Utilização de Timol (2-isopropil-5-metil-fenol) como modulador de resistência a antibióticos em bactérias multidroga resistentes.

Gean Carlo Azinari[1], Emanoelli Aparecida Rodrigues dos Santos[1,2], Patrícia Regina Lopes Melo[1], Paula Santolin Mancuso[1], Evelyn Cristine Silva[1,2], Leonardo Ereno Tadielo[1], Fábio Sossai Possebon[1,2], Juliano Gonçalves Pereira[1]

[1.] São Paulo State University , School of Veterinary Medicine and Animal Science , Botucatu, Brasil
[2.] São Paulo State University, Institute for Biotechnology, Botucatu, Brasil

AUTORES: Gean Carlo Azinari[1;] Emanoelli Aparecida Rodrigues dos Santos[1,2]; Patrícia Regina Lopes Melo[1]; Paula Santolin Mancuso[1]; Evelyn Cristine Silva[1,2] Leonardo Ereno Tadielo[1]; Fábio Sossai Possebon[1,2]; Juliano Gonçalves Pereira[1].

INSTITUIÇÃO: [1]SÃO PAULO STATE UNIVERSITY (UNESP), SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE AND ANIMAL SCIENCE, BOTUCATU;

[2]SÃO PAULO STATE UNIVERSITY (UNESP), INSTITUTE FOR BIOTECHNOLOGY, BOTUCATU.

RESUMO: Os antibióticos são substâncias indispensáveis para saúde humana e animal. no entanto, a resistência aos antibióticos pode se intensificar com base na troca de materiais genéticos entre isolados. Para tentar frear o aumento na frequência de resistência, alguns compostos bioativos têm sido citados como potenciais modulares de mecanismos de resistência das bactérias, podendo alterar o perfil fenotípicos de resistência, a exemplo do Timol. Com base nesse princípio, o presente estudo teve o objetivo de avaliar o efeito da exposição a Timol na reversão de resistência fenotípica aos antibióticos em *E. coli* e *Salmonella* spp. multidroga resistentes. Foram utilizados 37 isolados de bactérias obtidas de diferentes origens (n=21 *E. coli* e n=16 *Salmonella* spp.), previamente caracterizados como multidroga resistentes em testes fenotípicos (teste de disco difusão) e genotípicos (Whole Genome Sequecing - WGS) e com genes relacionados à resistência por meio de bomba de efluxos. Timol foi adquirido de forma comercial pela empresa Sigma-Aldrich. Na primeira etapa, foi determinado o perfil de resistência dos isolados aos antibióticos como controle prévio ao tratamento por método de disco-difusão em ágar, sendo utilizados os antibióticos cefotaxima, norfloxacino, gentamicina, imipenem, ácido nalidíxico, ciprofloxacino e cloranfenicol, conforme as normas estabelecidas no CLSI (CLSI, 2023). Após a determinação do perfil de resistência, os isolados foram incubados em caldo soja triptona (TSB) contendo timol (0,25 mg/mL) por 24 e 48h. Após cada período de exposição, os isolados foram novamente testados quanto ao perfil de resistência por disco-difusão, sendo classificados após o tratamento em (1) resistente e (2) sensível. Dos isolados de *Salmonella* spp., sete (43%) se tornaram sensíveis a pelo menos um antibiótico após o tratamento, sendo que 5 (25%) se tornaram sensíveis para ciprofloxacino e 3 (18%) para cefotaxima. Além disso, dos 21 isolados de *Salmonella* testados, 13 (76%) tiveram alteração de categoria de sensível para resistente frente a pelo menos um antibiótico, sendo sete (43%) se tornando resistentes a

cloranfenicol, e quatro (25%) a estreptomicina. Dos 21 isolados de *Escherichia coli* testados, sete (33%) se tornaram sensíveis a pelo menos um tipo de antibiótico após o tratamento, enquanto dezesseis (76%) deles apresentaram alteração de categoria de sensível para resistente em pelo menos um tipo de antibiótico, sendo seis (28%) se tornando resistentes a cefotaxima e cinco (23%) a norfloxacino. Os resultados demonstram que a adição de timol frente à microrganismos multidroga resistentes é capaz de alterar o perfil fenotípico de resistência a antibióticos, no entanto, ele não apenas pode promover a reversão da resistência, mas também pode levar ao desenvolvimento de resistência em isolados que anteriormente eram sensíveis.

Agradecimentos: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Proposta número 10079, edital 9/2023.