



AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE DERIVADOS TIOFÊNICOS

Ana B. da S. Borba¹; Gabrielly de C. da S. Kister¹; Stefany do C. de Oliveira²; Carla Maria Beraldi Gomes³; Maria H. Sarragiotto³; Deysiane L. Salvador⁴.

¹ Centro Técnico-Educacional Superior do Oeste Paranaense – CTESOP

² Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR

³ Universidade Estadual de Maringá – UEM

⁴ Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

deysiane_salvador@outlook.com

Palavras-Chave: Antibióticos; Heterociclos, Resistência Bacteriana.

Introdução

Os antibióticos são indispensáveis contra infecções bacterianas, promovendo melhorias na saúde pública e contribuindo para o aumento da expectativa de vida da população (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010). Esses medicamentos apresentam propriedades químicas ou naturais capazes de inibir a multiplicação ou provocar a morte de fungos e bactérias, podendo ser classificados como microbicidas, os quais causam a morte dos microrganismos, ou “státicos”, o qual favorece o bloqueio do desenvolvimento microbiano (Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

Com o avanço da ciência e tecnologia voltadas à saúde, a fabricação de antibióticos aumentou gradativamente, tornando-os mais acessíveis à população e contribuindo para o uso excessivo desses medicamentos (Sousa *et al.*, 2023). Com isso, a automedicação tornou-se um hábito frequente, o que, por sua vez, favoreceu o desenvolvimento da resistência bacteriana e comprometeu a eficácia dos tratamentos disponíveis (Silva, 2023).

A resistência bacteriana ocorre quando as bactérias adquirem a capacidade de neutralizar o mecanismo de ação dos antibióticos, que visam inibir ou eliminar sua proliferação no organismo. Essa resistência pode ocorrer por meio de mutações no DNA ou pela obtenção de genes por transferência de plasmídeos, reduzindo a eficácia dos tratamentos. (Faria; Godoi; Romano, 2021). Dessa forma, torna-se um problema na área da saúde em escala mundial, ocasionando cerca de 25% das mortes no mundo e 45% nos países em desenvolvimento (Sousa *et al.*, 2023).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2022), a resistência bacteriana pode causar cerca de dez milhões de mortes até 2050. Estima-se que nos próximos anos esse quadro piore significativamente, podendo causar risco de escassez de antibióticos para o tratamento de infecções bacterianas.

Diante desse cenário preocupante, apesar dos avanços no tratamento contra diversas cepas bacterianas, a maioria dos medicamentos utilizados apresentam problemas em relação à eficácia, custo, toxicidade, efeitos colaterais e aumento da resistência bacteriana. Desta forma, a busca por novos agentes antibacterianos, tanto provenientes de produtos naturais, bem como, obtidos sinteticamente, tem se tornado bastante expressiva (Menezes *et al.*, 2015).

Assim, diante da problemática da resistência bacteriana, é imprescindível investigar a eficácia de novos compostos de origem sintética, para a eliminação de bactérias patogênicas.

Dentre as classes de produtos sintéticos com atividade antibacteriana, os compostos que contêm o anel tiofênico vêm sendo alvo de estudos por grupos de pesquisa. Esses compostos são descritos por apresentarem diferentes atividades biológicas como, antibacteriana, antifúngica e antiprotozoária (Ram *et al.*, 1997; Valderrama *et al.*, 1999).

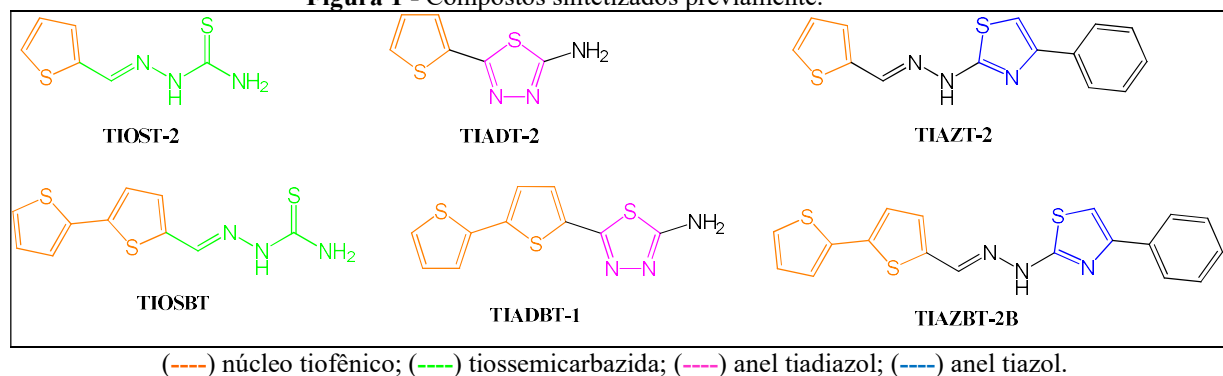
Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antibacteriana de derivados tiofênicos sintetizados, por meio da análise dos resultados de inibição do crescimento bacteriano, visando compreender a eficácia desses compostos frente a diferentes cepas bacterianas.

Material e Métodos

Derivados tiofênicos

Para avaliação da atividade antibacteriana foram utilizadas substâncias sintetizadas e caracterizadas por Kray (2018). Essas substâncias possuem em sua estrutura química um anel tiofênico ou bitiofênico ligados a diferentes substituintes, como a tiossemicarbazona e aos anéis heterocíclicos, tiadiazol e tiazol, conforme imagem abaixo.

Figura 1 - Compostos sintetizados previamente.



Obtenção das cepas bacterianas

As cepas de *Escherichia coli* (Cefar E003), *Klebsiella pneumoniae* (Cefar K001) e *Staphylococcus aureus* (Cefar S007) foram fornecidas pela Universidade Paranaense (UNIPAR), campus de Toledo-PR.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A atividade antibacteriana dos compostos foi avaliada por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), utilizando o ensaio de microdiluição em caldo em placas de 96 poços, com o cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (TTC) empregado como indicador da viabilidade celular, seguindo a metodologia de Kowalska-Krochmal e Dudek-Wicher (2021). Inicialmente, as cepas bacterianas foram cultivadas em placas de ágar *Mueller-Hinton* e incubadas por 24 horas a 35 ± 2 °C. Após esse período, colônias isoladas foram suspensas em soro fisiológico 0,9% estéril, até atingir turbidez correspondente ao tubo 0,5 da escala de *McFarland*, equivalente a aproximadamente $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL). Esta suspensão foi posteriormente diluída 1:100 em caldo *Mueller-Hinton* estéril, resultando em uma concentração final de cerca de $1,5 \times 10^6$ UFC/mL.

Para a realização do ensaio de CIM, em cada poço da placa, foram inicialmente adicionados 100 µL de caldo *Mueller-Hinton* (CMH), 100 µL do composto solubilizado em



dimetil sufóxido (DMSO) e 20 μL de suspensão bacteriana, sendo no primeiro poço testado a concentração de 7 mg/mL e nos poços posteriores 3,5 mg/mL, 1,75 mg/mL e 0,875 mg/mL. Ao final foram descartados 100 μL , a fim de obter um volume final de 100 μL em cada poço.

Foram incluídos os seguintes controles no ensaio: controle positivo (bactéria + meio de cultura, sem composto), controle negativo (meio de cultura + composto, sem bactéria), controle de viabilidade (bactéria + meio de cultura + TTC, sem composto) e controle do solvente (bactéria + meio de cultura + DMSO, na mesma concentração presente nos poços experimentais). As placas montadas foram incubadas em estufa bacteriológica a $35 \pm 2^\circ\text{C}$, por um período de 24 horas.

Após esse período, foi adicionado 20 μL de uma solução de TTC a 1% (preparada em água estéril) em cada poço, e as placas foram reincubadas por 60 minutos na mesma temperatura.

Todos os ensaios foram conduzidos em triplicata, a fim de garantir a confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos.

Resultados e Discussão

Os derivados de tiofeno são descritos por apresentarem inúmeras propriedades biológicas, dentre elas propriedades anti-inflamatórias, antitumorais, antinociceptiva, anticonvulsiva e antiarrítmica. Derivados contendo esse núcleo apresentam atividade promissora contra microorganismos, devido ao seu efeito antibacteriano, antifúngico e antiprotozoário (Ram *et al.*, 1997; Valderrama *et al.*, 1999).

Os tiofenos são considerados uma classe versátil de compostos heterocíclicos que possui uma estrutura privilegiada. Vários estudos demonstram que a presença de substituintes adequados no núcleo tiofênico resulta em alterações significativas nas características biológicas e farmacológicas dos derivados contendo este núcleo (Forero *et al.*, 2011; Shah; Verma, 2018).

Dessa forma, substâncias contendo um sistema de anéis heterocíclicos desempenham um papel importante na concepção e descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas, sendo de grande interesse para a indústria farmacêutica (Khanam; Shamsuzzaman, 2015).

Diversos sistemas aromáticos de cinco membros, contendo três heteroátomos em posições simétricas, têm sido amplamente estudados devido às suas propriedades biológicas relevantes. Um exemplo é o tiadiazol, um sistema de anel heterocíclico de cinco membros que contém dois átomos de nitrogênio e um de enxofre. O primeiro uso desse núcleo em medicamentos na área farmacêutica foi como agentes antibacterianos conhecidos como sulfonamidas (Alam; Liu; Lee, 2011; Gomes, 2016).

Estudos mostram que o heterociclo tiadiazol tem sido objeto de interesse farmacêutico por possuir potente atividade biológica quando acoplado a diferentes heterociclos, melhorando assim, as biorespostas (Tahghighi *et al.*, 2012).

Os tiazóis, de maneira análoga aos tiadiazóis, possuem também um anel de 5 membros, possuindo neste caso, um átomo de enxofre e um de nitrogênio na sua estrutura. De acordo com Ungureanu *et al.* (2024), os derivados de tiazol têm despertado grande interesse na química medicinal devido à sua ampla gama de atividades biológicas, especialmente a antibacteriana.

Além dos anéis heterocíclicos acoplado ao núcleo tiofênico, as tiossemicarbazonas, grupo derivado da uréia, constituem uma classe versátil de ligantes contendo nitrogênio e

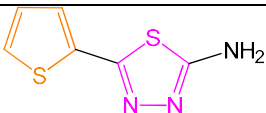
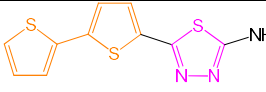
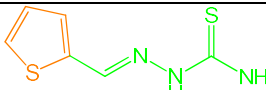
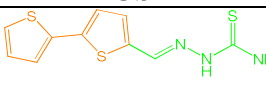
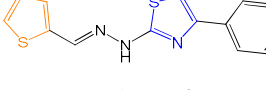
enxofre em sua estrutura. As tiossemicarbazonas possuem propriedades medicinais como, antibacteriana, antiviral, antileishmanicida, antituberculose, antimalária, antifúngica e anticancerígena (Irshad *et al.*, 2014).

Dessa forma, a obtenção de moléculas com duas ou mais subunidades farmacofóricas em sua estrutura, que possuem atividade biológica previamente reconhecida, obtém-se compostos híbridos que possivelmente serão mais ativos, devido à interação sinérgica dos grupos farmacofóricos, levando a uma otimização dos aspectos farmacodinâmicos (Musso; Dallavalle; Zunino, 2015; Nepali *et al.*, 2014).

Desse modo, a avaliação da atividade antibacteriana dos derivados tiofênicos (**Figura 1**) frente às cepas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* revelaram diferenças significativas na inibição do crescimento bacteriano, variando de acordo com a concentração e com o tipo de composto testado (**Tabela 1**).

Para *Escherichia coli*, observou-se que, de modo geral, a redução da concentração dos compostos heterocíclicos resultou em maior eficácia inibitória, embora com variações entre as estruturas avaliadas. Os compostos TIADT-2 e TIOST-2 apresentaram as menores concentrações inibitórias mínimas, inibindo o crescimento bacteriano a partir de 0,875 mg/mL, (conforme **Tabela 1**) indicando maior atividade antibacteriana. Em seguida, os compostos TIADBT-1, TIAZT-2 e TIAZBT-2B demonstraram atividade moderada, com inibição observada a partir de 1,75 mg/mL, enquanto o composto TIOST-BT apresentou desempenho menos expressivo, necessitando concentrações iguais ou superiores a 1,75 mg/mL para promover inibição, indicando menor sensibilidade de *E. coli* a esse composto.

Tabela 1 - Valores das menores concentrações (mg/mL) capazes de inibir o crescimento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.

Compostos	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
 TIADT-2	0,875 mg/mL	0,875 mg/mL	0,875 mg/mL
 TIADBT-1	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL
 TIOST-2	0,875 mg/mL	0,875 mg/mL	0,875 mg/mL
 TIOST-BT	1,75 mg/mL	1,75 mg/L	3,5 mg/mL
 TIAZT-2	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL

65º CBA CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA "Química Inteligente e IA: A Nova Fórmula do Futuro no Nosso Presente" DE 10 A 13 DE NOVEMBRO DE 2026 NOVA PETRÓPOLIS - RS			
TIAZBT-2B	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL	1,75 mg/mL

No caso da *Klebsiella pneumoniae*, o perfil de inibição foi semelhante ao observado para *E. coli*, (conforme apresentado na **Tabela 1**) indicando comportamento microbiológico comparável entre as duas espécies.

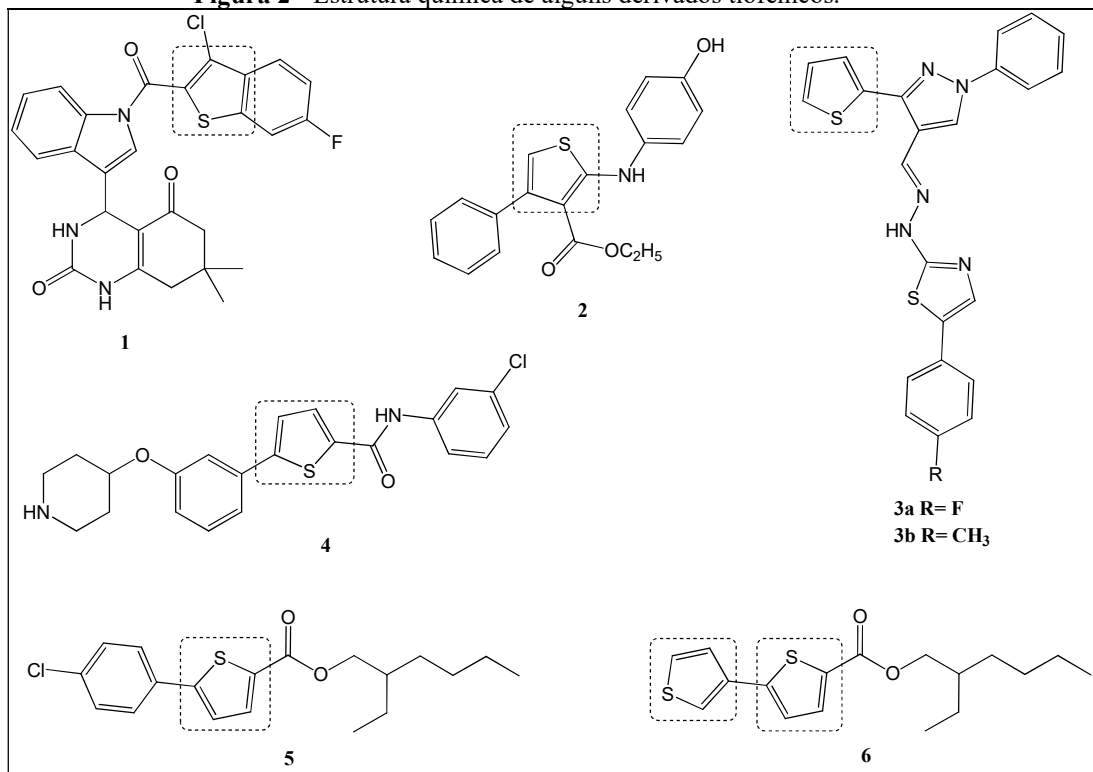
Para *Staphylococcus aureus*, TIADT-2 e TIOST-2 também apresentaram desempenho superior, inibindo o crescimento na concentração de 0,875 mg/mL (**Tabela 1**). Por outro lado, TIADBT-1, TIAZT-2 e TIAZBT-2B apresentaram inibição a partir de 1,75 mg/mL, evidenciando uma atividade moderada frente a *S. aureus*. O composto TIOST-BT demonstrou a menor eficácia entre os compostos avaliados, necessitando concentrações iguais ou superiores a 3,5 mg/mL para promover a inibição, sugerindo baixa sensibilidade desta bactéria ao composto.

Em estudo realizado por Mehta *et al.* (2018), o composto tiofênico 1 (**Figura 2**), demonstrou atividade antibacteriana frente às cepas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, apresentando CIM variando de 0,1 a 0,5 mg/mL reforçando a hipótese de que este núcleo tiofênico pode estar contribuindo para a atividade observada.

Diversos trabalhos têm demonstrado o potencial de derivados contendo o núcleo tiofênico no controle de bactérias patogênicas de importância clínica. Por exemplo, no trabalho de Panadero *et al.* (2024) foram obtidos derivados tiofênicos, cujas concentrações inibitórias mínimas (CIM) situaram-se entre 8 e 32 mg/L, com destaque ao composto 4 (**Figura 2**) que apresentou o menor valor de CIM, promovendo inibição do crescimento de *Escherichia coli* e evidenciando uma atividade antibacteriana. Embora outros trabalhos utilizem concentrações menores, é possível observar que derivados contendo o núcleo tiofênico revelam expressiva atividade antibacteriana, por exemplo o derivado 2 (**Figura 2**) que apresentou uma Concentração Mínima Inibitória de 12,5 µg/mL contra *Escherichia coli* e 50 µg/ml contra *Staphylococcus aureus*, apresentando atividade antibacteriana significativa (Prasad *et al.*, 2017).

Nos resultados obtidos por Bhagwat *et al.* (2024) as cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, foram inibidas nas concentrações de 31,25 e 15,63 mg/mL, respectivamente, dos compostos 3a e 3b (**Figura 2**), demonstrando efetiva atividade antibacteriana de derivados tiofênicos ligados a anel tiazol. Em outro estudo, utilizando as cepas de *Salmonella Typhi* multirresistente, o derivado tiofênico 5 e 6 (**Figura 2**) apresentaram CIM de 3,125 mg/mL, revelando atividade antibacteriana desses derivados frente a cepas multirresistentes (Nazzari *et al.*, 2024).

Figura 2 - Estrutura química de alguns derivados tiofênicos.



Assim, a atividade antibacteriana observada para os compostos sintetizados neste estudo encontra respaldo em evidências prévias que destacam o potencial de derivados tiofênicos como fontes promissoras de novos agentes antibacterianos, reforçando a relevância desses compostos como candidatos potenciais para o desenvolvimento de moléculas com ação antibacteriana, especialmente diante do crescente desafio representado pela resistência aos antibióticos convencionais, sendo capazes de inibir o crescimento bacteriano de forma significativa mesmo em baixas concentrações.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram que os compostos contendo o núcleo tiofênico, especialmente TIADT-2 e TIOST-2, apresentam expressivo potencial antibacteriano frente às cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, com destaque para as Concentrações Inibitórias Mínimas de 0,875 mg/mL, que evidenciam a capacidade de inibição mesmo em baixas concentrações.

A comparação com estudos prévios envolvendo derivados tiofênicos reforça a relevância desses compostos como candidatos promissores ao desenvolvimento de agentes antibacterianos eficazes frente a algumas cepas resistentes aos antibióticos convencionais. Assim, os derivados avaliados configuram-se como potenciais protótipos para a formulação de novos fármacos, contribuindo para estratégias mais sustentáveis no enfrentamento da resistência bacteriana e na redução dos impactos à saúde pública.



Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Confirma dados mundiais sobre resistência microbiana**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confirma-dados-mundiais-sobre-resistencia-microbiana>. Acesso em: 18 abr. 2025.
- ALAM, M. S.; LIU, L.; LEE, D. U. Cytotoxicity of new 5-phenyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole analogues. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 59(11), 1413-1416, 2011.
- BHAGWAT, S. K. *et al.* Synthesis, characterization, biological activities, and computational studies of pyrazolyl-thiazole derivatives of thiophene. **RSC Adv.**, 14, 39004-39016, 2024.
- FARIA, L. F.; GODOI, L. B. F. de.; ROMANO, L. H. Principais mecanismos de resistência bacteriana relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, 13, 576-587, 2021.
- FORERO, J. S. B. *et al.* A new protocol for the synthesis of 2-aminothiophenes through the gewald reaction in solvent-free conditions. **Journal of Heterocyclic Letters**, 1(1), 61-67, 2011.
- GOMES, C. M. B. **Derivados tiofênicos baseados no produto natural 5'-metil-[5-(4-acetoxi-1-butiril)]-2,2'-bitiofeno**: Síntese e avaliação das atividades antileishmania e antimicrobiana. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2016.
- GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S. PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Revista Química Nova**, 33(3), 667-679, 2010.
- IRSHAD, A. *et al.* Evaluation of some thiosemicarbazones as potential antileishmanial agents. **International Journal of Scientific and Engineering Research**, 5(2), 198-204, 2014.
- KHANAM, H; SHAMSUZZAMAN, H. K. Bioactive benzofuran derivatives: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 97(5), 483-504, 2015.
- KRAY, D. L. S. **Síntese e atividade antileishmania de uma série de bases de Schiff bitiofênicas e de híbridos (bi)tiofeno-1, 3, 4-tiadiazol e (bi)tiofeno-1, 3 tiazol**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2018.
- KOWALSKA-KROCHMAL, B; DUDEK-WICHER, R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. **Pathogens**, 10, 1-21, 2021.
- MEHTA, A *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some tetrahydroquinazoline derivatives of benzo[b]thiophene. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, 7(5), 417-420, 2018.
- MENEZES, J. P. B. *et al.* Advances in development of new treatment for leishmaniasis. **Biomedical Research International**, 1-11, 2015.
- MUSSO, L.; DALLAVALLE, S.; ZUNINO, F. Perspectives in the development of hybrid bifunctional antitumor agents. **Biochemical Pharmacology**, 96(4), 297-305, 2015.
- NAZZER, W. Synthesis of 2-Ethylhexyl 5-Bromothiophene-2-Carboxylates; Antibacterial Activities against Salmonella Typhi, Validation via Docking Studies, Pharmacokinetics, and Structural Features Determination through DFT. **Molecules**, 29, 1-18, 2024.
- NEPALI, K. *et al.* Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 77, 422-487, 2014.
- PANADERO, I. M. *et al.* Discovery of new antimicrobial thiophene derivatives with activity against drug-resistant Gram-negative bacteria. **Frontiers in Pharmacology**, 15, 1-15, 2024.
- PRASAD, K. C. *et al.* Synthesis of some novel 2-aminothiophene derivatives and evaluation for their antimicrobial activity. **International Journal of Pharmacy and Biological Sciences**, 7(1), 1-7, 2017.
- RAM, V. J. *et al.* Synthesis of thiophenes and thieno[3,2 c]pyran-4-ones as antileishmanial and antifungal agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, 7(24), 3101-3106, 1997.
- SHAH, R.; VERMA, P. K. Importância terapêutica do tiofeno sintético. **Química Central**, 12(137), 1-22, 2018.



SILVA, J. M. da. Uma revisão bibliográfica: resistência bacteriana. **International Seven Journal of Health**, 2(5), 1-4, 2023.

SOUSA, A. T. H. I. *et al.* Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. **Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 71(2), 584-593, 2019.

SOUSA, J. P. A. *et al.* Uso indiscriminado de antibióticos e a resistência bacteriana: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, 12(3), e17412339683, 2023.

TAHGHIGHI, A. *et al.* Synthesis and anti-leishmanial activity of 5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines containing N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl] moieties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 50, 124-128, 2012.

TEIXEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, 11, 853-875, 2019.

UNGUREANU, D. *et al.* An Overview of the Structure–Activity Relationship in Novel Antimicrobial Thiazoles Clubbed with Various Heterocycles (2017–2023). **Pharmaceutics**, 16(1), 1-54, 2024.

VALDERRAMA, J. *et al.* Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of thiophene ring-containing quinones. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 47(9), 1221-1226, 1999.