



Pontifícia universidade católica de Goiás

Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas

Curso de Biomedicina

ANÁLISE DA ATUAÇÃO DO ÓLEO DE CANNABIS (*FULL SPECTRUM*) NA SENSIBILIDADE BACTÉRIANA

Hernany Evangelista de Magalhaes Carneiro

GOIÂNIA -GO

2024

HERNANY EVANGELISTA DE MAGALHAES CARNEIRO

ANÁLISE DA ATUAÇÃO DO ÓLEO DE CANNABIS (*FULL SPECTRUM*) NA SENSIBILIDADE BACTÉRIANA

Trabalho realizado para composição de nota referente a matéria TCC do curso de ciências biológicas modalidade médica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob orientação da professora Dra. Graziela Torres Blanch.

GOIANIA, GO

2024

1.RESUMO

A resistência bacteriana é um grande problema de saúde pública e cada vez mais bactérias apresentam resistência aos antimicrobianos, desta forma pesquisar novos antimicrobianos vem ganhando cada vez mais destaque. A cannabis é uma planta de interesse quanto se trata de pesquisa de novos antimicrobianos devido a seus canabinoides terem anel fenólico em sua estrutura química com o mesmo podendo promover ação antimicrobiana. Nosso estudo testou cepas de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella Pneumoniae* *Carbapenemase*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* usando óleo de cannabis full spectrum THC + CBD 3% 900mg pela técnica de Kirby-Bauer, realizando difusão adaptada. Nossos resultados foram promissores se tratando da cepa de *Pseudomonas aeruginosa* demonstrando um halo de sensibilização de 20mm enquanto as demais cepas não apresentaram sensibilização. Diversos fatores podem estar relacionados a sensibilização da cepa de *Pseudomonas aeruginosa* entre eles a estrutura química do CBD e CBG que possuem um anel fenólico que se liga aos lipopolissacarídeos aumentando a permeabilidade da membrana da bactéria. Nosso estudo também pode servir de base para diversas pesquisas em que se investigue as interações sinérgicas e antagônicas dos canabinoides com antibióticos convencionais.

Palavras chaves: CBD, THC, ação antibacteriana.

2.ABSTRACT

Bacterial resistance represents a significant public health challenge, with an increasing number of bacteria exhibiting resistance to antimicrobials. Consequently, the search for novel antimicrobials has become progressively important. Cannabis is a plant of particular interest in this research area, as its cannabinoids contain a phenolic ring in their chemical structure, which may facilitate antimicrobial activity. In our study, we tested strains of *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenemase, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* using full-spectrum cannabis oil containing 3% THC + CBD (900 mg) by means of the Kirby-Bauer technique with adapted diffusion. Our results indicated promising outcomes specifically for the *Pseudomonas aeruginosa* strain, which exhibited a 20 mm zone of inhibition, while the other strains did not demonstrate any sensitization. The observed sensitization of *Pseudomonas aeruginosa* could be attributed to several factors, such as the chemical structures of CBD and CBG. Both cannabinoids possess phenolic rings that potentially bind to lipopolysaccharides, thereby enhancing the permeability of the bacterial membrane. Furthermore, our study may provide a foundation for future investigations into the synergistic and antagonistic interactions between cannabinoids and conventional antibiotics.

Keywords: Cannabis. bacterial sensitivity. Bacterium

SUMARIO

1.INTRODUÇÃO	_____
2.OBJETIVOS	_____
3.METODOLOGIA	_____
4.RESULTADOS	_____
5.DISSCUSSÃO	_____
6.CONCLUSÃO	_____
7.REFERÊNCIAS	_____



1.INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana é um fenômeno em que as bactérias desenvolvem a capacidade de resistir aos efeitos dos antibióticos. Isso acontece porque as bactérias evoluem e se desenvolvem para evitar que essas drogas atuem em sua célula, o que pode levar a uma infecção mais grave e difícil de tratar. Desta forma tal resistência pode ser adquirida por meio de várias vias, incluindo a mutação genética e modificações químicas. Alguns fatores que também podem contribuir incluem o uso excessivo e inadequado de antibióticos, a falta de higiene pessoal e ambiental, e a falta de investimento em pesquisas para desenvolver novos antibióticos. (Van Duijkeren E, et al.2018)

Nesse contexto, os testes de sensibilidade bacteriana são indicados quando há suspeita de que o agente infeccioso seja resistente aos antibióticos normalmente utilizados, entre os mecanismos de resistência bacteriana incluem a síntese de enzimas que inativa algumas drogas, com o antibiograma através do método de Kirby e Bauer conseguindo identificar, a quais drogas determinadas bactérias oferecem algum tipo de resistência e quais drogas as mesmas são mais sensíveis (Bauer, 1966). sendo assim indicando uma abordagem mais fidedigna e específica evitando o uso de antibióticos que não fariam efeito e apenas vindo a intoxicar mais o paciente (Fleming, 2009). O primeiro antibiótico a ser descoberto foi a penicilina, em 1928, pelo cientista britânico Alexander Fleming, durante a primeira guerra mundial quando testemunhou em primeira mão os efeitos devastadores de doenças infecciosas em soldados. Ele notou que uma das suas culturas de bactérias havia sido contaminada com uma espécie de fungo, e que as bactérias próximas ao fungo estavam morrendo. Após identificar a substância responsável pela ação antibacteriana, Fleming iniciou os primeiros estudos sobre o uso da penicilina como um tratamento para antibióticos bacterianos. A descoberta da penicilina foi um marco na história da medicina, e desde então muitos outros antibióticos foram introduzidos e aprimorados para tratar diversas doenças infecciosas. (Fleming, 2009.)

Se tratando de bactérias resistentes a antibióticos a *Pseudomonas aeruginosa* ganha destaque, sendo uma bactéria Gram-negativa onipresente que pode ser encontrada em diversos sítios de pesquisa, essa bactéria



apresenta uma grande versatilidade metabólica e ambiental, capaz de sobreviver a diversas condições onde a maioria das bactérias não conseguem. Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* estão diretamente relacionadas a alta taxa de mortalidade sendo uma bactéria de alta relevância clínica principalmente em pacientes imunocomprometidos, ela possui alta resistência aos antibióticos convencionais, essa resistência está relacionada a sua baixa permeabilidade celular e a presença de várias bombas de efluxo, além de conseguir genes de resistência por transferência horizontal. (Krell, T. 2023.)

A cannabis (CB) é uma planta que tem sido usada há milhares de anos por várias culturas em todo o mundo, tanto por suas propriedades recreativas como medicinais. Seu uso medicinal é particularmente antigo, remontando a cerca de 5.000 anos atrás na China, onde era usado para tratar várias condições de saúde (Pisanti, 2019). No entanto no século 20, seu uso medicinal foi amplamente reprimido, e a planta passou a ser vista como uma droga ilegal e perigosa. Mas nas últimas décadas, tem havido um interesse crescente no potencial terapêutico da cannabis, levando a uma reconsideração do seu uso médico em muitos países. (Ribeiro, 2014.) Com isso, a indústria farmacêutica tem investido em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos à base de cannabis, bem como em tecnologias para a produção em larga escala desses compostos. Além disso, várias empresas farmacêuticas estão buscando obter a aprovação de agências regulatórias para a distribuição desses medicamentos (Welling, M. T. et al, 2019).

O Canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (THC) são os principais e mais estudados fitocanabinoides advindos da *Cannabis ssp.* (CB) sendo o CBD o fitocanabinoide não psicoativo e o THC o canabinoide psicoativo. Essas moléculas, THC e CBD, são duas entre os mais de cem canabinoides que podem ser extraídos da planta CB muitos dos quais sendo biologicamente ativos a exemplo do Canabigerol que no estudo de (Farha, 2020) observou-se uma expressiva ação bactericida sendo capaz até de inibir a cepa de formar biofilme (Farha, 2020).

Já o CBD foi isolado pela primeira vez em 1940 (Adams, 1940.) e totalmente elucidado em 1963 (Mechoulam, 1963) e apresentou uma poli farmacologia bem expressiva e acabou sendo testado no tratamento de diversas

doenças, entre as utilidades citadas consta a atividade antimicrobiana, sendo descrita pela primeira vez em 1976 (Van Klingeren, B. 1976) relatando uma mínima inibição de *Staphylococcus* e *estreptococos* (Blaskovich, et al.2021).

É importante notar que a pesquisa sobre o uso da cannabis como agente antimicrobiano ainda está em seus iniciais e há muito a ser estudada antes que se possa determinar com certeza a eficácia e a segurança desses compostos para esse fim. Porém existem estudos que sugerem que compostos encontrados na cannabis, como os canabinoides e os terpenos, podem ter efeitos antimicrobianos contra certas cepas de bactérias, fungos e vírus. Como por exemplo o estudo publicado em 2008 na revista *Journal of Natural Products* descobriu que o canabidiol (CBD), demonstra atividade antimicrobiana contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), uma bactéria que pode causar infecções graves e mortais. (Gelatti, p. 501-506, 2009.)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que a resistência antimicrobiana resultou em cerca de 700.000 mortes em todo o mundo, e no Brasil, esse número chega a cerca de 20.000 vítimas. (OMS) Esse cenário evidencia uma problemática cada vez mais preocupante para o desenvolvimento de planos nacionais e internacionais de saúde, uma vez que um dos principais fatores associados a essa situação é o uso descontrolado de antimicrobianos, o que inclui a prática da automedicação. a automedicação pode levar à resistência antibacteriana, pois quando as pessoas se automedicam, não usam a dose correta do medicamento, nem seguem as instruções de uso adequadas. Isso pode levar a uma exposição insuficiente aos antibióticos, o que permite que as bactérias sobrevivam e se adaptem ao medicamento. (Owusu-ofori 2021)

Portanto, diante deste cenário nota-se o quanto a indústria farmacêutica tem se expandido em todo o mundo com o potencial uso médico da cannabis. Nos últimos anos, houve um interesse crescente no uso de compostos derivados da cannabis para o tratamento de diversas condições médicas, como dor crônica, epilepsia, esclerose múltipla, ansiedade e distúrbios do sono, entre outros. Deste modo torna se interessantes experimentos onde se possa comprovar ou refutar a ação antimicrobiana do óleo da cannabis (Welling, M. T. et al, 2019).

2. OBJETIVOS

Investigar ação do óleo de cannabis relacionando o halo de sensibilidade no antibiograma de bactérias gram positivas e gram negativas

Avaliar a sensibilidade das bactérias *Proteus mirabilis*, *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* ao possível efeito antimicrobiano do óleo de cannabis *full spectrum*

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aquisição do óleo de cannabis *full spectrum*

Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de cannabis *full spectrum*.

3.2 O óleo foi adquirido através de uma associação sem fins lucrativos que cultiva e fornece o óleo para pacientes com diferentes necessidades. Sendo este um óleo de cannabis *full spectrum* a THC + CBD 3% - 900mg

3.3 Preparo do inóculo

Foram semeados cinco isolados clínicos sendo quatro cepas bacterianas *Gram* negativas de origem urinária na superfície do ágar MacConkey (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*) e uma cepa *Gram* positiva oriunda de secreção de orofaringe na superfície do ágar Manitol-sal (*Staphylococcus aureus*), totalizando cinco isolados clínicos. Após, procedeu-se a incubação à temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por um período de 24 horas.

Após o crescimento, as colônias bacterianas foram transferidas para um tubo de ensaio contendo 56 mL de NaCl a 0,85% estéril até obter turvação equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland, que corresponde aproximadamente a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Posteriormente, semeou-se a suspensão bacteriana em placas de petri contendo ágar Mueller-Hinton, com auxílio de *swabs*.

3.4 Teste de suscetibilidade bacteriana frente ao óleo de cannabis *full spectrum* pelo método de difusão adaptado

3.5 a avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de cannabis full spectrum foi realizada pela técnica da difusão em ágar. Após semeadura da suspensão bacteriana, procedeu-se a abertura de 1 orifícios no meio de cultura, com auxílio de um tubo de ensaio estéril de 10 mL, formando um poço, sendo esses preenchidos com 100µl do óleo previamente diluído em NaCL a 0,85% com auxílio de pipetas semiautomáticas. Todos os experimentos foram realizados em duplicata no interior de cabine de segurança biológica classe II, obedecendo-se os critérios de biossegurança.

As placas com os experimentos foram incubadas em estufa bacteriológica à temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por um período de 24 horas. Após, procedeu-se a leitura dos diâmetros dos halos de inibição.

4. RESULTADOS

Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de cannabis *full spectrum*

Se tratando das cepas gram negativa de *Pseudomonas aeruginosa* o óleo de cannabis full spectrum apresentou atividade antimicrobiana com o volume de óleo de 100 µl, expressa em um halo de 20mm de sensibilização

A cerca das cepas de *Escherichia coli* o óleo de cannabis full spectrum não apresentou atividade antimicrobiana com o volume de óleo de 100µl.

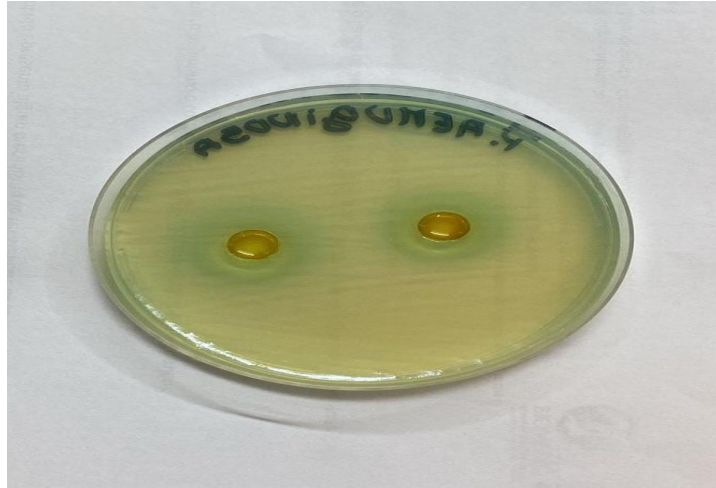
Quanto as cepas de *Klebsiella pneumoniae* o óleo de cannabis full spectrum não apresentou atividade antimicrobiana com o volume de óleo de 100µl.

No que se refere as cepas de *Proteus mirabilis* o óleo de cannabis full spectrum não apresentou atividade antimicrobiana com o volume de óleo de 100µl.

A respeito das cepas gram-positivas de *Staphylococcus aureus* o óleo de cannabis full spectrum não apresentou atividade antimicrobiana com o volume de óleo de 100µl.

Tabela 1. Medidas do diâmetro dos halos de inibição do crescimento bacteriano encontrados na avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de cannabis full spectrum por meio do método de difusão adaptada.

Bactérias	100 µl
<i>Staphylococcus aureus</i>	—
<i>Escherichia coli</i>	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—
<i>Proteus mirabilis</i>	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 mm



5. DISCUSSÃO

Ao se avaliar a cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, notou-se que houve sensibilização, apresentando um halo de 20 mm, esse resultado se mostra inédito pela metodologia empregada, onde realizamos o antibiograma em meio sólido (Mueller-Hinton) pela técnica de Kirby-Bauer, diferente do estudo de (Ribeiro, A. et al, 2024), (VU, Thuy Thu et al. 2016) e de (Van Klinger, B. 1976) que utilizam meios líquidos em seus experimentos e ambos demonstraram de leve a significativa ação antimicrobiana. o de (Ribeiro A. et al 2024) apesar de testar a atividade antimicrobiana do óleo de *cannabis* na *pseudomonas aeruginosa*. testou em meio líquido (caldo BHI) e não obteve ação antimicrobiana significativa no seu experimento.

O CBD e o CBC são os canabinoides mais promissores nesse sentido, devido possuir em sua estrutura difenol, caracterizado por 2 hidroxilas (-OH) ligadas ao anel benzênico, o que a confere um maior potencial corrosivo potencializando ainda mais o ataque na membrana bacteriana (Ribeiro A. et al 2024).

Nosso estudo diverge em parte do estudo de (ABICHABKI, N. et al 2022) onde ele avaliou a ação antimicrobiana do CBD ultrapuro em diversas cepas bacterianas entre elas cepas de *pseudomonas aeruginosa* e não apresentou sensibilização, o que dá mais força à hipótese de que os componentes adjacentes no óleo full spectrum causam sinergismo e fortalecem sua ação.

As características químicas dos canabinoides podem estar por trás do efeito antimicrobiano devido ao anel fenólico que se encontra em sua estrutura, o grupo hidroxila (-OH) do fenol presente nos canabinoides é capaz de formar pontes de hidrogênio nos componentes da parede celular da *Pseudomonas aeruginosa*. como nos lipopolissacarídeos (LPS), e também por sua natureza lipofílica presente no anel benzênico que permite que penetre as camadas lipídicas da membrana afetando diretamente a permeabilidade dessa forma desestabilizando a parede celular facilitando a ação dos antibióticos conhecidos (RIBEIRO, A. et al, 2024) e até mesmo a ação do próprio canabinoide que possivelmente penetrou na bactéria.

Quanto as cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Não notou se halo de sensibilização esse resultado diverge em parte dos resultados de (Van Klingerem, B. 1976) onde no seu estudo cita que ocorre uma leve sensibilização das cepas de *staphylococcus aureus*. Uma hipótese a se levantar é o meio de cultura que utilizamos sendo meio sólido, estudos como de (VU, Thuy Thu et al. 2016) e de (Van Klingerem, B. 1976) utilizaram meios líquidos em seus experimentos e ambos demonstraram ação antimicrobiana de um extrato obtido da *cannabis* quando se trata da cepa de *staphylococcus aureus*.

O meio em que o óleo foi submetido pode ser um fator relevante tendo em vista que o óleo pode sofrer reações químicas e assim mudar suas estruturas para uma forma menos ativa. Essa linha de raciocínio é interessante de analisar pois se num futuro próximo conseguirmos isolar apenas o canabinoide ou micro canabinoide que levou a sensibilização nos estudos anteriores e assim desenvolvesse antimicrobianos baseados em micro canabinoides ou até mesmo futuros estudos *in vivo* testar a ação tópica do óleo ou extrato em uma ferida infeccionada para avaliar a ação, ou se seria mais viável ingerir por via oral num hipotético paciente para assim analisar se há estímulo do organismo para combater os possíveis patógenos testados

E por fim outro ponto a se considerar é o balanço entre as proporções de cada canabinoide e a eficácia de cada canabinoide em cada bactéria a exemplo do estudo de (ABICHABKI, N. et al 2022) em que obteve sensibilização da cepa de *Staphylococcus aureus* com CBD ultra puro quando o ensaio foi realizado usando caldo MH-F (5% de sangue de cavalo lisado + 0,1% de β -nicotinamida adenina dinucleotídeo [β -NAD] 20 mg/mL) enquanto ao utilizar caldo Mueller Hinton II ajustado por cátion obteve uma sensibilização muito menor a ponto que no nosso experimento utilizamos o Mueller Hinton na sua forma sólida em ágar e não obtivemos sensibilização da cepa de *Staphylococcus aureus*, entretanto sensibilizamos *Pseudomonas aeruginosa* o que não ocorreu no estudo de (ABICHABKI, N. et al 2022) talvez também demonstre que o CBD ultra puro associado ao meio seja eficaz contra *Staphylococcus aureus*, e ineficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* e o óleo full spectrum associado ao meio seja eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa* e ineficaz contra *Staphylococcus aureus*.

6. CONCLUSÃO

Nosso estudo analisou a atividade antimicrobiana do óleo de cannabis *full spectrum* contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus* e constatou que possivelmente a presença do anel **fenólico** na estrutura química dos canabinoides componentes do óleo podem ter atuado de forma a aumentar a permeabilidade de membrana ao se ligar nos lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede celular da *Pseudomonas aeruginosa*, apesar das demais cepas gram negativas não apresentar sensibilidade a cepa de *Pseudomonas* ser sensível abre margem para várias linhas de estudos, principalmente por ser uma cepa multirresistente apresentando resistências a diversos fármacos. associar o óleo com outras drogas, isolar canabinoides e analisá-los isoladamente são algumas das diversas indicações de estudo sugeridas a partir do resultado do nosso experimento. (RIBEIRO, A. et al, 2024)

Ademais, o estudo de novos micros canabinoides poderia ter um enorme potencial para a investigação de novos antibióticos devido à emergência global de resistência antimicrobiana. A resistência antimicrobiana é um dos principais problemas de saúde pública do mundo onde, somente de acordo com a OMS, resulta em 700.000 mortes a cada ano. Assim sendo, soluções naturais inovadoras como alternativas ativas através de compostos da *cannabis* precisam ser investigadas. Todavia, para progredir com qualquer uma dessas possibilidades é importante estudá-la com mais rigor e experimentação para garantir a segurança, eficácia e sustentabilidade a longo prazo desses métodos.

O estudo atual indica que a utilização do óleo de cannabis full spectrum demonstrou eficácia consistente contra as cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, esse é apenas um passo de muitos para explorar como poderemos utilizar o potencial total do óleo de cannabis, especialmente quando as drogas tradicionais cada vez menos eficazes são finalmente substituídas.



7. REFERÊNCIAS

1. VAN DUIJKEREN, E. et al. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. **Microbiology spectrum**, v. 6, n. 1, 2018.
2. Nossa capa: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 45, n. 5, p. I–I, 2009.
3. ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 1, p. 196–200, 1940.
4. MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I. **Tetrahedron**, v. 19, n. 12, p. 2073–2078, 1963.
5. BLASKOVICH, M. A. T. et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. **Communications biology**, v. 4, n. 1, p. 7, 2021.
6. RIBEIRO; **A cannabis e suas aplicações terapêuticas**; dissertação de mestrado, faculdade de ciências da saúde, universidade Fernando pessoa. Porto, p. 51. 2014.
7. GELATTI, L. C. et al. Staphylococcus aureus resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 84, n. 5, p. 501–506, 2009.
8. OWUSU-OFORI, A. K. et al. Self-medication and antimicrobial resistance: A survey of students studying healthcare programmes at a tertiary institution in Ghana. **Frontiers in public health**, v. 9, 2021.
9. SUMAN, S. et al. Antibacterial, antioxidant, and haemolytic potential of silver nanoparticles biosynthesized using roots extract of Cannabis sativa plant. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 50, n. 1, p. 343–351, 2022.
10. VAN KLINGEREN, B.; TEN HAM, M. Antibacterial activity of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 42, n. 1–2, p. 9–12, 1976.

11. VU, Thuy Thu et al. In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants traditionally used in Vietnam against human pathogenic bacteria. **BMC complementary and alternative medicine** v. 16 n.1 p. 32-27, 2016.
12. PISANTI, BIFULCO, M. medical *Cannabis*: A plurimilennial history of na Evergreen. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 2019.
13. WELLING, M. T. et al. Developing robust standarsised analytical procedures for cannabinoid quantification; Laying the foundations for anemerging Cannabis-bases Pharmaceutical industry. **Medical cannabis and cannabinoids**, v. 2, n. 1, p. 1-13, 2019.
14. FARHA, M. A et al. Uncovering the Hidden Antibiotic potential of cannabis. **ACS Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 338-346, 2020.
15. ABICHABKI, N. et al. Potential cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B (PB) against PB-resistant gram-negative bacilli. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 1–15, 2022.
16. KRELL, T.; MATILLA, M. A. *Pseudomonas aeruginosa*. **Trends in microbiology**, v. 32, n. 2, p. 216–218, 2023.
17. BAUER, A. W. et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American journal of clinical pathology**, v. 45, n. 4, p. 493–496, 1966.