

Atendendo a solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta tese/dissertação
será disponibilizado somente a partir de
20/07/2024.

At the author's request, the full text of
this thesis/dissertation will not be
available until Jul 20, 2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

THAÍS CRISTINE PEREIRA

**EXTRATOS HIDROETANÓLICOS DE CANELA (*Cinnamomum
verum*) e ROMÃ (*Punica granatum* L.) PROMOVEM AÇÃO
ANTIBACTERIANA FRENTE CEPAS RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS DE *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas
aeruginosa***

THAÍS CRISTINE PEREIRA

**EXTRATOS HIDROETANÓLICOS DE CANELA (*Cinnamomum verum*) e ROMÃ
(*Punica granatum*) PROMOVEM AÇÃO ANTIBACTERIANA FRENTE CEPAS
RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS DE *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas
aeruginosa***

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Microbiologia e Imunologia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecções de interesse médico-odontológico

Orientadora: Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2023]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Pereira, Thaís Cristine

Extratos hidroetanólicos de canela (*Cinnamomum verum*) e romã (*Punica granatum* L.) promovem ação antibacteriana frente cepas resistentes a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* / Thaís Cristine Pereira. - São José dos Campos : [s.n.], 2023.
98 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2023.
Orientador: Luciane Dias de Oliveira.

1. *Acinetobacter baumannii*. 2. *Pseudomonas aeruginosa*. 3. *Cinnamomum verum*. 4. *Punica granatum*. 5. Fitoterapia. I. Oliveira, Luciane Dias de, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Devido ao aumento de patógenos resistentes a antibióticos e consequentemente a mortalidade causada por infecções oportunistas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou uma lista de agentes críticos prioritários que necessitam de novas alternativas de tratamento, dentre esses estão as bactérias *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Diante disso, a fitoterapia pode ser uma alternativa promissora devido às suas propriedades medicinais relatadas, tais como, anti-inflamatória, antibacteriana, antibiofilme, antitumoral, entre outras. Analisar o efeito antibacteriano de extratos de plantas é de suma importância e pode futuramente contribuir para novas formulações terapêuticas e/ou integrativas de tratamento. Este estudo demonstra resultados promissores da ação antibacteriana e antibiofilme dos extratos hidroetanólicos de canela e romã frente cepas clínicas de *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, bem como uma importante ação antioxidante e ausência de citotoxicidade na faixa de concentração testadas.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Due to the increase in antibiotic-resistant pathogens and consequently the mortality caused by opportunistic infections, the World Health Organization (WHO) released a list of priority critical agents that require new treatment alternatives, among which are the bacteria *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. In view of this, phytotherapy can be a promising alternative due to its reported medicinal properties, such as anti-inflammatory, antibacterial, antibiofilm, antitumor, among others. Analyzing the antibacterial effect of plant extracts is of paramount importance and may in the future contribute to new therapeutic and/or integrative treatment formulations. This study demonstrates promising results of the antibacterial and antibiofilm action of hydroethanolic extracts of cinnamon and pomegranate against clinical strains of *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, as well as an important antioxidant action and absence of cytotoxicity in the tested concentration range.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Jonatas Rafael de Oliveira

Universidade Anhembi Morumbi

Escola de Medicina

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Liliana Scorzoni

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assoc. Andrea Carvalho de Marco

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Adeline Lacerda Jorjão

Universidade Anhanguera de São Paulo/UNIAN

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 20 de julho de 2023.

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese de doutorado a Deus, que me presenteia todos os dias com a energia da vida, que me dá forças e coragem para atingir os meus objetivos.

Aos meus pais, Flávia Regina Pereira e Paulo Henrique de Sousa Pereira, por todo o amor, carinho e dedicação. Agradeço-lhes por tudo que fizeram por mim e por acreditar em meus sonhos.

À minha família, que está comigo em todos os momentos da minha vida. Em especial, aos meus avós maternos e paternos, que me dão carinho e muita sabedoria.

Ao meu noivo, Guilherme Henrique Jesus do Prado, pelo carinho, paciência, motivação e por acreditar em meus sonhos. Tê-lo ao meu lado tornou minha caminhada mais tranquila e me deu forças para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as bênçãos, oportunidades em minha vida e por me guiar para a realização dos meus sonhos.

Agradeço aos meus pais: Flávia Pereira e Paulo Pereira, que me educaram da melhor forma e me apoiam em todas as minhas decisões. Obrigada por todas as vezes que se esforçaram embaixo de chuva e sol para que eu pudesse ter uma boa educação. Eu amo vocês e prometo sempre ser o orgulho de vocês.

Agradeço ao meu melhor amigo e agora noivo Guilherme Henrique que é um exemplo de dedicação e garra, que diariamente me ajuda a ser uma pessoa melhor, e está comigo em todos os momentos me inspirando a ir atrás dos meus sonhos.

Agradeço à toda minha família Gomes e Pereira, pelo apoio constante, união e por estar me aplaudindo em todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos de graduação e de profissão. Obrigada pela confiança e por momentos maravilhosos.

Aos meus amigos do Laboratório de Microbiologia e Imunologia da Unesp, em especial, Livia, Juliana, Paulo, Patrícia e Evelyn por estarem sempre dispostos a ajudar e pela amizade.

À minha grande amiga Patrícia Nagai, no qual tivemos a oportunidade de realizar vários experimentos juntas e criamos uma grande amizade que será levada para o resto da vida. Obrigada pelo seu companheirismo e por estar comigo nos momentos mais difíceis. Você é muito especial pra mim!

Aos meus amigos do LANA: Vanessa, Raquel, Lucas, Ellen, Geovani e Lara por sempre estar dispostos a ajudar. Vocês são especiais e tornaram meu doutorado mais leve, divertido, produtivo e jamais irei esquecer dos nossos momentos

especiais. Irei sentir muita saudade de todos vocês! Obrigada por tudo e que Deus abençoe cada um de vocês com prosperidade e em todas as conquistas.

A minha amiga Raquel Menezes, que tivemos a oportunidade de fazer mestrado, especialização e doutorado juntas, colecionamos diversos momentos felizes e sempre estávamos apoiando uma à outra em todas as etapas. Obrigada por sua amizade, por toda a ajuda que me deu e por sempre estar presente!

A todos os meus alunos de Iniciação Científica e TCC eu aprendi muito com vocês. O meu doutorado foi mais especial ainda pois tive a oportunidade de orientá-los e aprender muito com a história e produção científica de cada um. Além disso, colecionamos grandes momentos no laboratório, no qual irei levá-los para sempre em meu coração.

Agradeço aos membros da equipe da Seção Técnica de Pós-graduação Sandra, Carolina e Bruno; do Escritório de Apoio à Pesquisa e Internacionalização Carlos Guedes, também ao técnico André e à secretária Carla por sempre estarem dispostos a solucionar nossas dúvidas, com muita paciência, sendo gentis e atenciosos com todos.

A todos os docentes e coordenadores do Instituto de Ciência e Tecnologia (ICT/Unesp) que estão sempre dispostos a ajudar e serem atenciosos com todos os alunos. Vocês são minha inspiração, são excelentes profissionais e pessoas extraordinárias. Obrigada por tudo!

A minha eterna orientadora Liliana Scorzoni, que me orientou no mestrado e me ensinou a ser uma profissional e pessoa melhor, sempre muito dedicada e atenciosa. Uma pessoa que carrega consigo otimismo e uma sabedoria imensa. Sempre disposta a ajudar e orienta seus alunos com muito amor. Tenho um carinho imenso por você e se estou terminando o doutorado é porque você me incentivou e acreditou no meu potencial. Obrigada por tudo! Você sempre estará em meu coração!

A professora Andrea Carvalho de Marco, por toda sua dedicação com os alunos e por nossas parcerias. Obrigada por fazer parte do meu doutorado, sempre te admirei muito. Você é uma pessoa doce, simpática, amorosa e excelente profissional.

Às Professoras Juliana Campos Junqueira, Luana M. R. de Vasconcellos e Marianne Spalding por serem extremamente atenciosas e sempre se mostrando dispostas a me ajudar.

À Professora Vivian Cristina Costa Castilho Hyodo que é a minha inspiração me ensinou muito durante a minha graduação em Ciências Biológicas, um exemplo de profissional e pessoa amorosa com todos. Obrigada por tudo, se hoje estou realizando o sonho de ter doutorado, certamente foi porque você plantou essa semente em mim e acreditou no meu potencial!

Ao professor Jonatas Rafael de Oliveira, que acabei conhecendo por conta dos imensos elogios, todos falavam do seu profissionalismo e por ser uma pessoa de coração bom. Quando o conheci, só confirmei o que todos já diziam. Te admiro muito, obrigada por toda ajuda no doutorado e por fazer parte desse momento especial. Que Deus continue te abençoando, obrigada por tudo!

À Professora Adeline Lacerda Jorjão, que apesar de não ter tido a oportunidade de trabalhar juntas nas pesquisas, sempre ouvi elogios sobre sua competência e se destacou por ser prestativa e excelente docente. Fico muito grata de aceitar fazer parte dessa banca.

À Profa. Dra. Maria Cristina Marcucci Ribeiro, que sempre esteve de prontidão para nos ajudar e ensinar, aprendemos muito. É uma pessoa doce, sábia, animada e nos inspira a ser cada dia melhor. Passamos momentos maravilhosos no LabQ, nos divertimos, comemoramos resultados, enfim... Estou com saudades, espero vê-la em breve!! Obrigada por tudo.

À minha orientadora Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira, que não consigo nem escrever sem me emocionar. Uma pessoa maravilhosa, inteligente, leve, simpática e

super competente. É uma orientadora exemplar, sempre presente e sábia. Te admiro muito, você é minha inspiração. Obrigada pela excelente orientação, estou saindo do doutorado com o coração cheio de gratidão e agradecendo a Deus por ter colocado uma orientadora tão especial no meu caminho.

Aos alunos, professores e toda a equipe do meu novo emprego. Obrigada a todos das escolas Maria Olímpia e João Leite de Jambuí-SP, que estão torcendo por mim. Vocês apareceram recentemente em minha vida, mas já se tornaram especiais. Obrigada por ser uma excelente equipe e me receberem tão bem.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da Bolsa de doutorado, através do processo nº 140176/2021-7, no período de 01/03/2021 a 31/01/2023.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

(Josué 1:9)

RESUMO

Pereira TC. Extratos hidroetanólicos de canela (*Cinnamomum verum*) e romã (*Punica granatum* L.) promovem ação antibacteriana frente cepas resistentes a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023.

A resistência bacteriana tem aumentado progressivamente no mundo, assim, há necessidade de novas opções de tratamentos. A fitoterapia tem ganhado notoriedade para combater infecções, principalmente as causadas por bactérias resistentes aos antibacterianos disponíveis. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo preparar e analisar a composição fitoquímica e a ação antibacteriana dos extratos hidroetanólicos de canela (EHC) e romã (EHR) isolados e associados frente culturas planctônicas e biofilmes de cepas padrão e clínicas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, além disso, analisar a ação citotóxica dos extratos em queratinócitos humanos (HaCat). Para isso, os EHC e EHR foram preparados e quantificado o teor de sólidos solúveis. Posteriormente, foi quantificado o teor de flavonoides e fenóis totais, análise antioxidante por meio da redução do radical 2,2'-difetil-1-picrilhidrazila (DPPH), e a fitoquímica por cromatografia líquida (HPLC). Em relação a ação antibacteriana dos extratos, foi aplicado o teste de microdiluição em caldo (CLSI – M7-A9) e a ação sinérgica realizada por meio do ensaio de *checkerboard*. As concentrações mais efetivas foram analisadas sobre biofilmes em formação (prevenção) e biofilmes formados (tratamento de 24 h), e quantificada a viabilidade por meio do teste colorimétrico MTT. Para avaliar a citotoxicidade, os tratamentos foram aplicados sobre cultura celular de HaCat por 24 h e analisados por meio do teste colorimétrico MTT. A análise estatística foi realizada com 5% de significância ($p < 0.05$), analisados pelo método ANOVA complementado pelo Teste de Tukey. Os resultados demonstraram que os EHC e EHR possuem ação antioxidante e presença de fitocompostos. Os extratos apresentaram ação antibacteriana para todas as cepas avaliadas, quando os mesmos foram associados, obteve-se concentrações sinérgicas para as cepas clínicas de *A. baumannii*. Em relação a ação antibiofilme, o EHC inibiu a formação em 95% e EHR em 96% do biofilme de #Ab 1, enquanto a cepa #Pa 2 teve 92% e 93% de inibição quando em contato com EHC e EHR, respectivamente. Após tratamento de 24 h em biofilmes formados, as reduções da viabilidade foram de 72% para as cepas #Ab 2 e #Ab 3 quando em contato com o EHC, já EHR inibiu em 83% a viabilidade da cepa #Ab ATCC. Para *P. aeruginosa* (#Pa 2), as reduções da viabilidade foram de 84% e 88,5% quando tratados com EHC e EHR, respectivamente. A avaliação da citotoxicidade em HaCat demonstrou que após tratamentos com diferentes concentrações dos extratos a viabilidade celular se manteve acima de 70% em todos os grupos. Diante disso, conclui-se que os EHC e EHR apresentam importante ação antioxidante e antibacteriana, tanto em culturas planctônicas quanto em biofilmes, e não apresentaram efeitos citotóxicos na faixa de concentração testada.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Cinnamomum verum*; *Punica granatum*; Biofilme; Fitoterapia.

ABSTRACT

Pereira TC. Cinnamon (Cinnamomum verum) and pomegranate (Punica granatum L.) hydroethanolic extracts promote antibacterial action against antibiotic-resistant strains of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2023.

Bacterial resistance has progressively increased in the world, thus, there is a need for new treatment options. Phytotherapy has gained notoriety for fighting infections, mainly those caused by bacteria resistant to available antibacterials. In view of the above, the present study aimed to prepare and analyze the phytochemical composition and antimicrobial action of hydroethanolic extracts of cinnamon (EHC) and pomegranate (EHR) isolated and associated against planktonic cultures and biofilms of standard and clinical strains of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa, in addition, analyze the cytotoxic action of the extracts on human keratinocytes (HaCat). For this, the EHC and EHR were prepared and the soluble solids content was quantified. Subsequently, the content of flavonoids and total phenols, antioxidant analysis through the reduction of the radical 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), and phytochemistry by liquid chromatography (HPLC) were quantified. Regarding the antimicrobial action of the extracts, the broth microdilution test (CLSI – M7-A9) was applied and the synergistic action was performed through the checkerboard test. The most effective concentrations were analyzed on forming biofilms (prevention) and formed biofilms (24 h treatment), and viability was quantified using the MTT colorimetric test. To evaluate the cytotoxicity, the treatments were applied on HaCat cell culture for 24 h and analyzed using the MTT colorimetric test. Statistical analysis was performed with 5% significance ($p < 0.05$), analyzed by the ANOVA method complemented by the Tukey test. The results showed that the EHC and EHR have antioxidant action and presence of phytochemicals. The extracts showed antibacterial action for all evaluated strains, when they were associated, synergistic concentrations were obtained for the clinical strains of *A. baumannii*. Regarding the antibiofilm action, EHC inhibited formation by 95% and EHR by 96% of the #Ab 1 biofilm, while the #Pa 2 strain had 92% and 93% inhibition when in contact with EHC and EHR, respectively. After 24 h treatment in formed biofilms, viability reductions were 72% for strains #Ab 2 and #Ab 3 when in contact with EHC, whereas EHR inhibited the viability of strain #Ab ATCC by 83%. For *P. aeruginosa* (#Pa 2), viability reductions were 84% and 88.5% when treated with EHC and EHR, respectively. The evaluation of cytotoxicity in HaCat showed that after treatments with different concentrations of extracts, cell viability remained above 70% in all groups. Therefore, it is concluded that EHC and EHR have important antioxidant and antibacterial action, both in planktonic cultures and in biofilms, and did not show cytotoxic effects in the tested concentration range.

Keywords: Acinetobacter baumannii; Pseudomonas aeruginosa; Cinnamomum verum; Punica granatum L.; Biofilm; Phytotherapy

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
2.2 Fitoterapia	21
2.2.1 Canela (<i>Cinnamomum verum</i>).....	24
2.2.2 Romã (<i>Punica granatum</i> L.)	26
3 PROPOSIÇÃO	29
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1 Preparação e análise fitoquímica dos extratos.....	30
4.1.1 Determinação do teor de sólidos solúveis.....	31
4.1.2 Avaliação da presença de aldeído cinâmico e punicalagina por HPLC.....	32
4.1.3 Avaliação da atividade supressora de radicais livres dos extratos (atividade antioxidante).....	32
4.1.4 Teor de flavonoides totais nos EHC e EHR.....	34
4.1.4.1 Determinação da curva-padrão expressos em quercetina	34
4.1.4.2 Determinação do teor flavonoides totais dos extratos	35
4.1.5 Teor de fenóis totais dos EHC e EHR	35
4.1.5.1 Determinação da curva-padrão	36
4.1.5.2 Determinação do teor de fenóis totais nos extratos	36
4.2 Atividade antibacteriana dos EHC e EHR.....	37
4.2.1 Bactérias	37
4.2.1.1 Ação antibacteriana dos extratos isolados.....	39
4.2.1.2 Método de microdiluição <i>checkerboard</i> dos extratos associados	41
4.2.1.3 Inibição da formação de biofilme (prevenção) dos extratos isolados e combinados	44
4.2.1.4 Tratamento de biofilmes formados	44
4.2.1.5 Ensaio de MTT para quantificação da viabilidade celular do biofilme....	46
4.3 Testes em culturas de células.....	47
4.3.1 Cultivo celular de queratinócitos humanos (HaCat).....	47
4.3.2 Avaliação da citotoxicidade dos EHC e EHR	48
4.4 Análise estatística	50

5 RESULTADO	51
5.1 Extratos	51
5.1.1 Teor de sólidos solúveis.....	51
5.1.2 Avaliação da composição fitoquímica por HPLC	52
5.1.3 Avaliação da atividade supressora de radicais livres dos extratos (atividade antioxidante).....	53
5.1.4 Determinação do teor flavonoides totais na amostra	54
5.1.5 Determinação do teor fenóis totais na amostra.....	55
5.2 Atividade antibacteriana dos extratos em cultura planctônica	56
5.2.1 Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	56
5.2.2 Efeito sinérgicos dos EHC e EHR associados	58
5.3 Atividade antibiofilme dos EHC e EHR isolados e associados frente <i>A. baumannii</i> e <i>P. aeruginosa</i>	60
5.3.1 Inibição da formação de biofilme (prevenção) dos extratos isolados	60
5.3.2 Inibição da formação de biofilme (prevenção) dos extratos associados ..	64
5.3.3 Tratamento (24 h) de biofilmes formados com os extratos isolados.....	66
5.3.4 Tratamento (24 h) de biofilmes formados com os extratos associados....	70
5.4 Citotoxicidade	71
6 DISCUSSÃO	74
7 CONCLUSÃO	80
REFERÊNCIAS.....	81

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos tem aumentado progressivamente no mundo e deve causar mais mortes do que o câncer até 2050. Essa resistência é uma resposta evolutiva das bactérias contra agentes antimicrobianos (Avershina et al., 2021). As bactérias podem ser resistentes intrinsecamente a alguns antibióticos, devido a presença de bombas de efluxo, alterações na parede celular e presença de porinas (Eichenberger, Thaden, 2019). Por outro lado, algumas cepas bacterianas podem ter resistência adquirida, no qual, trata-se de uma cepa que era suscetível a um determinado antibiótico e tornou-se resistente devido a mutações genéticas ou transferências de genes de resistência por meio da conjugação (Eichenberger, Thaden, 2019; Lopatkin et al., 2021).

Em 2019, um relatório divulgado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos afirmou que a era pós-antibiótica já está acontecendo no mundo (CDC, 2019). A Organização Mundial da Saúde (OMS), publicou uma lista de bactérias resistentes prioritárias que necessitam de novos antibióticos, entre essas, estão as espécies *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (Tacconelli, 2018).

Acinetobacter baumannii é uma bactéria Gram-negativa, oportunista, que pode causar uma série de infecções nosocomiais graves, principalmente em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI). Esse patógeno pode causar pneumonia relacionada à ventilação mecânica, infecções da corrente sanguínea, do trato urinário e do sítio cirúrgico (Antunes et al., 2014). Infecções por *A. baumannii* são associadas a baixa disponibilidade de opções terapêuticas e à desinfecção ineficiente de dispositivos hospitalares em conjunto com o descuido de medidas de proteção individual, que levam a uma infecção cruzada (Freitas et al., 2019).

Há relatos da resistência de *A. baumannii* contra diferentes antibióticos, tais como carbapenêmicos (imipenem, doripenem e meropenem) que são fármacos de escolha contra essa espécie. A erradicação de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos é difícil, portanto, é importante encontrar novos tratamentos para controlá-las (Aurilio et al., 2022; Ibrahim et al., 2021; Miyakis et al., 2011). Além da capacidade de resistência aos antibióticos, *A. baumannii* exhibe inúmeros fatores de

virulência, entre eles, a secreção de enzimas e toxinas extracelulares, e a capacidade de se agregar em superfícies bióticas ou abióticas, formando os conhecidos biofilmes (Morris et al., 2019; Yang et al., 2019).

Além de *A. baumannii*, outra bactéria citada pela OMS é *Pseudomonas aeruginosa*, um bacilo aeróbio, Gram-negativo, oportunista, pertencente à família Pseudomonadaceae que apresenta resistência intrínseca a vários antibióticos que ocorre devido à baixa permeabilidade da membrana externa, efluxo de antibióticos para fora da célula e a síntese de enzimas que inativam os antibióticos, além de apresentar resistência pela formação de biofilmes e facilidade para troca de material genético entre as células bacterianas (Chevalier et al., 2017; Pang et al., 2019). *P. aeruginosa* é responsável por diversas doenças, desde infecções locais e agudas até sistêmicas e crônicas, que podem ser fatais (Sadikot et al., 2005). A espécie pode ocasionar infecções da corrente sanguínea, respiratórias, e em menor incidência infecções do trato urinário (Pelegrin et al., 2021). Além da capacidade de acometimento em diferentes órgãos humanos, quando há presença de mecanismos de resistência aos antibióticos, essas infecções se tornam mais problemáticas, dificultando o tratamento e representando uma ameaça para populações de pacientes suscetíveis (Pelegrin et al., 2021).

Na literatura, há relatos de resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* a pelo menos um agente em todos, exceto dois ou menos nas mesmas categorias, que são: aminoglicosídeos, cefalosporinas (cefepima e ceftazidima), fluoroquinolonas, penicilinas, monobactâmicos, ácidos fosfônicos, polimixinas (Alnimr, Alamri, 2020; Magiorakos et al., 2021; Morita et al., 2014).

A. baumannii e *P. aeruginosa* pertencem ao grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp) criado em 2008, no qual é composto por seis bactérias importantes no contexto de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e que apresentam a capacidade de adquirir diversos mecanismos de resistência a antimicrobianos, favorecendo a seleção de cepas multirresistentes (El-Mahallawy et al., 2016; Marturano et al., 2019)

Um dos mecanismos de resistência apresentado por esses patógenos a formação de biofilme (Roy et al., 2018). Biofilme é uma comunidade estruturada de micro-organismos com uma matriz extracelular polimérica aderida a uma superfície

inerte ou viva. Estas estruturas são mais resistentes aos agentes antimicrobianos, desta forma, as concentrações de fármacos precisam ser maiores para que sejam efetivas, podendo ser até quatro vezes maiores que a utilizada para bactérias que não possuem essa multirresistência (Dunne, 2002; Pokharel et al., 2022). Essa resistência a diversos antimicrobianos se dá pela dificuldade de penetração destes na matriz extracelular, bem como pela taxa de crescimento microbiano acelerada e também por mudanças fisiológicas observadas no crescimento do biofilme (Donlan, Costerton, 2002; Pokharel et al., 2022).

Diante da resistência bacteriana aos antibióticos, há necessidade de descobertas de novos tratamentos. Assim, a fitoterapia tem ganhado notoriedade para combater infecções, principalmente as provocadas por bactérias nosocomiais (Masuku et al., 2023; Pavela et al., 2019). Os extratos vegetais têm sido empregados a uma variedade de propósitos devido a suas diversas propriedades, em específico, a atividade antimicrobiana (Al-Mariri, Safi, 2021; Masuku et al., 2023; Vaou et al., 2021).

A ação antimicrobiana de extratos de plantas medicinais tem sido relatada na literatura como um tratamento integrativo, aumentando o arsenal terapêutico disponível, como ação antifúngica, antibacteriana, antiprotozoária e antioxidante (Alviano, Alviano, 2009; Imran et al., 2021; Kumar et al., 2006; Mahlo et al., 2016; Pavela et al., 2019). Os estudos sobre o extrato de canela (*Cinnamomum verum*) demonstraram sua eficácia antifúngica, antimicrobiana, anti-inflamatória, antidiabética, cardioprotetora, antioxidante (Essid et al., 2017; Mathew, Abraham, 2006; Nawaz et al., 2023; Schink et al., 2018). Além da canela, a romã (*Punica granatum* L.) tem se destacado por ser um fruto rico em substâncias biologicamente ativas. Seus extratos possuem propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Aparecida et al., 2016; Gharbani et al., 2023; Houston et al., 2017; Modaeinama et al., 2015).

Diante das propriedades terapêuticas dos extratos de canela e romã relatadas na literatura, é de suma importância avaliar a ação antibacteriana desses extratos isolados e associados frente cepas clínicas de *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, bem como sua ação antioxidante e citotóxica, para contribuir com o desenvolvimento de futuros produtos terapêuticos antibacterianos que possam ser integrativos no tratamento de infecções causadas por esses patógenos.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, pode-se concluir que:

- a) foram preparados extratos hidroetanólicos de canela e romã e tais produtos apresentam em sua composição fitocompostos, como flavonoides e fenóis, e picos de aldeído cinâmico (EHC), α -punicalagina e β -punicalagina (EHR) foram identificados após análise por HPLC. Além disso, demonstraram importante ação antioxidante, sendo o EHC o mais potente por apresentar menor concentração de CE_{50} ;
- b) os extratos avaliados apresentam importante ação antibacteriana para todas as cepas resistentes a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* avaliadas, sendo os extratos isolados mais eficazes que em associação. Em adição, demonstraram ação antibiofilme, tanto sobre o processo de formação de biofilme quanto em biofilmes já formados;
- c) ambos extratos não apresentam efeito citotóxico para HaCat nas concentrações analisadas;

REFERÊNCIAS

Aggarwal S, Bhadana K, Singh B, Rawat M, Mohammad T, Al-Keridis LA, et al. *Cinnamomum zeylanicum* extract and its bioactive component cinnamaldehyde show anti-tumor effects via inhibition of multiple cellular pathways. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 2;13:918479. doi: 10.3389/fphar.2022.918479. PMID: 35774603; PMCID: PMC9237655

AlBalawi AN, Elmetwalli A, Baraka DM, Alnagar HA, Alamri ES, Hassan MG. Chemical constituents, antioxidant potential, and antimicrobial efficacy of *pimpinella anisum* extracts against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2023 Apr 14;11(4):1024. doi: 10.3390/microorganisms11041024. PMID: 37110449; PMCID: PMC10144661

Alkathiri B, El-Khadragy MF, Metwally DM, Al-Olayan EM, Bakhrebah MA, Abdel Moneim AE. Pomegranate (*Punica granatum*) juice shows antioxidant activity against cutaneous leishmaniasis-induced oxidative stress in female BALB/c Mice. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 18;14(12):1592. doi: 10.3390/ijerph14121592. PMID: 29258248; PMCID: PMC5751009

Al-Mariri A, Safi M. In vitro antibacterial activity of several plant extracts and oils against some gram-negative bacteria. *Irã J Med Sci*. 2014 Jan;39(1):36-43. PMID: 24453392; PMCID: PMC3895893.

Alnimr AM, Alamri AM. Antimicrobial activity of cephalosporin-beta-lactamase inhibitor combinations against drug-susceptible and drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Taibah Univ Med Sci*. 2020 May 12;15(3):203-210. doi: 10.1016/j.jtumed.2020.04.004. PMID: 32647515; PMCID: PMC7335999.

Al-Said FA, Opara LU, Al-Yahyai RA. Physico-chemical and textural quality attributes of pomegranate cultivars (*Punica granatum* L.) grown in the sultanate of Oman. *J Food Eng*. 2009 Jan;90(1):129-134. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2008.06.012

Alves CQ, David JM, David JP, Bahia MV, Aguiar RM. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. *Química Nova*. 2010;33(10): 2202-2210.

Alviano DS, Alviano CS. Plant extracts: search for new alternatives to treat microbial diseases. *Curr Pharm Biotechnol*. 2009 Jan;10(1):106-21. doi: 10.2174/138920109787048607. PMID: 19149593.

Alzoreky NS, Nakahara K. Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia. *Int J Food Microbiol*. 2003 Feb 15;80(3):223-30. doi: 10.1016/s0168-1605(02)00169-1. PMID: 12423924

Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med*. 2012 Sep-Oct;18(5):44-9. PMID: 22894890; PMCID: PMC3600408.

Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014 Aug;71(3):292-301. doi: 10.1111/2049-632X.12125. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24376225.

Aoki W, Ueda M. Characterization of antimicrobial peptides toward the development of novel antibiotics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013 Aug 21;6(8):1055-81. doi: 10.3390/ph6081055. PMID: 24276381; PMCID: PMC3817730

Aparecida Procópio Gomes L, Alves Figueiredo LM, Luiza do Rosário Palma A, Corrêa Geraldo BM, Isler Castro KC, Ruano de Oliveira Fugisaki L et al. *Punica granatum* L. (Pomegranate) extract: in vivo study of antimicrobial activity against *Porphyromonas gingivalis* in *Galleria mellonella* model. *Sci. World J*. 2016: 8626987. doi: 10.1155/2016/8626987. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27668280; PMCID: PMC5030419.

Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, Pota V, Giaccari LG, Coppolino F, et al. Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 21;11(3):421. doi: 10.3390/antibiotics11030421. PMID: 35326884; PMCID: PMC8944602

Avershina E, Shapovalova V, Shipulin G. Fighting antibiotic resistance in hospital-acquired infections: current state and emerging technologies in disease prevention, diagnostics and therapy. *Front Microbiol*. 2021 Jul 21; 12:707330. doi: 10.3389/fmicb.2021.707330. PMID: 34367112; PMCID: PMC8334188

Babbar N, Oberoi HS, Sandhu SK, Bhargav VK. Influence of different solvents in extraction of phenolic compounds from vegetable residues and their evaluation as natural sources of antioxidants. *J Food Sci Technol*. (2014) 51:2568–75. doi: 10.1007/s13197-012-0754-4

Banoub NG, Saleh SE, Helal HS, Aboshanab KM. Antibiotics combinations and chitosan nanoparticles for combating multidrug resistance *Acinetobacter baumannii*. *Infect Drug Resist*. 2021 Aug 20; 14:3327-3339. doi: 10.2147/IDR.S328788. PMID: 34447258; PMCID: PMC8384262

Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 May;19(3):216-28. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be. PMID: 23524477.

Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018 May 29;7:212527. doi: 10.7573/dic.212527. PMID: 29872449; PMCID: PMC5978525.

Bassolé IH, Juliani HR. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules*. 2012 Apr 2;17(4):3989-4006. doi: 10.3390/molecules17043989. PMID: 22469594; PMCID: PMC6268925.

Benchagra L, Berrougui H, Islam MO, Ramchoun M, Boulbaroud S, Hajjaji A, et al. Antioxidant effect of moroccan pomegranate (*Punica granatum* L. sefri variety) extracts rich in punicalagin against the oxidative stress process. *Foods*. 2021 Sep 18;10(9):2219. doi: 10.3390/foods10092219. PMID: 34574329; PMCID: PMC8469689

Boev C, Kiss E. Hospital-acquired infections: current trends and prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017 Mar;29(1):51-65. doi: 10.1016/j.cnc.2016.09.012. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28160957

Boukamp P, Petrussevska RT, Breitkreutz D, Hornung J, Markham A, Fusenig NE. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol*. 1988 Mar;106(3):761-71. doi: 10.1083/jcb.106.3.761. PMID: 2450098; PMCID: PMC2115116.

Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011 Aug;19(8):419-26. doi: 10.1016/j.tim.2011.04.005. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21664819.

Bueno PI, Machado D, Lancellotti M, Gonçalves CP, Marcucci MC, Sawaya ACHF, et al. In silico studies, chemical composition, antibacterial activity and in vitro antigen-induced phagocytosis of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. *RSD [Internet]*. 2022Jan.27 [cited 2023Jan.29];11(2):e35911225748. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25748>

Bush K. Antimicrobial agents targeting bacterial cell walls and cell membranes. *Rev Sci Tech*. 2012 Apr;31(1):43-56. doi: 10.20506/rst.31.1.2096. PMID: 22849267.

Cannella V, Altomare R, Chiaramonte G, Di Bella S, Mira F, Russotto L, et al. Cytotoxicity evaluation of endodontic pins on L929 cell line. *Biomed Res Int*. 2019 Oct 30;2019:3469525. doi: 10.1155/2019/3469525. PMID: 31815131; PMCID: PMC6877943

Castro SB, Leal CA, Freire FR, Carvalho DA, Oliveira DF, Figueiredo HC. Antibacterial activity of plant extracts from Brazil against fish pathogenic bacteria. *Braz J Microbiol*. 2008 Oct;39(4):756-60. doi: 10.1590/S1517-838220080004000030. Epub 2008 Dec 1. PMID: 24031303; PMCID: PMC3768474

Chang ST, Chen PF, Chang SC. Antibacterial activity of leaf essential oils and their constituents from *Cinnamomum osmophloeum*. *J Ethnopharmacol*. 2001 Sep;77(1):123-7. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00273-2. PMID: 11483389.

Chen YC, Qiu W, Zhang W, Zhang J, Chen R, Chen F, et al. A novel antimicrobial peptide sp-lecin with broad-spectrum antimicrobial activity and anti-*Pseudomonas aeruginosa* infection in zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 23;24(1):267. doi: 10.3390/ijms24010267. PMID: 36613722; PMCID: PMC9820466

Cheurfa M, Achouche M, Azouzi A, Abdalbasit MA. Antioxidant and anti-diabetic activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) leaves extracts. *Foods and Raw Materials*. 2020;8(2):329–336. DOI: <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-2-329-336>

Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloy MGJ, et al. Estrutura, função e regulação de porinas de *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 Set 1;41(5):698-722. DOI: 10.1093/femsre/fux020. PMID: 28981745.

Choi YS, Lee JS, Lee HG. Nanoencapsulation of grapefruit seed extract and cinnamon oil for oral health: preparation, in vitro, and clinical antimicrobial activities. *J Agric Food Chem*. 2023 Apr 12;71(14):5646-5654. doi: 10.1021/acs.jafc.2c05518. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36988548.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318. PMID: 10334980.

de Lima LB, da Silva WAV, Dos Santos ECF, Machado JCB, Procópio TF, de Moura MC, et al. Evaluation of antioxidant, antibacterial and enhancement of antibiotic action by *Punica granatum* leaves crude extract and enriched fraction against multidrug-resistant bacteria. *Chem Biodivers*. 2021 Dec;18(12):e2100538. doi: 10.1002/cbdv.202100538. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34609784.

de Lima LB, Viturino da Silva WA, Silva SL, Felipe Dos Santos EC, Barbosa Machado JC, et al. Chemical and antibacterial analysis of *Cinnamomum verum* leaves extract and fractions against multidrug resistant bacteria. *Nat Prod Res*. 2022 May;36(10):2559-2564. doi: 10.1080/14786419.2021.1902323. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33749459

de Oliveira JR, Antunes BS, do Nascimento GO, Kawall JCS, Oliveira JVB, Silva KGDS, et al. *Exp Biol Med* (Maywood). Antiviral activity of medicinal plant-derived products against SARS-CoV-2. *Out*;2022(247):20-1797. DOI: 1809.10/1177. Epub 15353702221108915 2022 de julho. PMID: 27; PMCID: PMC35894129.

Denkova-Kostova R, Teneva D, Tomova T, Goranov B, Denkova Z, Shopska V, et al. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of essential oils from tangerine (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.), lemon (*Citrus lemon* L.) and cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume). *Z Naturforsch C J Biosci*. 2020 Nov 23;76(5-6):175-185. doi: 10.1515/znc-2020-0126. PMID: 33909955

Dey D, Ray R, Hazra B. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharm Biol*. 2015;53(10):1474-80. doi: 10.3109/13880209.2014.986687. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25858784.

Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, Rahman M, Sartelli M, Hassali MA, et al. Microbial resistance movements: an overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. *Front Public Health*. 2020 Nov 4; 8:535668. doi: 10.3389/fpubh.2020.535668. PMID: 33251170; PMCID: PMC7672122.

Dolatabadi S, Moghadam HN, Mahdavi-Ourtakand M. Evaluating the anti-biofilm and antibacterial effects of *Juglans regia* L. extracts against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2018 May;118:285-289. doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.055. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29605650.

Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):167-93. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002. PMID: 11932229; PMCID: PMC118068.

Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect*. 2003 Nov;5(13):1213-9. doi: 10.1016/j.micinf.2003.08.009. PMID: 14623017.

Dubale S, Kebebe D, Zeynudin A, Abdissa N, Suleman S. Phytochemical screening and antimicrobial activity evaluation of selected medicinal plants in Ethiopia. *J Exp Pharmacol*. 2023 Feb 8;15:51-62. doi: 10.2147/JEP.S379805. PMID: 36789235; PMCID: PMC9922502.

Dunne WM Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):155-66. doi: 10.1128/CMR.15.2.155-166.2002. PMID: 11932228; PMCID: PMC118072.

Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and mechanisms of resistance of extensively drug resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Apr 6;8(2):37. doi: 10.3390/antibiotics8020037. PMID: 30959901; PMCID: PMC6628318.7

El-Mahallawy HA, Hassan SS, El-Wakil M, Moneer MM. Bacteremia due to ESKAPE pathogens: An emerging problem in cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016 Sep;28(3):157-62. doi: 10.1016/j.jnci.2016.05.002. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27268592.

El País. [Internet] Madri: El país [cited 2019 Mai 23]. Available from: https://brasil.elpais.com/brasil/2019/05/23/ciencia/1558635795_212524.html.

Erdal B, Yalınay M, Elmas Ç, Yazıcı GN. TPiperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin sub-minimal inhibitör konsantrasyonlarında *Pseudomonas aeruginosa* biyofilm oluşumunun ve quorum sensing genlerinin araştırılması [Investigation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and quorum sensing genes in piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin sub-minimal inhibitory concentrations]. Mikrobiyol Bul. 2020 Oct;54(4):547-558. Turkish. doi: 10.5578/mb.70087. PMID: 33107284

Essid R, Hammami M, Gharbi D, Karkouch I, Hamouda TB, Elkahoui S, et al. Antifungal mechanism of the combination of *Cinnamomum verum* and *Pelargonium graveolens* essential oils with fluconazole against pathogenic *Candida strains*. Appl Microbiol Biotechnol. 2017 Sep;101(18):6993-7006. doi: 10.1007/s00253-017-8442-y. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766033.

Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine. Prim Care. 2017 Jun;44(2):217-227. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001. PMID: 28501226.

Fernandes GL, Vieira APM, Danelon M, Emerenciano NG, Berretta AA, Buszinski AFM, et al. Pomegranate extract potentiates the anti-demineralizing, anti-biofilm, and anti-inflammatory actions of non-alcoholic mouthwash when associated with sodium-fluoride trimetaphosphate. Antibiotics (Basel). 2022 Oct 25;11(11):1477. doi: 10.3390/antibiotics11111477. PMID: 36358132; PMCID: PMC9686636.

Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Genômica comparativa da multirresistência em *Acinetobacter baumannii*. PLoS Genet. 2006 Jan;2(1):e7. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020007. Epub 2006 13 de janeiro. PMID: 16415984; PMCID: PMC1326220.

Fratini F, Mancini S, Turchi B, Friscia E, Pistelli L, Giusti G, et al. A novel interpretation of the fractional inhibitory concentration index: the case *origanum vulgare* L. and *Leptospermum scoparium* J. R. et G. Forst essential oils against *Staphylococcus aureus* strains. Microbiol Res. 2017 Jan;195:11-17. doi: 10.1016/j.micres.2016.11.005. Epub 2016 Nov 18. PMID: 28024521

Freitas CG, Staudt KJ, Khün KH, Alves IA, Meneghete MC. Prevalência de microrganismos em bandejas utilizadas pela enfermagem na administração de medicamentos em ambiente hospitalar. Ver Interdisciplin Cienc Saude e Biol. 2019;3(2):24–34. doi: 10.31512/ricsb.v3i2.3199

Ganić T, Vuletić S, Nikolić B, Stevanović M, Kuzmanović M, Kekić D, et al. *Cinnamon essential* oil and its emulsion as efficient antibiofilm agents to combat *Acinetobacter baumannii*. Front Microbiol. 2022 Oct 10;13:989667. doi: 10.3389/fmicb.2022.989667. PMID: 36299724; PMCID: PMC9589355.

Garzotto F, Comoretto RI, Ostermann M, Nalesso F, Gregori D, Bonavina MG, et al. Preventing infectious diseases in Intensive Care Unit by medical devices remote control: Lessons from COVID-19. J Crit Care. 2021 Feb;61:119-124. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.014. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33157307; PMCID: PMC7588313.

Gavanji S, Bakhtari A, Baghshahi H, Chamgordani ZH, Sadeghi A. Antibacterial effect of *Allium ampeloprasum* and *Allium porrum* extracts on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Pharmacopuncture. 2023 Mar 31;26(1):53-59. doi: 10.3831/KPI.2023.26.1.53. PMID: 37007285; PMCID: PMC10063418.

Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, et al. Ginseng for cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD007769. doi: 10.1002/14651858.CD007769.pub2. PMID: 21154383.

Gharbani P, Jam N, Doshmanfekan H, Mehrizad A. Optimization of synergic antibacterial activity of *Punica granatum* L. and *Areca nut* (P.G.L.A.N) extracts through response surface methodology. Sci Rep. 2023 Apr 13;13(1):6098. doi: 10.1038/s41598-023-32900-1. PMID: 37055420; PMCID: PMC10102241.

Gigliobianco MR, Cortese M, Nannini S, Di Nicolantonio L, Peregrina DV, Lupidi G, et al. Chemical, antioxidant, and antimicrobial properties of the peel and male flower by-products of four varieties of *Punica granatum* L. cultivated in the marche region for their use in cosmetic products. Antioxidants (Basel). 2022 Apr 12;11(4):768. doi: 10.3390/antiox11040768. PMID: 35453453; PMCID: PMC9030693.

Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. J Agric Food Chem. 2000 Oct;48(10):4581-9. doi: 10.1021/jf000404a. PMID: 11052704.

Hamidian M, Blasco L, Tillman LN, To J, Tomas M, Myers GSA. Analysis of complete genome sequence of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606 reveals novel mobile genetic elements and novel prophage. Microorganisms. 2020 Nov 24;8(12):1851. doi: 10.3390/microorganisms8121851. PMID: 33255319; PMCID: PMC7760358.

Hancock RE, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. Drug Resist Updat. 2000 Aug;3(4):247-255. doi: 10.1054/drup.2000.0152. PMID: 11498392.

Hill T, Jain VK, Iyengar KP. Antimicrobial peptides (AMP) in biofilm induced orthopaedic device-related infections. J Clin Orthop Trauma. 2022 Jan 26;25:101780. doi: 10.1016/j.jcot.2022.101780. PMID: 35145849; PMCID: PMC8814372.

Houston DM, Bugert J, Denyer SP, Heard CM. Anti-inflammatory activity of *Punica granatum* L. (Pomegranate) rind extracts applied topically to ex vivo skin. Eur J Pharm Biopharm. 2017 Mar;112:30-37. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.014. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27867111.

Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. Mol Biol Rep. 2021 Oct;48(10):6987-6998. doi: 10.1007/s11033-021-06690-6. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34460060; PMCID: PMC8403534.

Imran M, Khan AS, Khan MA, Saeed MU, Noor N, Warsi MH, et al. Antimicrobial activity of different plants extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Polim Med. 2021 Jul-Dec;51(2):69-75. doi: 10.17219/pim/143424. PMID: 34783203.

Jalali A, Kiafar M, Seddigh M, Zarshenas MM. *Punica granatum* as a source of natural antioxidant and antimicrobial agent: a comprehensive review on related investigations. Curr Drug Discov Technol. 2021;18(2):207-224. doi: 10.2174/1570163817666200430001822. PMID: 32351184.

Jam N, Hajimohammadi R, Gharbani P, Mehrizad A. Antibacterial activity of *Punica granatum* L. and *Areca nut* (P.A) combined extracts against some food born pathogenic bacteria. Saudi J Biol Sci. 2022 Mar;29(3):1730-1736. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.10.057. Epub 2021 Oct 25. PMID: 35280537; PMCID: PMC8913389.

Jaśkiewicz M, Neubauer D, Kazor K, Bartoszewska S, Kamysz W. Antimicrobial activity of selected antimicrobial peptides against planktonic culture and biofilm of *Acinetobacter baumannii*. Probiotics Antimicrob Proteins. 2019 Mar;11(1):317-324. doi: 10.1007/s12602-018-9444-5. PMID: 30043322; PMCID: PMC6449538.

Jayaprakasha GK, Rao LJ, Sakariah KK. Chemical composition of volatile oil from *Cinnamomum zeylanicum* buds. Z Naturforsch C J Biosci. 2002 Nov-Dec;57(11-12):990-3. doi: 10.1515/znc-2002-11-1206. PMID: 12562082.

Jing P, Ye T, Shi H, Sheng Y, Slavin M, Gao B, et al. Antioxidant properties and phytochemical composition of China-grown pomegranate seeds. Food Chem. 2012;132(3):1457–1464. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.12.002.

Joshi C, Patel P, Kothari V. Anti-infective potential of hydroalcoholic extract of *Punica granatum* peel against gram-negative bacterial pathogens. F1000Res. 2019 Jan 18;8:70. doi: 10.12688/f1000research.17430.2. PMID: 30828441; PMCID: PMC6392158.

Julianti E, Rajah KK, Fidrianny I. Antibacterial activity of ethanolic extract of *Cinnamon* bark, honey, and their combination effects against acne-causing bacteria. Sci Pharm. 2017 Apr 11;85(2):19. doi: 10.3390/scipharm85020019. PMID: 28398231; PMCID: PMC5489923.

Khameneh B, Iranshahy M, Soheili V, Fazly Bazzaz BS. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Jul 16;8:118. doi: 10.1186/s13756-019-0559-6. PMID: 31346459; PMCID: PMC6636059.

Khan I, Rahman H, Abd El-Salam NM, Tawab A, Hussain A, Khan TA, et al. *Punica granatum* peel extracts: HPLC fractionation and LC MS analysis to quest compounds having activity against multidrug resistant bacteria. BMC Complement Altern Med. 2017 May 3;17(1):247. doi: 10.1186/s12906-017-1766-4. PMID: 28468660; PMCID: PMC5415797.

Kim SW. Phytotherapy: emerging therapeutic option in urologic disease. *Transl Androl Urol*. 2012 Sep;1(3):181-91. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2012.05.10. PMID: 26816707; PMCID: PMC4708250.

Kritis P, Karampela I, Kokoris S, Dalamaga M. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabol Open*. 2020 Dec;8:100066. doi: 10.1016/j.metop.2020.100066. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33205039; PMCID: PMC7661945.

Kumar VP, Chauhan NS, Padh H, Rajani M. Search for antibacterial and antifungal agents from selected Indian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2006 Sep 19;107(2):182-8. doi: 10.1016/j.jep.2006.03.013. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16678369

Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*. 2021 Mar 19;10(3):373. doi: 10.3390/pathogens10030373. PMID: 33808905; PMCID: PMC8003822.

Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):257-269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34737424; PMCID: PMC8567979.

Lebel G, Haas B, Adam AA, Veilleux MP, Lagha AB, Grenier D. Effect of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark essential oil on the halitosis-associated bacterium *Solobacterium moorei* and in vitro cytotoxicity. *Arch Oral Biol*. 2017 Nov;83:97-104. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.07.005. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28743086.

Lee SC, Wang SY, Li CC, Liu CT. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde and linalool from the leaf essential oil of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira in endotoxin-induced mice. *J Food Drug Anal*. 2018 Jan;26(1):211-220. doi: 10.1016/j.jfda.2017.03.006. Epub 2017 Apr 19. PMID: 29389558; PMCID: PMC9332676.

Li W, Zhou J, Xu Y. Study of the *in vitro* cytotoxicity testing of medical devices. *Biomed Rep*. 2015 Sep;3(5):617-620. doi: 10.3892/br.2015.481. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26405534; PMCID: PMC4535150.

Lim KJA, Cabajar AA, Lobarbio CFY, Taboada EB, Lacks DJ. Extraction of bioactive compounds from mango (*Mangifera indica* L. var. Carabao) seed kernel with ethanol-water binary solvent systems. *J Food Sci Technol*. 2019 May;56(5):2536-2544. doi: 10.1007/s13197-019-03732-7. Epub 2019 Apr 1. PMID: 31168135; PMCID: PMC6525705.

Liu C, Guo H, DaSilva NA, Li D, Zhang K, Wan Y, et al. Pomegranate (*Punica granatum*) phenolics ameliorate hydrogen peroxide-induced oxidative stress and cytotoxicity in human keratinocytes. *J Funct Foods*. 2019 Mar;54:559-567. doi: 10.1016/j.jff.2019.02.015. Epub 2019 Feb 11. PMID: 34079588; PMCID: PMC8168454.

Lopatkin AJ, Bening SC, Manson AL, Stokes JM, Kohanski MA, Badran AH, et al. Clinically relevant mutations in core metabolic genes confer antibiotic resistance. *Science*. 2021 Feb 19;371(6531):eaba0862. doi: 10.1126/science.aba0862. PMID: 33602825; PMCID: PMC8285040.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.

Mahlo SM, Chauke HR, McGaw L, Eloff J. Antioxidant and antifungal activity of selected medicinal plant extracts against phytopathogenic fungi. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2016 Jul 3;13(4):216-222. doi: 10.21010/ajtcam.v13i4.28. PMID: 28852739; PMCID: PMC5566147

Marcucci MC, Salatino A, Oliveira LFAM, Gonçalves CP. Metodologias acessíveis para a quantificação de flavonoides e fenóis totais em própolis. *Rev Virtual Quim*. 2021;13(1). doi: 10.21577/1984-6835.20200131. Epub 2020 Nov 17

Marjanović-Balaban Ž, Stanojević L, Kalaba V, Stanojević J, Cvetković D, Cakić M, et al. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Mentha piperita* L. *Qual Life*. 2018;9:5–12. doi: 10.7251/QOL1801005M.

Marques FM, da Costa MR, Vittorazzi C, Gramma LDS, Barth T, de Andrade TU, et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of *Struthanthus vulgaris*. *Planta Med*. 2017 Jun;83(9):770-777. doi: 10.1055/s-0043-101916. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28135738

Marturano JE, Lowery TJ. ESKAPE Pathogens in bloodstream infections are associated with higher cost and mortality but can be predicted using diagnoses upon admission. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Nov 22;6(12):ofz503. doi: 10.1093/ofid/ofz503. PMID: 31844639; PMCID: PMC6902016.

Masuku M, Mozirandi W, Mukanganyama S. Evaluation of the antibacterial and antibiofilm effects of ethyl acetate root extracts from *Vernonia adoensis* (Asteraceae) against *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci. World J*. 2023 Jun 6;2023:5782656. doi: 10.1155/2023/5782656. PMID: 37324654; PMCID: PMC10264714.

Matan N, Rimkeeree H, Mawson AJ, Chompreeda P, Haruthaithanasan V, Parker M. Antimicrobial activity of cinnamon and clove oils under modified atmosphere conditions. *Int J Food Microbiol*. 2006 Mar 15;107(2):180-5. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.07.007. Epub 2005 Nov 2. PMID: 16266767.

Mathew S, Abraham TE. In vitro antioxidant activity and scavenging effects of *Cinnamomum verum* leaf extract assayed by different methodologies. *Food Chem Toxicol*. 2006 Feb;44(2):198-206. doi: 10.1016/j.fct.2005.06.013. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16087283.

Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 15;53(2):177-84. doi: 10.1093/cid/cir323. PMID: 21690626.

Modaeinama S, Abasi M, Abbasi MM, Jahanban-Esfahlan R. Anti-Tumoral properties of *Punica Granatum* (Pomegranate) peel extract on different human cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5697-701. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5697. PMID: 26320438.

Morris FC, Dexter C, Kostoulas X, Uddin MI, Peleg AY. The Mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2019 Jul 17;10:1601. doi: 10.3389/fmicb.2019.01601. PMID: 31379771; PMCID: PMC6650576.

Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Front Microbiol*. 2014 Jan 8;4:422. doi: 10.3389/fmicb.2013.00422. PMID: 24409175; PMCID: PMC3884212.

Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1271-81. doi: 10.1056/NEJMra070741. Review. PubMed PMID: 18354105.

Mutlu M, Bingol Z, Uc EM, Köksal E, Goren AC, Alwasel SH, et al. Comprehensive metabolite profiling of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) leaf oil using LC-HR/MS, GC/MS, and GC-FID: determination of antiglaucoma, antioxidant, anticholinergic, and antidiabetic profiles. *Life (Basel)*. 2023 Jan 3;13(1):136. doi: 10.3390/life13010136. PMID: 36676085; PMCID: PMC9865886.

Nawaz A, Ali T, Naeem M, Hussain F, Li Z, Nasir A. Biochemical, structural characterization and in-vitro evaluation of antioxidant, antibacterial, cytotoxic, and antidiabetic activities of nanosuspensions of *Cinnamomum zeylanicum* bark extract. *Front Chem*. 2023 May 5;11:1194389. doi: 10.3389/fchem.2023.1194389. PMID: 37214484; PMCID: PMC10196027.

Nogbou ND, Mabela DR, Matseke B, Mapfumari NS, Mothibe ME, Obi LC, et al. Antibacterial activities of *Monsonia Angustifolia* and *Momordica Balsamina* linn extracts against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Plants (Basel)*. 2022 Sep 12;11(18):2374. doi: 10.3390/plants11182374. PMID: 36145776; PMCID: PMC9503486.

Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824. PMID: 31724045; PMCID: PMC6853758.

Ozkan M. Degradation of anthocyanins in sour cherry and pomegranate juices by hydrogen peroxide in the presence of added ascorbic acid. *Food Chem*. 2002;78:499–504.

Orak H H, Yagar H, Isbilir S S. Comparison of antioxidant activities of juice, peel, and seed of pomegranate (*Punica granatum* L.) and inter-relationships with total phenolic, Tannin, anthocyanin, and flavonoid contents. Food Sci Biotechnol. 2012;21(2):373–87. doi: 10.1007/s10068-012-0049-6

Pagliari S, Forcella M, Lonati E, Sacco G, Romaniello F, Rovellini P, et al. Antioxidant and anti-Inflammatory effect of cinnamon (*Cinnamomum verum* J. Presl) bark extract after in vitro digestion simulation. Foods. 2023 Jan 18;12(3):452. doi: 10.3390/foods12030452. PMID: 36765979; PMCID: PMC9914695.

Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30500353.

Pavela R, Maggi F, Iannarelli R, Benelli G. Extratos vegetais para o desenvolvimento de larvicidas de mosquitos: do laboratório ao campo, com insights sobre os modos de ação. Acta Trop. 2019 May;193:236-271. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.01.019. Epub 2019 31 de janeiro. PMID: 30711422

Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul;21(3):538-82. doi: 10.1128/CMR.00058-07. PMID: 18625687; PMCID: PMC2493088.

Peleg AC, Palmieri M, Mirande C, Oliver A, Moons P, Goossens H, van Belkum A. *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical and genomics update. FEMS Microbiol Rev. 2021 Nov 23;45(6):fuab026. doi: 10.1093/femsre/fuab026. PMID: 33970247.

Pereira TC, de Menezes RT, de Oliveira HC, de Oliveira LD, Scorzoni L. In vitro synergistic effects of fluoxetine and paroxetine in combination with amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. Pathog Dis. 2021 Feb 19;79(2):ftab001. doi: 10.1093/femspd/ftab001. PMID: 33417701.

Peterson DW, George RC, Scaramozzino F, LaPointe NE, Anderson RA, Graves DJ, et al. Cinnamon extract inhibits tau aggregation associated with Alzheimer's disease in vitro. J Alzheimers Dis. 2009;17(3):585-97. doi: 10.3233/JAD-2009-1083. PMID: 19433898.

Petkovska A, Gjamovski V, Stefova M. Comparison of different extraction solvents for assay of the polyphenol content in the peel and pulp of 21 apple cultivars from Macedonia. Maced J Chem Chem Eng 2016;35(1):29-38. doi: 10.20450/mjcce.2016.871

Preda VG, Săndulescu O. Communication is the key: biofilms, quorum sensing, formation and prevention. Discoveries (Craiova). 2019 Sep 30;7(3):e100. doi: 10.15190/d.2019.13. PMID: 32309618; PMCID: PMC7086079.

Priebe GP, Goldberg JB. Vaccines for *Pseudomonas aeruginosa*: a long and winding road. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Apr;13(4):507-19. doi: 10.1586/14760584.2014.890053. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24575895; PMCID: PMC4521563.

Pokharel K, Dawadi BR, Shrestha LB. Role of biofilm in bacterial infection and antimicrobial resistance. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022 Sep 1;60(253):836-840. doi: 10.31729/jnma.7580. PMID: 36705135; PMCID: PMC9794942.

Rao PV, Gan SH. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:642942. doi: 10.1155/2014/642942. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24817901; PMCID: PMC4003790.

Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1079-81. doi: 10.1086/533452. PMID: 18419525.

Roell KR, Reif DM, Motsinger-Reif AA. An introduction to terminology and methodology of chemical synergy-perspectives from across disciplines. *Front Pharmacol*. 2017 Apr 20;8:158. doi: 10.3389/fphar.2017.00158. PMID: 28473769; PMCID: PMC5397413.

Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018 Jan 1;9(1):522-554. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372. PMID: 28362216; PMCID: PMC5955472.

Sabraoui T, Khider T, Nasser B, Eddoha R, Moujahid A, Benbachir M, et al. Determination of punicalagins content, metal chelating, and antioxidant properties of edible pomegranate (*Punica granatum* L) peels and seeds grown in Morocco. *Int J Food Sci*. 2020 Sep 17;2020:8885889. doi: 10.1155/2020/8885889. PMID: 33029486; PMCID: PMC7528098.

Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 1;171(11):1209-23. doi: 10.1164/rccm.200408-1044SO. Epub 2005 Feb 1. PMID: 15695491; PMCID: PMC2718459.

Salma U, Saha SK, Sultana S, Ahmed SM, Haque SD, Mostaqim S. The antibacterial activity of ethanolic extract of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) against two food borne pathogens: *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Mymensingh Med J*. 2019 Oct;28(4):767-772. PMID: 31599239.

Santos PBDRED, Ávila DDS, Ramos LP, Yu AR, Santos CEDR, Berretta AA, et al. Effects of Brazilian green propolis extract on planktonic cells and biofilms of multidrug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*. 2020 Aug;36(7):834-845. doi: 10.1080/08927014.2020.1823972. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32954805.

Saparbekova AA, Kantureyeva GO, Kudasova DE, Konarbayeva ZK, Latif AS. Potential of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum* L.) by-product with significant antioxidant and therapeutic effects: A narrative review. Saudi J Biol Sci. 2023 Feb;30(2):103553. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103553. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36632073; PMCID: PMC9827386.

Schink A, Naumoska K, Kitanovski Z, Kampf CJ, Fröhlich-Nowoisky J, Thines E, et al. Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways. Food Funct. 2018 Nov 14;9(11):5950-5964. doi: 10.1039/c8fo01286e. PMID: 30379176.

Sharma K, Kesharwani P, Prajapati SK, Jain A, Jain D, Mody N, et al. An insight into anticancer bioactives from *Punica granatum* (Pomegranate). Anticancer Agents Med Chem. 2022;22(4):694-702. doi: 10.2174/1871520621666210726143553. PMID: 34315399.

Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. A review study on *Punica granatum* L. J Evid Based Complementary Altern Med. 2016 Jul;21(3):221-7. doi: 10.1177/2156587215598039. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26232244.

Sikora A, Zahra F. Nosocomial Infections. [Updated 2022 Sep 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/>

Sineh Sepehr K, Baradaran B, Mazandarani M, Khorri V, Shahneh FZ. Studies on the cytotoxic activities of *Punica granatum* L. var. spinosa (apple punice) extract on prostate cell line by induction of apoptosis. ISRN Pharm. 2012;2012:547942. doi: 10.5402/2012/547942. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23320197; PMCID: PMC3539436.

Singh RP, Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK. Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. J Agric Food Chem. 2002 Jan 2;50(1):81-6. doi: 10.1021/jf010865b. PMID: 11754547.

Singh R, Koppikar SJ, Paul P, Gilda S, Paradkar AR, Kaul-Ghanekar R. Comparative analysis of cytotoxic effect of aqueous cinnamon extract from *Cinnamomum zeylanicum* bark with commercial cinnamaldehyde on various cell line. Pharm Biol. 2009;47(12):1174-9. doi: 10.3109/13880200903019242

Singh R, Capalash N, Sharma P. Vaccine development to control the rising scourge of antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review. 3 Biotech. 2022 Mar;12(3):85. doi: 10.1007/s13205-022-03148-9. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35261870; PMCID: PMC8890014

Silva WMF, Bona NP, Pedra NS, Cunha KFD, Fiorentini AM, Stefanello FM, et al. Risk assessment of in vitro cytotoxicity, antioxidant and antimicrobial activities of *Mentha piperita* L. essential oil. J Toxicol Environ Health A. 2022 Mar 19;85(6):230-242. doi: 10.1080/15287394.2021.1999875. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34781835.

Silva-Boghossian CM, Neves AB, Resende FA, Colombo AP. Suppuration-associated bacteria in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2013 Sep;84(9):e9-e16. doi: 10.1902/jop.2013.120639. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23327648.

Sousa SA, Seixas AMM, Marques JMM, Leitão JH. Immunization and immunotherapy approaches against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jun 18;9(6):670. doi: 10.3390/vaccines9060670. PMID: 34207253; PMCID: PMC8234409.

Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.

Talib WH, Mahasneh AM. Antimicrobial, cytotoxicity and phytochemical screening of Jordanian plants used in traditional medicine. *Molecules*. 2010 Mar 12;15(3):1811-24. doi: 10.3390/molecules15031811. PMID: 20336015; PMCID: PMC6257285.

Tallarida RJ. Quantitative methods for assessing drug synergism. *Genes Cancer*. 2011 Nov;2(11):1003-8. doi: 10.1177/1947601912440575. PMID: 22737266; PMCID: PMC3379564.

Thaden JT, Park LP, Maskarinec SA, Ruffin F, Fowler VG, van Duin D. Results from a 13-year prospective cohort study show increased mortality associated with bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* compared to other bacteria. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2017;61(6):1–11. doi: 10.1128/AAC.02671-16

Trabelsi A, El Kaibi MA, Abbassi A, Horchani A, Chekir-Ghedira L, Ghedira K. Phytochemical study and antibacterial and antibiotic modulation activity of *Punica granatum* (pomegranate) leaves. *Scientifica (Cairo)*. 2020 Mar 26;2020:8271203. doi: 10.1155/2020/8271203. PMID: 32318311; PMCID: PMC7150692.

Ušjak D, Ivković B, Božić DD, Bošković L, Milenković M. Antimicrobial Activity of novel chalcones and modulation of virulence factors in hospital strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2019 Apr 10;131:186-196. doi: 10.1016/j.micpath.2019.04.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30980878.

Vandenheuvel D, Lavigne R, Brüssow H. Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials. *Annu Rev Virol*. 2015 Nov;2(1):599-618. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054915. PMID: 26958930.

Vangalapati M, Sree Satya N, Surya Prakash D, Avanigadda S. A review on pharmacological activities and clinical effects of cinnamon species. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci*. 2012;3(1):653–663

Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: a review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*. 2021 Sep 27;9(10):2041. doi: 10.3390/microorganisms9102041. PMID: 34683362; PMCID: PMC8541629.

Vasconcelos NG, Croda J, Simionatto S. Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microb Pathog*. 2018 Jul;120:198-203. doi: 10.1016/j.micpath.2018.04.036. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29702210.

Veiga RS, De Mendonça S, Mendes PB, Paulino N, Mimica MJ, Lagareiro Netto AA, et al. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J Appl Microbiol*. 2017 Apr;122(4):911-920. doi: 10.1111/jam.13400. PMID: 28066967.

Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, Chifiriuc MC. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2020 Jun 21;8(6):935. doi: 10.3390/microorganisms8060935. PMID: 32575913; PMCID: PMC7355832.

Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017 Feb 14;12:1227-1249. doi: 10.2147/IJN.S121956. PMID: 28243086; PMCID: PMC5317269.

Wiegand C, Hipler UC. Evaluation of biocompatibility and cytotoxicity using keratinocyte and fibroblast cultures. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(2):74-82. doi: 10.1159/000178866. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19188755.

Wijesinghe GK, Feiria SB, Maia FC, Oliveira TR, Joia F, Barbosa JP, et al. In-vitro antibacterial and antibiofilm activity of *Cinnamomum verum* leaf oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *An Acad Bras Cienc*. 2021 Feb 24;93(1):e20201507. doi: 10.1590/0001-3765202120201507. PMID: 33656062.

Wilson VG. Growth and differentiation of HaCaT keratinocytes. *Methods Mol Biol*. 2014;1195:33-41. doi: 10.1007/7651_2013_42. PMID: 24155234.

Yang CH, Su PW, Moi SH, Chuang LY. Biofilm Formation in *Acinetobacter Baumannii*: Genotype-Phenotype Correlation. *Molecules*. 2019 May 14;24(10):1849. doi: 10.3390/molecules24101849. PMID: 31091746; PMCID: PMC6572253.

Yeh HF, Luo CY, Lin CY, Cheng SS, Hsu YR, Chang ST. Methods for thermal stability enhancement of leaf essential oils and their main constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*). *J Agric Food Chem*. 2013 Jul 3;61(26):6293-8. doi: 10.1021/jf401536y. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23738884

Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res*. 2014 Mar 25;3:100. doi: 10.4103/2277-9175.129371. PMID: 24800189; PMCID: PMC4007340.

Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules*. 2022 Jun 18;27(12):3909. doi: 10.3390/molecules27123909. PMID: 35745040; PMCID: PMC9231383.

Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med*. 2018 Apr 17;13:20. doi: 10.1186/s13020-018-0177-x. PMID: 29692864; PMCID: PMC5905184.