

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 24/02/2027.



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

TUANA MENDONÇA FARIA CINTRA

**Análise antimicrobiana e antibiofilme da combinação tripla dos
extratos de alecrim, canela e goiabeira sobre micro-organismos de
interesse médico-odontológico**

TUANA MENDONÇA FARIA CINTRA

Análise antimicrobiana e antibiofilme da combinação tripla dos extratos de alecrim, canela e goiabeira sobre micro-organismos de interesse médico-odontológico

Dissertação 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 MESTRE pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

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

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Marques Meccatti Domiciano

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. 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).

Cintra, Tuana Mendonça Faria

Análise antimicrobiana e antibiofilme da combinação tripla dos extratos de alecrim, canela e goiabeira sobre micro-organismos de interesse médico-odontológico. / Tuana Mendonça Faria Cintra. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.

92 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.

Orientador: Vanessa Marques Meccatti Domiciano.

1. Acinetobacter baumannii. 2. Candida albicans. 3. Fitoterapia. 4. Pseudomonas aeruginosa. 5. Streptococcus mutans. I. Domiciano, Vanessa Marques Meccatti, 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

O presente trabalho possui impacto científico relevante visto que infecções causadas por micro-organismos multirresistentes são consideradas um desafio mundial. Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) solicita urgência na descoberta de novos antimicrobianos, e dentro de sua última listagem de bactérias prioritárias encontram-se *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* nos dois principais grupos de atenção. O impacto social e econômico está atrelado à proposta de desenvolvimento de tratamentos a base de substâncias de origem vegetal, que possuem fácil acesso e custos reduzidos. É inovador, pois além de poucos trabalhos terem sido publicados sobre fitoterapia na odontologia, a combinação tripla de extratos vegetais ainda não foi reportada pela literatura.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The present work has a relevant scientific impact taking in to account infections caused by multidrug-resistant microorganisms are considered a global challenge. Furthermore, the World Health Organization (WHO) calls for urgency in the discovery of new antimicrobials, and within its latest list of priority bacteria, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* are in the two main groups of attention. The social and economic impact is linked to the proposal to develop treatments based on substances of plant origin, which are easy to access and have reduced costs. It is innovative, as in addition to few studies having been published on phytotherapy in dentistry, the triple combination of plant extracts has not yet been reported in the literature.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Vanessa Marques Meccatti Domiciano (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Prof^a. Dra. Adeline Lacerda Jorjão

Faculdade Anhanguera Educacional

Campus São José dos Campos

Prof^a. Dra. Karen Cristina Kazue Yui

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus São José dos Campos

São José dos Campos, 24 de Fevereiro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, ao Universo, a força maior que nos move a vida, pelas bênçãos concedidas nesses dois anos, por me permitir encontrar pessoas de valor e por permitir me encontrar dentro um projeto de pesquisa. Gratidão, gratidão, gratidão!

À minha família, em especial à minha mãe Maria Aparecida Mendonça Faria Cintra, pelo apoio incondicional, pelo companheirismo, pelo afeto diário. Meu mérito de chegar aonde cheguei só seria possível pela base e amor que sempre me proporcionaram.

Ao Matheus Henrique Fessel, meu namorado, por estar ao meu lado em todos os momentos, pela paciência, amor e companheirismo. Meu caminho, independente de qual for sempre será mais leve com a sua companhia, te amo infinitamente.

À minha orientadora, professora Vanessa Marques Meccatti Domiciano, que acreditou no meu potencial, me apoiando em cada etapa desta pesquisa. Pelos conhecimentos compartilhados, e acima de tudo pela amizade que construímos. Tenho orgulho de ter você como minha orientadora, você brilha, lembre-se sempre disso!

À professora Adeline Lacerda Jorjão, que recebeu meu convite da banca com tanta disposição e afeto. Obrigada por fazer parte deste dia que tanto significa para mim.

À professora Karen Cristina Kazue Yui que recebeu meu convite com tanto carinho e acolhimento. Saiba que você fez parte das boas lembranças da minha graduação, e hoje com certeza fará parte de algo maior na minha vida, obrigada por tudo!

Aos meus amigos de laboratório, Lara, Raquel, Geovani por terem partilhado comigo todo o conhecimento de vocês, pela amizade que construímos, pela parceria e por terem mostrado uma pós-graduação de alto nível, mas em um ambiente acolhedor que só com vocês poderia existir. Ter a companhia de vocês nesse ano que passou foi minha maior alegria, amo cada um de vocês!

Aos meus coorientados, Gabriela, Graziella, Matheus, Pablo, Sabrina e Yasmin, obrigada pela amizade, por confiarem em mim, e por despertarem em mim alguém

que eu mesma não conhecia. Desejo que vocês tenham muito sucesso independente do caminho que escolherem seguir. Contem sempre comigo!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida, que possibilitou minha dedicação integral a esta pesquisa.

E a minha querida Unesp, que me proporcionou, mais uma vez, a realização de um sonho: o de ser Mestre.

“A persistência é o menor caminho do êxito”. (Charles Chaplin)

RESUMO

Cintra TMF. Análise antimicrobiana e antibiofilme da combinação tripla dos extratos de alecrim, canela e goiabeira sobre micro-organismos de interesse médico-odontológico [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

A alta incidência de infecções por bactérias multirresistentes (MDRs) em ambientes hospitalares é um fator relevante para o quadro de saúde mundial. Em adição, micro-organismos residentes da microbiota oral, em disbiose, apresentam inter-relação com infecções sistêmicas. Neste aspecto a fitoterapia e a capacidade de ação combinada entre plantas apresentam potencial promissor para o combate de micro-organismos multirresistentes e orais. Este trabalho objetivou obter e avaliar fitoquimicamente os extratos hidroalcoólicos de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), *Cinnamomum verum* (canela) e *Psidium guajava* (goiabeira); e avaliar a ação antimicrobiana e antibiofilme na forma isolada e combinada, sobre cepas clínicas de micro-organismos orais (*Candida albicans* e *Streptococcus mutans*) e cepas clínicas multirresistentes (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*). Para tanto, os extratos foram preparados e caracterizados fitoquimicamente por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-DAD), a ação antioxidante foi avaliada e o teor de flavonoides e fenóis determinados. A atividade antimicrobiana foi analisada pelo teste de microdiluição em caldo (CLSI M27-A2 para *C. albicans*, M7-A6 para *S. mutans* e M7-A9 para *A. baumannii* e *P. aeruginosa*) para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração microbida mínima (CMM). A técnica de “Chou-Talalay” via Compusyn foi utilizada para avaliação da ação combinada dos extratos. As concentrações sinérgicas e/ou aditivas foram analisadas em biofilmes monotípicos formados em 48 h e a viabilidade celular foi quantificada pelo teste colorimétrico de MTT. Os dados foram analisados por Anova one-way e Tukey ou Kruskal Wallis e Dunn considerando o nível de significância ($p < 0.05$). Os principais compostos identificados no extrato *R. officinalis* L. foram ácido rosmarínico, ácido carnósico e galatoninos. O aldeído cinâmico, ácido cinâmico e cumarina foram os compostos identificados no extrato de *C. verum*, enquanto ácido gálico e quercetina foram identificados para o extrato de *P. guajava*. Os extratos vegetais apresentaram ação bactericida sobre todas as cepas analisadas e, algumas combinações sinérgicas foram encontradas para 4 das 8 cepas testadas. O protocolo de erradicação do biofilme promoveu percentuais de redução variando entre 9.08 a 80.9% ($p < 0.05$) para as cepas de *A. baumannii*, 7.31 a 69.0% ($p < 0.05$) para as cepas de *P. aeruginosa*, 21.6 a 61.1% ($p < 0.05$) para cepas de *C. albicans* e 2.42 a 82.0% ($p < 0.05$) para cepas de *S. mutans*. A atuação dos produtos vegetais foi estatisticamente semelhante à atuação do digluconato de clorexidina 0.12% em diversos casos. Em conclusão, a combinação de extratos apresentaram ação antimicrobiana e antibiofilme sobre cepas clínicas de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* multirresistentes e cepas orais de *C. albicans* e *S. mutans*.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; *Candida albicans*; Compusyn; Fitoterapia; *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*.

ABSTRACT

Cintra TMF. Antimicrobial and antibiofilm analysis of the triple combination of rosemary, cinnamon and guava extracts on medical and dental interest microorganism [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2025.

The high incidence of infections due to multidrug-resistant (MRDs) bacteria in hospital environments is a relevant factor for the global health situation. In addition, resident microorganisms of the oral microbiota, during dysbiosis, are interrelated with systemic infections. On this regard, phytotherapy and the combined action capacity of plants show promising potential for combating multiresistant and oral microorganisms. This work aimed to obtain and phytochemically evaluate hydroalcoholic extracts of Rosmarinus officinalis L. (rosemary), Cinnamomum verum (cinnamon) and Psidium guajava (guava); and evaluate the antimicrobial and antibiofilm action in isolated and combined form on clinical oral strains (Candida albicans and Streptococcus mutans) and clinical multi-resistant strains (Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa). For this, the extracts were prepared and be phytochemically characterized by high-performance liquid chromatography (HPLC-DAD), the antioxidant action was evaluated and the content of flavonoids and phenols determined. Antimicrobial activity was analyzed by broth microdilution test (CLSI M27-A2 for C. albicans, M7-A6 for S. mutans and M7-A9 for A. baumannii and P. aeruginosa) to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum microbicidal concentration (MMC). The “Chou-Talalay” technique by Compusyn was used to evaluate the combined action of the extract. The synergistic or additive effects were analyzed in monotypic biofilms formed in 48 h and the viability cell were quantified by the MTT colorimetric test. The data will be analyzed by one-way Anova and Tukey or Kruskal Wallis and Dunn considering the level of significance ($p < 0.05$), according to the normality test. The main compounds identified in the R. officinalis L. extract were rosmarinic acid, carnosic acid and galatonins. Cinnamic aldehyde, cinnamic acid and coumarin were the compounds identified in the C. verum extract, while gallic acid and quercetin were identified for the P. guajava extract. The plant extracts showed bactericidal action on all the tested strains and, for combined action, some synergistic changes were found for 4 of the 8 tested strains. The biofilm eradication protocol promotes reduction percentages ranging from 9.08 to 80.9% ($p < 0.05$) for A. baumannii strains, 7.31 to 69.0% ($p < 0.05$) for P. aeruginosa strains, 21.6 to 61.1% ($p < 0.05$) for C. albicans strains and 2.42 to 82.0% ($p < 0.05$) for S. mutans strains, results found with the application of combined extracts. The performance of the plant products was statistically similar to the performance of 0.12% chlorhexidine digluconate in several cases. In conclusion, the combinations of extracts showed antimicrobial and antibiofilm action against clinical strains of multidrug-resistant A. baumannii and P. aeruginosa and oral strains of C. albicans and S. mutans.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; *Candida albicans*; Compusyn; *Pseudomonas aeruginosa*; phytotherapy; *Streptococcus mutans*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Bactérias multirresistentes.....	16
2.2 Influência sistêmica de <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i>	18
2.3 Fitoterápicos e sua ação em micro-organismos de interesse médico-odontológico.....	19
3 PROPOSIÇÃO	23
3.1 Objetivos gerais.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1 Extratos	24
4.1.1 Teor de Sólidos Solúveis	25
4.1.2 Avaliação da composição fitoquímica por HPLC	26
4.1.3 Avaliação da atividade supressora de radicais livres dos extratos (atividade antioxidante).....	26
4.1.4 Determinação de flavonoides totais nas amostras dos extratos	27
4.1.5 Determinação de fenóis totais nas amostras dos extratos	28
4.2 Cepas.....	29
4.2.1 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Microbica Mínima (CMM) dos extratos isolados e combinados.....	30
4.2.2 Ensaio Multidrogas da combinação tripla (via Compusyn)	32
4.2.3 Avaliação antibiofilme.....	35
4.3 Análise estatística	37
5 RESULTADO	38
5.1 Extratos	38
5.1.1 Teor de Sólidos Solúveis	38
5.1.2 Avaliação da composição fitoquímica por HPLC	38
5.1.3 Avaliação da atividade supressora de radicais livres dos extratos.....	40

(atividade antioxidante).....	40
5.1.4 Determinação do teor de flavonoides totais na amostra	41
5.1.5 Determinação do teor de fenóis totais.....	42
5.2 Atividade antibacteriana dos extratos em cultura planctônica	43
5.2.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Microbici- dária Mínima (CMM)	43
5.2.2 Ensaio Multidrogas - Efeito da associação tripla dos extratos via Compusyn	44
5.2.2.1 Efeito da associação tripla dos extratos para <i>A. baumannii</i>	45
5.2.2.2 Efeito da associação tripla dos extratos para <i>P. aeruginosa</i>	50
5.2.2.3 Efeito da associação tripla dos extratos para <i>S. mutans</i>	55
5.2.2.4 Efeito da associação tripla dos extratos para <i>C. albicans</i>	59
5.3 Atividade antibiofilme dos extratos vegetais	64
5.3.1 Ação sobre <i>Acinetobacter baumannii</i>	65
5.3.2 Ação sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67
5.3.3 Ação sobre <i>Candida albicans</i>	69
5.3.4 Ação sobre <i>Streptococcus mutans</i>	71
6 DISCUSSÃO	74
7 CONCLUSÃO	79
REFERÊNCIAS.....	80

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o cenário global da saúde testemunhou um aumento alarmante na prevalência de infecções com presença de bactérias multirresistentes (MDR – *Multidrug-resistant*), representando um desafio para medidas tradicionais de controle. Estima-se que até 2050, mortes relacionadas a infecções causadas por bactérias MDR ultrapassem as geradas por câncer. Algumas teorias citam que a resistência possa ser uma resposta evolutiva a fármacos (Avershina et al., 2021), por meio de mutações genéticas ou até mesmo intrinsecamente pela presença de bombas de efluxo e alterações de parede celular (Eichenberger, Thaden, 2019; Lopatkin et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2017, publicou uma lista de bactérias prioritárias, dentre elas as chamadas ESKAPE, grupo nomeado em 2008, composto por seis bactérias de relevante importância para infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), sendo elas: *Enterococcus faecium*, *Streptococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp., as quais apresentam capacidade de desenvolver diversos mecanismos de defesa, garantindo resistência a vários antimicrobianos convencionais (El-Mahallawy et al., 2016; Marturano et al., 2019).

A presença de bactérias multirresistentes em pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI) é um fator preocupante e, na maioria das vezes, de difícil controle. Infecções respiratórias, em especial a pneumonia aspirativa, são as doenças com maiores taxas de morbidade e mortalidade em pacientes internados em UTI (Güngen et al., 2017). Procedimentos de intubação comprometem a barreira natural da orofaringe e traqueia, e facilitam a entrada de bactérias nos pulmões ao empurrar secreções contaminadas durante o processo (Fitch et al., 1999; Berry et al., 2011). Em adição, há um aumento da ocorrência de infecções recorrentes por aspiração devido à presença de sonda endotraqueal ou até mesmo pelo próprio estado de saúde do paciente (Tablan et al., 2003).

Biofilme microbiano é uma comunidade complexa, formada por um conjunto de células e matriz polimérica, que se aderem em superfícies, e facilitam a adesão

de micro-organismos. Na cavidade bucal existem micro-organismos nativos, a maior parte comensais, não causando doenças quando em equilíbrio. A nocividade está frequentemente relacionada ao desequilíbrio do biofilme, promovendo disbiose bucal e aumento de micro-organismos patogênicos (Takahashi, Nyvad, 2008), como *Streptococcus mutans* e *Candida albicans*. Algumas das bactérias MDR nosocomiais dentre elas: *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, apresentam a capacidade de formação de biofilme sendo capazes de colonizar também a cavidade bucal de pacientes em UTI.

O biofilme formado pela *A. baumannii* pode colonizar tanto o meio bucal quanto dispositivos como cateteres e tubos endotraqueais, mecanismo que proporciona o aumento e a sobrevivência dos micro-organismos (Greene et al., 2016), sendo capaz de manter sua capacidade de virulência por pelo menos 60 dias em superfícies abióticas, como plástico e vidro (Chapartegui-González et al., 2018). A permanência das bactérias sobreviventes em superfícies as tornam uma fonte potencial de surtos hospitalares (Dijkshoorn et al., 2007), apresentando alta incidência em pacientes internados em UTIs (Mea et al., 2021). O estudo clínico isolado de Pustijanac et al. (2023), analisando 67 pacientes internados com sintomas graves de COVID-19, mostrou que 43% dos pacientes apresentaram infecção por *A. baumannii*, revelando que as bactérias teriam sido disseminadas por colonização do sistema de ar condicionado devido à colonização cruzada. A via oral facilita a infecção bacteriana e agrava problemas respiratórios como a pneumonia aspirativa, diretamente relaciona a infecção por *A. baumannii*. A literatura aponta uma taxa de mortalidade variando de 40 a 70% (Ibrahim et al., 2021) relacionada a doença.

P. aeruginosa é também uma bactéria formadora de biofilme (Sharma et al., 2014) possuindo, além deste, outros tipos de mecanismos de defesa, sendo a bomba de efluxo um dos mais relevantes. Esse mecanismo tem como função o transporte de moléculas para o exterior das células o que permite a expulsão de fármacos, garantindo sua resistência à maioria dos medicamentos beta-lactâmicos (Livermore, 2002). A literatura aponta ainda fatores ligados à estrutura celular e sistemas de sinalização (*Quorum sensing*) como mecanismos de resistência do micro-organismo (Sharma et al., 2014; Tenover et al., 2022).

A cavidade bucal abriga a segunda maior microbiota do corpo humano, apresentando pelo menos 700 espécies de micro-organismos que são benéficos em homeostase, porém desencadeiam doenças quando em disbiose (Tuominen, Rautava, 2021). A microbiota oral desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e distúrbios em seu equilíbrio podem contribuir para infecções sistêmicas. Em pacientes hospitalizados a homeostase da cavidade bucal passa por alterações significativas, seja pelo acúmulo de biofilme, pela influência sistêmica ou até mesmo por reações adversas a medicamentos. Desta forma, micro-organismos com potencial patogênico como *S. mutans* e *C. albicans* apresentam papéis importantes para complexidade de tratamento em UTI.

Doenças orais, como periodontite e infecções por cárie, podem ter conexões com as de origem sistêmica (Han, Wang, 2013). *S. mutans*, bactéria Gram-positiva com potencial cariogênico, em contato com corrente sanguínea pode ser fator de risco para endocardite infecciosa em pacientes suscetíveis (Abranches et al., 2009) e devido a formação de biofilme essas bactérias garantem proteção contra antimicrobianos. O estudo *in vitro* de Luo et al. (2021), mostrou que a presença de *C. albicans*, fungo oral oportunista, é capaz de contribuir para o aumento da presença de patógenos responsáveis pela pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM). Patógenos respiratórios isolados do pulmão são frequentemente geneticamente indistinguíveis de cepas da mesma espécie isoladas da cavidade oral em pacientes que recebem ventilação mecânica (Heo et al., 2008). Desta forma, a cavidade bucal pode ser comparada a um “arsenal de guerra”, no qual micro-organismos nativos da região oral podem colonizar a via sistêmica, além de funcionar como um sítio para colonização de patógenos extra orais.

O tratamento farmacológico para as bactérias MRD tem sido um desafio. Terapias com o uso de fitoterápicos têm sido desenvolvidas como alternativa de tratamento para infecções multirresistentes. A eficácia terapêutica de plantas e suas formulações têm sido relatadas em todo o mundo (Amsterdam et al., 2009; Geng et al., 2010). Além disso, a fitoterapia ganhou notoriedade com as pesquisas voltadas para o tratamento e prevenção do coronavírus (COVID-19). Kristis et al. (2020) mostraram que o uso concomitante de curcumina e bromelina promovem ação anti-inflamatória e são capazes de evitar replicação viral pelo bloqueio da entrada de

SARS-CoV-2 nas células. Pesquisas envolvendo diferentes micro-organismos e extratos vegetais vêm crescendo, apontando que muitas plantas possuem potentes efeitos antimicrobianos quando comparados aos antibióticos tradicionais (Dubale et al., 2023; Marjanović-Balaban et al., 2018; Santos et al., 2021).

Muitas plantas, incluindo a canela (*Cinnamomum verum*), apresentam propriedades medicinais. As folhas e a casca da árvore da canela têm óleos aromáticos e dentre seus componentes de maior interesse é o aldeído cinâmico ou cinamaldeído, por suas inúmeras atividades biológicas (Yeh et al., 2014), dentre elas destaca-se a atividade antibacteriana (Friedman, 2017; Al-Garald et al., 2023). O óleo essencial da casca de canela apresenta propriedades bactericidas de amplo espectro contra cepas de *P. aeruginosa* (Elcocks et al., 2020), enquanto na forma de extrato etanólico demonstra atividade antimicrobiana potente contra *S. aureus* e *Escherichia coli* (Salma et al, 2019). O potencial antimicrobiano do extrato de *Cinnamomum verum* L. (canela) se deve a inibição da motilidade, presença de porinas de membrana e inibição da formação de biofilmes (Vasconcelos et al., 2018).

Psidium guajava L. (goiabeira), é um arbusto nativo americano que cresce em ambientes tropicais em todo o mundo (Gutierrez-Montiel et al., 2023). Estudos apontam que o extrato aquoso de folhas da goiabeira pode ser eficaz contra a maioria das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, vírus e protozoários (Alam et al., 2023). Substâncias derivadas da folha de goiabeira, comumente utilizadas em medicina tradicional em diversos países, mostraram resultados positivos principalmente para infecções de origem bucal. A literatura aponta que a eficácia do óleo essencial da goiabeira nas infecções orais pode ser devido à presença dos compostos significativos como limoneno e β -cariofileno, que inibem a N-miristoil transferase de *Candida albicans* e o antígeno III de *S. mutans* (Alam et al., 2023).

Rosmarinus officinalis L. ou simplesmente alecrim, é uma planta originária da região do mediterrâneo. Amplamente utilizada como uma planta aromática e na culinária, também apresenta finalidades medicinais. Dentre os fitocompostos isolados desta planta estão: o ácido cafeico, ácido carnósico, ácido clorogênico, ácido monomérico, ácido oleanólico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, alfa-pineno,

entre outros (Martínez et al., 2009). A literatura demonstra o potencial efeito anti-inflamatório do extrato de alecrim, pelo controle da síntese de IL-1 β e TNF- α em linhagens de RAW 264.7 estimulado por LPS (de Oliveira et al., 2019), sendo de grande interesse para formulações de enxaguatórios e dentifrícios orais.

A combinação de plantas pode favorecer a ação antimicrobiana quando comparada a sua forma isolada. Meccatti et al. (2023) demonstraram a ação sinérgica dos extratos de rosas brancas e cúrcuma com efeito contra biofilmes de *C. albicans*, *C. dubliniensis* e *C. tropicalis*, utilizando o método de *checkerboard*, comumente aplicado para combinação dupla de extratos vegetais. Alguns métodos, como a diagonal de Cokol-Cakmak et al. (2018) e o método numérico de Chou-Talalay (1984), demonstram a possibilidade de combinações múltiplas de fármacos, no entanto a literatura carece de informações quanto a sua aplicação para extratos vegetais.

No manejo de pacientes internados a saúde bucal é um fator relevante. Estudos sugerem que práticas efetivas de saúde bucal possuem benefício na redução de complicações respiratórias, como a PAVM (Epelbaum, Chasan, 2017). A dificuldade de higienização bucal em pacientes de UTI em conjunto com a presença de bactérias multirresistentes demonstra a necessidade de desenvolvimento de biomateriais para higienização e combate destes micro-organismos. Tendo em vista o potencial dos fitoterápicos como tratamento alternativo a esses patógenos, a combinação tripla dos extratos de alecrim, canela e goiabeira apresentam potencial promissor para o desenvolvimento de novos tratamentos contra bactérias multirresistentes.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo, conclui-se que os extratos vegetais de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), canela (*Cinnamomum verum*) e goiabeira (*Psidium guajava*) apresentam compostos bioativos que desempenham importantes atividades biológicas, com destaque para atividade bactericida, e a combinação desses extratos pode potencializar os efeitos antimicrobianos. Ainda, os extratos combinados apresentam capacidade para erradicar biofilmes de cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, bem como cepas de *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* isoladas da cavidade oral, com atuação comparável, em alguns casos, ao digluconato de clorexidina 0,12%. Assim, esses produtos vegetais podem ser considerados promissores como agentes antimicrobianos para o desenvolvimento de formulações que objetivem controle de infecções nosocomiais causadas por micro-organismos multirresistentes presentes na cavidade bucal de pacientes hospitalizados.

REFERÊNCIAS

- Abranches J, Zeng L, Bélanger M, Rodrigues PH, Simpson-Haidaris PJ, Akin D, et al. Invasion of Endothelial Cells of Human Coronary Arteries by *Streptococcus mutans* OMZ175. *Microbiol Immunol Oral*. 2009 Abr; 24(2):141-5. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2008.00487.x. PMID: 19239641; PMCID: PMC2853226
- Adesoji AT, Onuh JP, Palang IP, Liadi AM, Musa S. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from selected residential sewage in Dutsin-Ma, Katsina State, Nigeria. *J Public Health Afr.*, vol.14, no.2, p.2152, 2023. doi: 10.4081/jphia.2023.2152.
- Al-Garadi MA, Qaid M, Alqhtani A, Alhaji M, Al Abdullatif A, Al-Mufarrej SI. In Vitro Antimicrobial Efficacy Assessment of Ethanolic and Aqueous Extracts of Cinnamon (*Cinnamomum Verum*) Bark against Selected Microbes. 2023. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 25. doi: 10.1590/1806-9061-2022-1682.
- Alam A, Jawaid T, Alsanad SM, Kamal M, Balaha MF. Composition, Antibacterial Efficacy, and Anticancer Activity of Essential Oil Extracted from *Psidium guajava* (L.) Leaves. *Plants (Basel)*. 2023 Jan 5;12(2):246. doi: 10.3390/plants12020246. PMID: 36678958; PMCID: PMC9863818.
- Alrahmany D, Omar AF, Alreesi A, Harb G, Ghazi IM. *Acinetobacter baumannii* Infection-Related Mortality in Hospitalized Patients: Risk Factors and Potential Targets for Clinical and Antimicrobial Stewardship Interventions. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Aug 10;11(8):1086. doi: 10.3390/antibiotics11081086. PMID: 36009955; PMCID: PMC9405145
- 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.
- Amaral VA, Souza T, Batain J, Crescencio F, Soeiro K, de Barros V, et al. Phenolic Compounds from *Psidium guajava* (Linn.) Leaves: Effect of the Extraction-Assisted Method Upon Total Phenolics Content and Antioxidant Activity. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020. doi: 10.33263/BRIAC112.93469357.
- Bano A, Gupta A, Rai S, Sharma S, Upadhyay TK, Al-Keridis LA, et al. Bioactive Compounds, Antioxidant, and Antibacterial Activity Against MDR and Food-Borne Pathogenic Bacteria of *Psidium guajava*. L Fruit During Ripening. *Mol Biotechnol*. 2023 Jun 15. doi: 10.1007/s12033-023-00779-y. Epub ahead of print. PMID: 37316612.
- Banerjee V, Sharda N, Huse J, Singh D, Sokolov D, Czinn SJ, et al. Synergistic potential of dual andrographolide and melatonin targeting of metastatic colon cancer cells: Using the Chou-Talalay combination index method.

European Journal of Pharmacology. V 897. 2021.doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173919.

Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K, Ollerton R. Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised control trial. *Int J Nurs Stud*. 2011 Jun;48(6):681-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.11.004. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21185559.

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Jan;13(1):42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25435309.

Borrás LI, Stojanović Z, Quirantes PR, Arráez RD, Švarc GJ, Fernández GA, et al. *Rosmarinus officinalis* leaves as a natural source of bioactive compounds. *Int J Mol Sci*. 2014 Nov 10;15(11):20585-606. doi: 10.3390/ijms151120585. PMID: 25391044; PMCID: PMC4264185.

Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. *Nat. Prod. Rep*. 2019;36:869–888. doi: 10.1039/C9NP00011A.

Chapartegui-González I, Lázaro-Díez M, Bravo Z, Navas J, Icardo JM, Ramos-Vivas J. *Acinetobacter baumannii* maintains its virulence after long-time starvation. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201961. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0201961.

Chou TC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Res*. 2010 Jan 15;70(2):440-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1947. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20068163.

Chou TC, Martin N. CompuSyn for drug combinations: PC Software and User's Guide: a computer program for quantitation of synergism and antagonism in drug combinations, and the determination of IC50 and ED50 and LD50 values. Paramus (NJ): ComboSyn, 2005.

Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Advances in Enzyme Regulation*, vol.22, p.27–55, 1984.

Cokol-Cakmak M, Bakan F, Cetiner S, Cokol M. Diagonal Method to Measure Synergy Among Any Number of Drugs. *J Vis Exp*. 2018 Jun 21;(136):57713. doi: 10.3791/57713. PMID: 29985330; PMCID: PMC6101960.

D'Arcy MS. A review of biologically active flavonoids as inducers of autophagy and apoptosis in neoplastic cells and as cytoprotective agents in non-neoplastic cells. *Cell Biology International* . 2022 doi: 10.1002/cbin.11813.

Datta TB, Narayan CB, Narayan CP, Guchhait P, Dhal AK, Satadal D. East African Scholars J Med Sci Antimicrobial Effect of *Cinnamomum verum* Leaf Extract on

Fungus and MDR Bacteria. East African Scholars Journal of Medical Sciences. 2024. DOI: 10.36349/easms.2024.v07i07.001.

Daswani PG, Gholkar MS, Birdi TJ. *Psidium guajava*: A single plant for multiple health problems of rural Indian population. Pharmacogn. Rev. 2017;11:167–174. doi: 10.4103/phrev.phrev_17_17.

de Oliveira JR, Camargo SEA, de Oliveira LD. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. J Biomed Sci. 2019 Jan 9;26(1):5. doi: 10.1186/s12929-019-0499-8. PMID: 30621719; PMCID: PMC6325740.

Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat. Rev. Microbiol., vol.5, p.939–951, 2007. doi: 10.1038/NRMro1789.

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.

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.

Elcocks ER, Spencer-Phillips PTN, Adukwu EC. Rapid bactericidal effect of cinnamon bark essential oil against *Pseudomonas aeruginosa*. J Appl Microbiol. 2020 Apr;128(4):1025-1037. doi: 10.1111/jam.14538. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31793161

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

Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the intensive care unit. Clin. Chest Med., vol.38, p.493–509, 2017.

Fernandes MRV, Dias ALT, Carvalho RR, Souza CRF, Oliveira WP. Antioxidant and antimicrobial activities of *Psidium guajava* L. spray dried extracts. Industrial Crops and Products. Vol. 60. 2014. ISSN 0926-6690. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.05.049.

Fitch JA, Munro CL, Glass CA, Pellegrini JM. Oral care in the adult intensive care unit. Am J Crit Care. 1999 Sep;8(5):314-8. PMID: 10467468.

Francolino R, Martino M, Caputo L, Amato G, Chianese G, Gargiulo E, Formisano C, Romano B, Ercolano G, Ianaro A, de Martino L, Feo V. Phytochemical Constituents and Biological Activity of Wild and Cultivated *Rosmarinus officinalis* Hydroalcoholic

Extracts. Antioxidants (Basel). 2023 Aug 18;12(8):1633. doi: 10.3390/antiox12081633. PMID: 37627628; PMCID: PMC10451299.

Friedman M. Chemistry, antimicrobial mechanisms, and antibiotic activities of cinnamaldehyde against pathogenic bacteria in animal feeds and human foods. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2017;65(48):10406-23.

Genena AK, Hense H, Smânia Junior A, Souza SM de. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*): a study of the composition, antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained with supercritical carbon dioxide. Food Sci Technol. 2008Apr;28(2):463–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612008000200030>

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.

Gilbert P, Maira-Litran T, McBain AJ, Rickard AH, Whyte FW. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities. Adv Microb Physiol. 2002;46:202-56. PMID: 12073654.

Greene C, Wu J, Rickard AH, Xi C. Evaluation of the ability of *Acinetobacter baumannii* to form biofilms on six different biomedical relevant surfaces. Lett Appl Microbiol. 2016;63(4):233–9. doi: 10.1111/LAM.12627.

Gulcin I, Kaya R, Goren AC, Akincioglu H, Topal M, Bingol Z, et al. Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of cinnamon (*cinnamomum verum*) bark extracts: polyphenol contents analysis by LC-MS/MS. 2019. International Journal of Food Properties, 22(1), 1511–1526. <https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1656232>.

Güngen AC, Aydemir Y, Güngen BD, Yazar EE, Yağız O, Aras YG, et al. Effects of aspiration pneumonia on the intensive care requirements and in-hospital mortality of hospitalised patients with acute cerebrovascular disease. Arch Med Sci. 2017 Aug;13(5):1062-1068. doi: 10.5114/aoms.2016.61011. Epub 2016 Jun 30. PMID: 28883847; PMCID: PMC5575211.

Gutierrez MD, Guerrero BAL, Chávez VNA, Avelar GFJ, Ornelas GIG. *Psidium guajava* L.: From byproduct and use in traditional Mexican medicine to antimicrobial agent. Front Nutr. 2023 Jan 24;10:1108306. doi: 10.3389/fnut.2023.1108306. PMID: 36761221; PMCID: PMC9902774.

Gutierrez MD, Guerrero BAL, Ramírez CFY, Galindo GF, Ornelas GIG, Chávez VNA, et al. Guava Leaf Extract Exhibits Antimicrobial Activity in Extensively Drug-Resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*. Molecules. 2024 Dec 28;30(1):70. doi: 10.3390/molecules30010070. PMID: 39795127; PMCID: PMC11722033.

Hadib MBN, Mohammad MM. Seasonal Variations in Carnosic Acid Content of Rosemary Correlates with Anthocyanins and Soluble Sugars. Journal of Medicinal

Plants and By-products. 2018. 7. 163-171.

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.

Han YW, Wang X. Mobile Microbiome: Oral Bacteria in Extra-Oral Infections and Inflammation. *J Dent Res*. 2013 Jun; 92(6):485-91. DOI: 10.1177/0022034513487559. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625375; PMCID: PMC3654760.

Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 15;47(12):1562-70. doi: 10.1086/593193. PMID: 18991508; PMCID: PMC3582026.

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.

Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol.63, no.1, p.e01110-18, 2019.

Ito S, Misaki T, Naka S, Wato K, Nagasawa Y, Nomura R, et al. Specific strains of *Streptococcus mutans*, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20130. doi: 10.1038/s41598-019-56679-2. PMID: 31882880; PMCID: PMC6934739.

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.

Jubair N, Rajagopal M, Chinnappan S, Abdullah NB, Fatima A. Review on the Antibacterial Mechanism of Plant-Derived Compounds Against Multidrug-Resistant (MDR) Bacteria, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 3663315, 30 pages, 2021. doi: 10.1155/2021/3663315.

Karakonstantis S, Gikas A, Astrinaki E, Kritsotakis EI. Excess mortality due to pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in hospitalized patients. *J Hosp Infect*. 2020 Nov;106(3):447-453. doi: 10.1016/j.jhin.2020.09.009. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32927013.

Khan MA, Celik I, Khan HM, Shahid M, Shahzad A, Kumar S, et al. Antibiofilm and anti-quorum sensing activity of *Psidium guajava* L. leaf extract: In vitro and in silico approach. PLoS One. 2023 Dec 19;18(12):e0295524. doi: 10.1371/journal.pone.0295524. PMID: 38113217; PMCID: PMC10729950.

Khan MF, Tang H, Lyles JT, Pineau R, Mashwani ZU, Quave CL. Antibacterial properties of medicinal plants from Pakistan against multidrug-resistant ESKAPE pathogens, Frontiers in Pharmacology. (2018) 9, 815–817, <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00815>, 2-s2.0-85054932700.

Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. J Hosp Infect., vol.73, no.4, p.338-44, 2009.

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.

Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnson R, Prestiano RA, Klein BI. A conexão sistêmica com a saúde bucal: biofilmes. Medicina (Baltimore). 18 de novembro de 2022; 101(46):e30517. DOI: 10.1097/MD.00000000000030517. PMID: 36401454; PMCID: PMC9678577.

Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. Mechanisms of antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*. Pathogens., vol.10, no.3, p.373, 2021. doi: 10.3390/pathogens10030373.

Lewis RE, Diekema DJ, Messer SA, Pfaller MA, Klepser ME. Comparison of Etest, chequerboard dilution and time-kill studies for the detection of synergy or antagonism between antifungal agents tested against *Candida* species. J Antimicrob Chemother. 2002 Feb;49(2):345-51. doi: 10.1093/jac/49.2.345. PMID: 11815578.

Lewis K. Persister Cells, Dormancy and Infectious Disease. Nat. Rev. Microbiol., vol.5, p.48–56, 2007.

Lin LT, Wu SJ, Lin CC. The Anticancer Properties and Apoptosis-inducing Mechanisms of Cinnamaldehyde and the Herbal Prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang in Human Hepatoma Cells. 2013. Journal of traditional and complementary medicine, 3(4), 227-233. doi: 10.4103/2225-4110.119732. PMID: 24716182; PMCID:PMC3924998

Loos BG. Systemic effects of periodontitis. Int J Dent Hyg. 2006;4(suppl 1):34–8. discussion 50-52

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.

Maman ML, Moussa I, Ikhiri K, Yu L. Toxicity studies of *Acacia nilotica* (L.): a review of the published scientific literature Implication for health policy/practice/research/medical education, Journal of HerbMed Pharmacology. (2019) 8, no. 3, doi: 10.15171/jhp.2019.26.

Manilal A, Sabu KR, Woldemariam M, Aklilu A, Biresaw G, Yohanes T, et al. Antibacterial Activity of *Rosmarinus officinalis* against Multidrug-Resistant Clinical Isolates and Meat-Borne Pathogens. Evid Based Complement Alternat Med. 2021 Apr 29;2021:6677420. doi: 10.1155/2021/6677420. PMID: 34007297; PMCID: PMC8102098.

Mantzourani C, Tarantilis PA, Kokotou MG. Carnosic Acid and Carnosol: Analytical Methods for Their Determination in Plants, Foods and Biological Samples. Separations. 2023; 10(9):481. <https://doi.org/10.3390/separations10090481>

Martínez AL, González-Trujano ME, Pellicer F, López-Muñoz FJ, Navarrete A. Antinociceptive effect and GC/MS analysis of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from its aerial parts. Planta Med. 2009 Apr;75(5):508-11. doi: 10.1055/s-0029-1185319. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19184968

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.

Mea HJ, Yong PVC, Wong EH. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. Microbiol Res. 2021;247. doi: 10.1016/J.MICRES.2021.126722

Meccatti VM, Santos LF, de Carvalho LS, Souza CB, Carvalho CAT, Marcucci MC, et al. Antifungal Action of Herbal Plants' Glycolic Extracts against *Candida* Species. Molecules. 2023 Mar 22;28(6):2857. doi: 10.3390/molecules28062857. PMID: 36985829; PMCID: PMC10054556.

Meccatti VM, Martins KMC, Ramos LP, Pereira TC, de Menezes RT, Marcucci MC, et al. Synergistic Antibiofilm Action of *Cinnamomum verum* and Brazilian Green Propolis Hydroethanolic Extracts against Multidrug-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* and Their Biocompatibility on Human Keratinocytes. Molecules. 2023 Oct 1;28(19):6904. doi: 10.3390/molecules28196904.

Mulcahy LR, Isabella VM, Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. Microb Ecol. 2014 Jul;68(1):1-12.

Mutlu M, Bingol Z, Uc EM, Köksal E, Goren AC, Alwasel SH, et al. Comprehensive metabolite profiling of Cinnamon 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.

Naseer S, Hussain S, Naeem N, Pervaiz M, Rahman M. The phytochemistry and medicinal value of *Psidium guajava* (guava). *Clin Phytosci* 4, 32 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0093-8>.

Neto NJG, Luz IS, Honório VG, da Conceição ML, de Souza EL. *Pseudomonas aeruginosa* cells adapted to *Rosmarinus officinalis* L. essential oil and 1,8-cineole acquire no direct and cross protection in a meat-based broth. *Food Research International*. V49, I1, Pages 143-146. 2012. doi: 10.1016/j.foodres.2012.07.049.

Nomura R, Otsugu M, Naka S, Teramoto N, Kojima A, Muranaka Y, et al. Contribution of the interaction of *Streptococcus mutans* serotype k strains with fibrinogen to the pathogenicity of infective endocarditis. *Infect Immun*. 2014 Dec;82(12):5223-34. doi: 10.1128/IAI.02164-14. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25287921; PMCID: PMC4249299.

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.

Oluwatuyi M, Kaatz GW, Gibbons S. Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytochemistry*. 2004 Dec;65(24):3249-54. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.10.009. PMID: 15561190

Pagare S, Bhatia M, Tripathi N, Pagare S, and Bansal YK. Secondary metabolites of plants and their role: overview, *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. 2015. 9, no. 3, 293–304.

Pakharukova N, Tuittila M, Paavilainen S, Malmi H, Parilova O, Teneberg S, et al. Structural basis for *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 May 22;115(21):5558-5563. doi: 10.1073/pnas.1800961115. Epub 2018 May 7. PMID: 29735695; PMCID: PMC6003481.

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.

Pereira GA, Chaves DSA, Silva TME, Motta REA, Silva ABRD, Patricio TCDC, et al. Antimicrobial Activity of *Psidium guajava* Aqueous Extract against Sensitive and Resistant Bacterial Strains. *Microorganisms*. 2023 Jul 10;11(7):1784. doi: 10.3390/microorganisms11071784. PMID: 37512956; PMCID: PMC10383264.

Pizzale L, Bortolomeazzi R, Vichi S, Überegger E, Conte LS. Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. indurcedens*) extracts related to their phenolic compound content: Antioxidant activity

of sage and oregano extracts. J. Sci. Food Agric. 2002, 82, 1645–1651.

Pustijanac E, Hrenović J, Vranić-Ladavac M, Močenić M, Karčić N, Lazarić, et al. Dissemination of a Clinical Isolate of *Acinetobacter baumannii* in the Hospital Environment During the COVID-19 Pandemic. 3 de março de 2023; 12(3):410. DOI: 10.3390/patógenos12030410. PMID: 36986332; PMCID: PMC10057452.

Rahmawati MN, Susilowati SFPE. The influence of harvest time and drying time on total flavonoid contents of *Psidium guajava* folium. Indonesian Journal of Global Health Research. 2024. Vol 6, N 3. ISSN 2714-9749.

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.

Recio R, Mancheño M, Viedma E, Villa J, Orellana MÁ, Lora-Tamayo J, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and Impact of Antimicrobial Resistance and Bacterial Virulence. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Jan 27;64(2):e01759-19. doi: 10.1128/AAC.01759-19. PMID: 31767719; PMCID: PMC6985728

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.

Samy RP, Pushparaj PN, Gopalakrishnakone P. A compilation of bioactive compounds from ayurveda, Bioinformation. 2008, no. 3, 100–110, doi: 10.6026/97320630003100.

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

Seputiene V, Povilonis J, Suziedeliene E. Novel variants of AbaR resistance islands with a common backbone in *Acinetobacter baumannii* isolates of European clone II. Antimicrob. Agents Chemother. 2012;56:1969–1973. doi: 10.1128/AAC.05678-11

Sharma G, Rao S, Bansal A, Dang S, Gupta S, Gabrani R. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: potential therapeutic targets. Biologicals. 2014;42(1):1–7. doi: 10.1016/J.BIOLOGICALS.2013.11.001

Schippmann U, Leaman D, Cunningham AB. Cultivation and wildcollection of medicinal and aromatic plantsunder sustainability aspects. In: Bogers RJ,CrakerLE, Lange D (eds). Medicinal and Aromatic Plants.Springer, 2006.

Shubhangi AP, Pratibha SS, Rohan SP, Niranjana DC. Quantitative Estimation of Total Phenolic, Total Flavonoid content and Assessment of In-Vitro Antioxidant Capacity of *Psidium guajava* L. Leaves Extracts. Research Journal of Pharmacy and Technology 2023; 16(3):1028-2. doi: 10.52711/0974-360X.2023.00172.

Simão A, Marques T, Marcussi S, Corrêa A. Aqueous extract of *psidium guajava* leaves: phenolic compounds and inhibitory potential on digestive enzymes. Anais Da Academia Brasileira De Ciências 2017;89(3 suppl):2155-2165. doi: 10.1590/0001-3765201720160067.

Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. 2004 Mar 26;53(RR-3):1-36. PMID: 15048056.

Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. 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.

Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. Caries Res. 2008;42(6):409-18. doi: 10.1159/000159604. Epub 2008 Oct 3. PMID: 18832827.

Tan X, Chen R, Zhu S, Wang H, Yan D, Zhang X, et al. *Candida albicans* Airway Colonization Facilitates Subsequent *Acinetobacter baumannii* Pneumonia in a Rat Model. Antimicrob Agents Chemother. 2016 May 23;60(6):3348-54. doi: 10.1128/AAC.02180-15. PMID: 27001817; PMCID: PMC4879401.

Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* -an emerging challenge. Emerg Microbes Infect. 2022;11(1):811-4. doi: 10.1080/22221751.2022.2048972.

Tulio KSC, Stramandinoli-Zanicotti RT, Dirschnabel AJ, Schussel JL, Wasilewski JHS, Krelling A, et al. Alterações no perfil da microbiota bucal durante permanência na UTI: colonização por patógenos respiratórios potenciais. 2018. Arch Health Invest .Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/3009> v. 7 n. 9

Tuominen H, Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. Pathobiology. 2021;88(2):116-126. doi: 10.1159/000510979. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33176328.

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.

Venegas G, Gómez-Mora JA, Meraz-Rodríguez MA, Flores-Sánchez MA, Ortiz-Miranda LF. Effect of flavonoids on anti-microbial activity of microorganisms present in dental plaque. *Heliyon*. 2019;13:e03013. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03013

Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, Chifiriuc MC. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2020;8:935. doi: 10.3390/microorganisms8060935

Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jan;41(1):1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31767041; PMCID: PMC8276252.

Witherden EA, Shoaie S, Hall RA, Moyes DL. The human mucosal mycobiome and fungal community interactions. *JoF* 3, 56. 2017. doi: 10.3390/jof3040056.

Yeddes W, Majdi H, Gadhoumi H, Grati T, Mohamed, S, Aidi WW, et al. Optimizing Ethanol Extraction of Rosemary Leaves and Their Biological Evaluations. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*. 7. 85-94. 2022. doi: 10.14218/JERP.2022.00002.

Yeh TF, Lin CY, Chang ST. A potential low-coumarin cinnamon substitute: *Cinnamomum osmophloeum* leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2014;62(7):1706-12.

Yin XZ, Zhao DM, Liu L, Wang PJ, Zhang GX. Effect of cinnamaldehyde on PI3K expression in mouse U14 cervical cancer tissues. *Chin. Pat. Med.*, 39 (01) (2017), pp. 188-191, doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.01.039.

Zhang N, Fu JN, Chou TC. Synergistic combination of microtubule targeting anticancer fludelone with cytoprotective panaxytriol derived from panax ginseng against MX-1 cells in vitro: experimental design and data analysis using the combination index method. *Am J Cancer Res*. 2015 Dec 15;6(1):97-104. PMID: 27073727; PMCID: PMC4759401.