ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA DE COMPOSTOS DE TIOURÉIA CONTRA A CEPA PADRÃO DE *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$

Pedro Henrique Santos e Silva[1] (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Camille Marie Bampa Martins da Silva[1], Giulienne Karla Pereira da Silva[1], Regiane Bertin de Lima Scodro[1], Katiany Rizzieri Caleffi-Ferracioli[1], Jean Eduardo Meneguello[1], Rosilene Fressatti Cardoso[1] (Orientador). E-mail: rfcardoso@uem.br.

[1]Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Ciências da saúde, Microbiologia, Microbiologia médica.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Tiouréia; Concentração Inibitória Mínima.

RESUMO

A tuberculose permanece como importante problema de saúde pública, agravado pelo surgimento de isolados resistentes aos antimicrobianos. Nesse contexto, derivados de tioureia apresentam potencial como novos agentes antimicrobianos devido à sua versatilidade estrutural e atividade biológica. Este estudo teve como objetivo determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de derivados de tioureia frente à cepa de referência *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$. A atividade antimicobacteriana foi avaliada pelo método *Resazurin Microtiter Assay Plate* (REMA), em microplacas de 96 poços, utilizando diluições seriadas dos compostos. A CIM foi determinada pela menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano. Os valores de CIM variaram entre 64 e 1024 µg/mL. R-TMF, S-TMI, S-TML e S-TBT apresentaram os menores valores (64 µg/mL), enquanto S-TMV apresentou a maior CIM (1024 µg/mL). As diferenças estruturais influenciaram a atividade, sem tendência uniforme.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de preocupação global, causada por bacilos do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Em 2023, estima-se que 10,8 milhões de pessoas adoeceram e 1,25 milhões morreram em decorrência da doença (WHO, 2023). A transmissão ocorre principalmente por via aérea, e a forma pulmonar é a mais frequente (WHO, 2023)..

O tratamento da TB pulmonar é padronizado e compreende duas fases: a intensiva, com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por dois meses, e a de

manutenção, com rifampicina e isoniazida, por quatro meses. Apesar de sua eficácia, a longa duração do tratamento, a baixa adesão e a ocorrência de efeitos adversos contribuem para o surgimento e disseminação de cepas resistentes, como as formas multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente aos fármacos utilizados no tratamento (XDR-TB), evidenciando a necessidade de novos esquemas terapêuticos (WHO, 2023)..

Nesse contexto, a descoberta de novos agentes antimicrobianos constitui uma estratégia relevante para o enfrentamento da TB. Entre as classes químicas investigadas, destacam-se as tioureias, compostos estruturalmente semelhantes às ureias, nos quais o átomo de oxigênio da carbonila é substituído por enxofre, apresentando versatilidade estrutural e potencial para diferentes atividades biológicas, incluindo ação antimicrobiana (KHAN; DAWAR; DE, 2025). Estudos experimentais demonstraram que derivados de tioureia podem apresentar atividade contra *M. tuberculosis*, associada a baixos índices de citotoxicidade, tornando essa classe promissora para a investigação de novos agentes antimicobacterianos (CALIXTO et al., 2022). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de uma série de derivados de tioureia contra à cepa de referência *M. tuberculosis* H37Rv.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio de concentração inibitória mínima

A cepa de referência *M. tuberculosis* H_{37}Rv (ATCC 27294) foi cultivada em meio Middlebrook 7H9 suplementado com 10% de OADC (albumina, ácido oleico, dextrose, catalase), a 35 °C por 15 dias. A concentração inibitória mínima (CIM) dos derivados de tioureia foi determinada pelo método *resazurin microtiter assay plate* (REMA), conforme Palomino et al. (2002), em microplacas de 96 poços contendo diluições seriadas dos compostos. Após incubação a 35 °C, por sete dias, adicionou-se resazurina a 0,01%, seguida de nova incubação por 24 horas. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir a viragem da coloração de azul para

rósea após a adição de resazurina. A rifampicina foi utilizada como fármaco de referência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As leituras foram visualmente realizadas, na concentração anterior a viragem da resazurina, e os resultados obtidos para os derivados de configuração R e S estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Concentração Inibitória Mínima de tiouréias contra a cepa padrão *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$.

Estrutura Tiouréia R	CIM (µg/mL)	Estrutura Tiouréia S	CIM (µg/mL)
R-TMI	512	**S-TMI**	64
R-TML	512	**S-TML**	64
R-TMV	512	**S-TMV**	1024
R-TMF	64	**S-TMF**	512
R-TMT	128	**S-TMT**	512
R-TBI	512	**S-TBI**	512
R-TBL	128	**S-TBL**	512
R-TBV	512	**S-TBV**	128
R-TBF	512	**S-TBF**	128
R-TBT	128	**S-TBT**	64

As CIM variaram entre 64 e 1024 µg/mL. Os menores valores de CIM (64 µg/mL) foram observados para R-TMF, S-TMI, S-TML e S-TBT, enquanto S-TMV apresentou a maior CIM (1024 µg/mL). A comparação entre os derivados evidenciou diferenças de atividade entre as configurações R e S e entre os ésteres metílicos e butílicos, demonstrando que as modificações estruturais influenciaram a atividade antimicobacteriana. Entretanto, não foi observada uma tendência uniforme em

relação ao tipo de aminoácido ou ao grupo éster, sugerindo que a atividade está relacionada à combinação das diferentes características estruturais dos compostos.

CONCLUSÕES

Os derivados de tioureia apresentaram atividade antimicobacteriana melhor representadas por R-TMF, S-TMI, S-TML e S-TBT (64 µg/mL). As diferenças observadas entre os compostos indicam influência da configuração, do grupo éster e do aminoácido na atividade, embora sem tendência uniforme a ser considerado em alterações estruturais para melhorar a atividade antimicobacteriana

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação Araucária pelo fomento, à Universidade Estadual de Maringá e meus orientadores.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization, 2025. ISBN 978-92-4-011692-4.

Palomino JC, Martin A, Camacho M, Guerra H, Swings J, Portaels F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. agosto de 2002;46(8):2720–2.

KHAN, A.; DAWAR, P.; DE, S. Thiourea compounds as multifaceted bioactive agents in medicinal chemistry. Bioorganic Chemistry, v. 158, p. 108319, 2025. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108319.