à presença de edema e à infiltração de células inflamatórias na região analisada (Brito, 2016).

Dessa forma, observou-se que o peso do cólon nos animais tratados com JR19 foi reduzido em comparação ao grupo colitico. Com base na análise da relação peso/comprimento do cólon e no índice de lesão macroscópica descrito por Bell *et al*.,

(1995), corroborou com os achados conforme a tabela 5, a qual o TNBS foi eficaz na indução do processo inflamatórios no tecido. Ademais, os achados do presente estudo, ratificou com os resultados obtidos no modelo experimental de colite ulcerativa de Filho (2023) com o tofacitinibe que é um medicamento já utilizado para o tratamento da colite, pois observou-se a diminuição nos escores de lesão após a administração do JR19, demonstrando o indicativo de que a substância possui potencial para atenuar a resposta inflamatória intestinal ocasionada pela colite dado a redução do peso/comprimento do cólon e a diminuição da área de lesão. Por conseguinte, com base nas análises realizadas, observou-se que, após a indução da colite, as áreas lesionadas apresentaram uma redução significativa nos grupos tratados com JR19.

Diante dos resultados observados, é possível destacar o potencial terapêutico do composto JR19 na atenuação das lesões inflamatórias provocadas pela colite. nos parâmetros avaliados, indicando a eficácia do JR19 como agente antiinflamatório promissor nesse modelo experimental.

A utilização por tempo prolongado de corticoste-roides, são possíveis causadores de reações adversas em diversas áreas e mecanismos fisiológicos, podendo citar por exemplo, efeitos no sistema hematopoiético com a elevação dos níveis de neutrófilos, plaquetas, hemácias e leucócitos, efeitos no sistema interferindo nas respostas imunes dos linfócitos e suprimem as atividades normais dos leucócitos.

Dessa forma impedem a síntese de substâncias envolvidas no processo inflamatório, tornando os indivíduos em tratamento com esses fármacos mais vulneráveis ao surgimento de infecções, além de poder interferir no sistema gastrointestinal com o aparecimento úlceras (Almeida, Melo e Zago, 2023).Dessa maneira, os estudos realizados demonstraram resultados bastante favoráveis em relação ao JR19 já que o uso prolongado da substância não causou alterações fisiológicas e ainda promoveu a redução de marcadores inflamatórios na colite aguda induzida sem ocasionar efeitos colaterais evidenciando que seu uso, em comparação aos corticosteroides, como a prednisolona — que foi usada como controle positivo no estudo da colite —, é potencialmente mais vantajoso em termos de efeito terapêutico.

5 CONCLUSÃO

- A partir da avaliação da toxicidade subcrônica do derivado acilhidrazonico JR-19, não foram observadas alterações significativas entre os grupos tratados via oral por 28 dias com JR19 e o grupo controle.
- Esses resultados sugerem que, nas doses estudadas (10 mg/kg e 20mg/kg), o composto apresenta um perfil de segurança satisfatório, sem induzir toxicidade sistêmica ou alterações fisiológicas relevantes.
- A administração do JR19 no modelo experimental de colite aguda induzido por TNBS, resultou em uma significativa redução das lesões intestinais, com redução dos parâmetros avaliados.
- Dessa forma, os achados desse estudo contribuem para a validação do potencial terapêutico desse derivado, sendo recomendada a continuidade de estudos, para elucidar mecanismos de ação e parâmetros farmacocinéticos.

REFERÊNCIAS

ADEWALE, O.B.; ONASANYA, A.; ANADOZIE, E. O. Evaluation of acute and subacute toxicity of aqueous extract of Crassocephalum rubens leaves in rats. **Journal of Ethnopharmacology**,v.188,n.153-158,2016.

ALMEIDA, G. X.; MELO, N. F. S.; ZAGO, P. M. W. Efeitos adversos decorrentes da terapia prolongada com corticosteroides. ***Pubsaúde***, v. 14, e441, 2023.

AMARAL, A. T. DO. et al.. A evolução da química medicinal no brasil: avanços nos 40 anos da sociedade brasileira de química. **Química Nova**, v. 40, n. 6, p. 694–700, 2017.

ANDRADE C.H., KÜMMERLE A.E., GUIDO R.V.C. Perspectivas da química medicinal para o século xxi: desafios e oportunidades. **Química Nova** v. 41, n. 4, p. 476–483, 2018.

ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies in the process of new drug development - Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.49, n. 12, p. e5646, 2016.

APOLINÁRIO, Nadjaele de Melo. 2016**. Elucidação estrutural e avaliação do potencial biológico de novos derivados n-acilhidrazônicos**.Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.

ARAÚJO, Gisele Jacinto. **Validação de método espectrométrico para quantificação de um derivado de n-acilhidrazona**. 2023. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas), Universidade estadual da paraíba, Campina Grande, 2023.

ARRUDA, I. E. et al. Preparação de hidrazona e n-acilidrazona usando fármacos comerciais como reagentes: aulas práticas de síntese de compostos bioativos. **Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 642–648, 2020.

AUSTIN, M. A.; HOKANSON, J. E.; EDWARDS, K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor**. American Journal of Cardiology**, v. 81, supl. 6A, p. 7–12, 1998.

BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL – BNDES. **Ensaios clínicos no Brasil**. Rio de Janeiro: BNDES, 2011.

BARBIERI, D. Sociedade Brasileira de Pediatria. v.26, n.2, p.76, 2000.
BARBOSA, B. de S. et al. Perfil hematológico e bioquímico de camundongos da linhagem Balb-c**. Acta Scientiae Veterinariae**, v. 45, p. 1–5, 2017.

BELÉM, M. de O.; ODA. J. Y. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR,** Umuarama, v. 19, n. 1, p. 73-79, 2014.

BELL, C. J.; GALL, D. G.; WALLACE, J. L. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 268, n. 4, p. G622–G630, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 90, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para o transporte de material biológico humano. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997**.** Dispõe sobre normas de pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, 1997.

BRITO, T. V.**Efeito anti-inflamatório e antioxidante do polissacarídeo sulfatado extraído da alga marinha vermelha hypnea musciformis durante a colite induzida por tnbs em ratos**. 2016. Dissertaçao (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piaui,2016.

CAMBUI, Y. R. S.; NATALI, M. R. M. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, , v. 17, n. 3, p. 116–119, 2015.

CAMPBELL, I. B; MACDONALD, S. J. F; PROCOPIOU, P. A. Medicinal chemistry in drug discovery in big pharma: past, present and future. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 2, p. 219-234, 2018.

CARMO, B. M. B. et al. Hemograma completo: ferramenta de diagnóstico na medicina veterinária. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 49989–49994, 2020.

CARVALHO, Lucas Rodrigues. **Epiisopiloturina, um alcalóide imidazólico extraído de pilocarpus microphyllus, reduz os parâmetros inflamatórios e a peroxidação lipídica durante a colite induzida por tnbs**. 2016. Dissertação (Mestrado em farmacologia), Universidade Federal do Piauí, 2016.

CORREA, B. R. et al**.** Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um ambulatório de referência. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, , v. 65, p. 39–47, 2020.

EDER, J.; SEDRANI, R.; WIESMANN, C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, n. 8, p. 577- 587, 2014.

FERRAZ, F. B**.** Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: imunidade e suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. **Journal of Health Sciences**, v. 18, n. 2, p. 139–143, 2016.

FILHO, Humberto Barbosa da Costa. **Tofacitinibe, um inibidor de JAK, atenua a inflamação e a perda da integridade epitelial em modelo de colite por TNBS em ratos**.2023.Tese (Doutorado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceara, 2023.

FILHO, J. M. S. et al. Conjugation of N-acylhydrazone and 1,2,4-oxadiazole leads to the identification of active antimalarial agentes**. Bioorganic & Medicinal Chemistr**y. v. 24, n. 22, p. 5693–5701, 2016.

GEREMIA, A. et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmun**. v. 13, p. 3–10, 2014

GOLDIM, J. R. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Clinical and Biomedical Research**, v. 27, n. 1, 2007.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K.
Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3rd.ed. Rio de Janeiro. p.83, 2004.

GUIMARÃES, E. T. et al. Potent immunosuppressive activity of a phosphodiesterase-4 inhibitor N-acylhydrazone in models of lipopolysaccharide-induced shock and delayed-type hypersensitivity reaction. **International immunopharmacology,** v. 65, p. 108-118, 2018.

HERRERA-MAYORGA, V. et al. Structure-Based Virtual Screening and In Vitro Evaluation of New Trypanosoma cruzi Cruzain Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p. 1742, 2019.

JUNIOR, S. C. R.; ERRANTE, P. R. Crohn's disease, diagnosis and treatment. **Atas de Ciências da Saúde**, V.4, N°.4, pág. 31-50, , 2016.
Lehninger, D. Nelson, M. Cox**, Lehninger principles of biochemistry** , Fifth Edition, W.H. Freeman: New York, 2008, ISBN: 9780716771081.

LEITE, Beatris de Farias. 2022. **N-Acilhidrazonas como inibidoras das enzimas mieloperoxidase e acetilcolinesterase com potencial para o tratamento da Doença de Alzheimer**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2022, Macaé.

LIMA, Carolina Uchôa Guerra Barbosa. **Avaliação da toxicidade aguda e subcrônica e ação antitumoral do extrato hidroalcoólico bruto das folhas de rollinia leptopetala**, 2013. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

MELLO, P. A. et al. Hepatotoxicidade e Alterações de Exames Laboratoriais de Avaliação da Função Hepática por Fármacos. **Revista Saúde em Foco**, v. 9, n. 2, p. 3–28, 2022.

MIKOVSKI, D.; BASSO, J.; SILVA, P.; RIBAS, J. L. Coelho. Química medicinal e a sua importância no desenvolvimento de novos fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 29–43, 2019.

MORAES, Ana Daura Travassos de Oliveira. O. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade anti-inflamatória de inéditos derivados Indol-N-Acilhidrazônicos**. 2018. Dissertaçao (Mestrado em Biotecnologia), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

MORAIS, S. K. M. et al**.** Doença de Crohn e Colite Ulcerativa: uma revisão abrangente sobre patogênese, diagnóstico e tratamento. **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 1, n. 4, p. 440–448, 2024.

MUKAN, Olena. **Development of a GIS-based geotechnical database for subsurface characterization**. 2022. Relatório de Estágio (Mestrado em Engenharia Geológica) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2022.

MŰZES, G; MOLNÁR, B.; TULASSAY, Z; SIPOS, F**.** Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 41, p. 5848–5861, 2012.

NETO, C. dos S.; et al. Avanços tecnológicos no planejamento e desenvolvimento de fármacos: uma revisão. **Revista Contemporânea**, v. 4, n. 4, p. e3690, 2024.

PAES, LM; et al. Perfil epidemiológico das internações por Doença de Crohn e colite ulcerativa em crianças e adolescentes entre 2013 e 2023 pelas regiões do Brasil. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde** , v. 9, pág. e75285, 2024.

PLOWRIGHT, A. T. et al. Joining Forces: The Chemical Biology–Medicinal Chemistry Continuum. **Cell Chemical Biology**, v. 24, n. 9, p. 1058-1065, 2017.

ROGOLINO, D. et al. A versatile salicyl hydrazonic ligendandits metal complexes as antiviral agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, New York, v. 150, p. 9-17, 2015.

SOARES, G. M. T. et al. Prevalência das principais complicações pós-operatórias em cirurgias cardíacas. **Revista Brasileira de Cardiologia**. v. 24, n. 3, p. 139–146, 2011.

SOBRAL, Flavia Regina Souza. **Proposta de Guia para a realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos**. 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) Universidade Federal da Bahia, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Rio de Janeiro: **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2017.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial,** v. 43, p. 329-337, 2007.

SUGIURA, M.; KOBAYASHI, S.N-Acylhydrazones as Versatile Electrophiles for the Synthesis ofNitrogen-Containing Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44,n. 33, p. 5176–5186, 2005.

TRESADERN, G.; ROMBOUTS, F. J. R.; OEHLRICH, D.; MACDONALD, G.; TRABANCO, A. A. Industrial medicinal chemistry insights: neuroscience hit generation at Janssen. **Drugs Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1478-1488, 2017.

UNGARO, R. et al. Ulcerative colitis. **Lancet**, v. 389, p. 1756–70, 2017.

WANDERLEY, D. M. S. et al. Biocompatibility and mechanical properties evaluation of chitosan films containing an N-acylhydrazonic derivative. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 155, p. 105547, 2020.

YU, X.; SHI, L.; KE, S. Acylhydrazone derivatives as potential anticancer agents: synthesis, bio-evaluation and mechanism of action**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, p. 5772-5776, 2015.