

ESTUDO DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DO TIMOL SOBRE BACTÉRIAS DA MICROBIOTA HUMANA

Lorrana Giovana de Souza Almeida¹ (PIC/UEM), Sara Pereira da Silva¹ (PIC/UEM),
Cássia Vitória Marinelli Bahu¹, Renata Alexandre de Oliveira¹, Katiany Rizzieri Caleffi
Ferracioli¹ (Orientadora)
E-mail: katiannyrcf@gmail.com

¹ Laboratório de Bacteriologia Médica, Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas / Microbiologia.

Palavras-chave: Timol, atividade antibacteriana, resistência bacteriana.

RESUMO

A resistência bacteriana é considerada uma das principais ameaças à saúde pública, demandando estratégias alternativas para o controle de infecções. O timol (TIM), composto fenólico presente em óleos essenciais, tem sido estudado por seu potencial antimicrobiano. Este trabalho avaliou a atividade de TIM frente a cepas padrão de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*, isoladamente e em combinação com o antibiótico meropenem (MERO). As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de TIM variaram entre 256 e 1024 µg/mL, enquanto MERO apresentou CIMs de 8 a 32 µg/mL. TIM modulou a ação de MERO (FM>2), reduzindo em até quatro vezes a CIM desse último contra *E. faecalis* e *K. pneumoniae*. Esses achados sugerem que o TIM possui aplicação limitada como molécula isolada nas bactérias estudadas como representantes da microbiota intestinal humana, mas apresenta potencial como adjuvante ao MERO no tratamento de infecções causadas por essas bactérias.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana representa um problema de saúde pública tanto para a população geral quanto uma preocupação para a comunidade científica; trata-se de uma das 10 principais ameaças à saúde global. Em alguns países de baixa e média renda, as taxas de resistência chegam até a 90%. Levantamentos epidemiológicos realizados de casos de infecções bacterianas demonstraram o fator resistência aos antibióticos, diretamente responsável por cerca de 1,27 milhão de mortes em todo o mundo e associado a cerca de 4,95 milhões de mortes em 2019.

Muitas bactérias possuem diversas vias de resistência a medicamentos e, uma vez que desenvolvem resistência, podem gerar rapidamente uma grande quantidade de descendentes igualmente resistentes (LIVERMORE, 2003). Os antibióticos podem ser naturais ou sintéticos. São capazes de impedir a multiplicação de

microrganismos como as bactérias, assim classificadas como microbicidas, os quais causam a morte dos microrganismos, ou “estáticos”, os quais favorecem o bloqueio do desenvolvimento microbiano (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010). Já se sabe a importância de produtos naturais para a descoberta de medicamentos, muitos originam-se de espécies microbianas, além de derivados de plantas, que também têm contribuições significativas (KINGSTON, 2011).

Um composto natural potencial para desenvolver medicamentos com atividade biológica é o timol (TIM), um composto isomérico da família dos fenóis monoterpenoides. Trata-se de um óleo essencial obtido de diversas espécies de plantas aromáticas, incluindo o tomilho (*Thymus vulgaris*) e o orégano (*Origanum vulgare*). Diante disso, propomos a análise do timol em algumas bactérias representantes da microbiota humana, tais como: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*, a fim de avaliar sua atividade antimicrobiana sobre essas bactérias e verificar o impacto do tratamento na microbiota humana.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionadas linhagens bacterianas de *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060311, provenientes da bacterioteca do setor de Bacteriologia Médica do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC).

As bactérias Gram-positivas e Gram-negativas foram inicialmente semeadas no meio líquido de cepas padrão para o meio sólido Mueller Hinton agar (TSA) em placa, à temperatura de 35-37 °C por 24h, a fim de serem transferidas para crescimento e utilizadas posteriormente.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada para cada linhagem bacteriana estudada. A interação entre TIM e MERO foi avaliada em triplicata pelo método resazurin drugs combination microtiter assay (REDCA), com modificações (CALEFFI-FERRACIOLI et al., 2013).

O efeito de TIM sobre a atividade de MERO em bactérias da microbiota foi determinado pelo fator de modulação (FM), onde $FM = CIM_{\text{antimicrobiano}} / CIM_{\text{combinação}}$. FM reflete a redução de valores da CIM de MERO na presença de TIM. $FM > 4$ foram considerados significativos para modulação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As CIMs para TIM variaram entre 256 e 512 µg/mL nas concentrações testadas. Em contraste, o MERO apresentou CIMs de 8 a 32 µg/mL (Tabela 1), confirmando seu amplo espectro de ação e alta potência frente a microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

A menor atividade observada para o TIM pode estar relacionada ao seu mecanismo de ação, que envolve a desestabilização da membrana celular

bacteriana e alteração da permeabilidade, mas geralmente requer concentrações mais elevadas para promover efeito bactericida. Dessa forma, isoladamente, o TIM parece não exercer um efeito significativo sobre as bactérias estudadas como representantes da microbiota intestinal humana.

Tabela 1. Concentração inibitória mínima (CIM) de TIM e MERO em bactérias da microbiota do intestino humano.

Cepas ATCC	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)	
	TIM	MERO
<i>Escherichia coli</i>	256	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	512	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	256	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1024	32

TIM: timol; MERO: meropenem.

Os dados da Tabela 2 indicam que o TIM conseguiu alterar a ação do MERO de maneira distinta para cada cepa bacteriana analisada. Verificou-se que a cepa de *E. coli* apresentou FM igual a 1, o que indica que não houve alteração na atividade antimicrobiana do meropenem. Já para *S. aureus*, a presença de TIM reduziu a CIM pela metade. Nas cepas de *E. faecalis* e *K. pneumoniae*, a redução chegou a quatro vezes a CIM, demonstrando um efeito modulador mais pronunciado nessas bactérias. Esses resultados indicam que a associação entre TIM e MERO pode intensificar a eficácia do antibiótico, especialmente contra microrganismos Gram-positivos e algumas Gram-negativas, embora o impacto não tenha sido homogêneo para todas as espécies analisadas.

Tabela 2. Fator de modulação de TIM sobre MERO em bactérias da microbiota intestinal humana.

Cepas	Combinação TIM + MERO
	FM
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4

TIM: timol; MERO: meropenem; FM: fator de modulação.

CONCLUSÃO

O TIM apresentou atividade microbiana limitada quando usado isoladamente nas cepas bacterianas estudadas, com CIM elevada em comparação ao MERO. Em contrapartida, na combinação com o MERO, o TIM foi capaz de modular (FM>4) a atividade antibiótica em algumas cepas, principalmente reduzindo a CIM de *E.*

faecalis e *K. pneumoniae*. Sugere-se com o presente estudo que o TIM apresenta relevância como agente adjuvante contribuindo para a eficácia de antimicrobianos convencionais como o MERO. A fim de obter um panorama mais representativo da combinação de TIM e MERO, fazem-se necessários estudos com número ampliado de bactérias com perfis de resistência conhecidos.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Maringá, à Fundação Araucária (FA), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao laboratório de Bacteriologia Médica - LEPAC/UEM.

REFERÊNCIAS

CALEFFI-FERRACIOLI, K. R. et al. Fast detection of drug interaction in *Mycobacterium tuberculosis* by a checkerboard resazurin method. **Tuberculosis**, v. 93, n. 6, p. 660–663, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979213001613>. Acesso em: 10 set. 2025.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: a importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>. Acesso em: 10 set. 2025.

KINGSTON, D. G. I. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 3, p. 496–511, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/np100550t>. Acesso em: 10 set. 2025.

LIVERMORE, D. M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, supl. 1, p. S11–S23, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/344654>. Acesso em: 10 set. 2025.