

UNILEÃO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA CLARA ALCANTARA DE FREITAS

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA  
DA AÇÃO DE ANTIBIÓTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Punica granatum*  
LINN FRENTE CEPA DE *Streptococcus pyogenes***

Juazeiro do Norte – CE

2025

MARIA CLARA ALCANTARA DE FREITAS

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA  
DA AÇÃO DE ANTIBIÓTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Punica granatum*  
LINN FRENTE CEPA DE *Streptococcus pyogenes***

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo Científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

**Orientadora:** Dra. Priscilla Ramos Freitas Alexandre

**Co-orientadora:** Ma. Maria Hellena Garcia Novais

Juazeiro do Norte – CE

2025

MARIA CLARA ALCANTARA DE FREITAS

**COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA  
DA AÇÃO DE ANTIBIÓTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Punica granatum*  
LINN FRENTE CEPA DE *Streptococcus pyogenes***

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo Científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

**Orientadora:** Dra. Priscilla Ramos Freitas Alexandre

**Co-orientadora:** Ma. Maria Hellena Garcia Novais

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof(a):** Dra. Priscilla Ramos Freitas Alexandre  
**Orientadora**

---

**Prof(a):** Dra. Ana Carolina Ferreira Araujo  
**Examinadora 1**

---

**Prof(a):** Ma. Tassia Thais Al Yafawi  
**Examinadora**

# COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO DE ANTIBIÓTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Punica granatum* LINN FRENTE CEPA DE *Streptococcus pyogenes*

Maria Clara Alcantara de Freitas<sup>1</sup>; Maria Hellena Garcia Novais<sup>2</sup>; Priscilla Ramos Freitas Alexandre<sup>3</sup>

## RESUMO

Avaliar a composição fitoquímica e a atividade antibacteriana e modificadora da ação de antibiótico do extrato etanólico das cascas secas de *Punica granatum* (Romã) frente à cepa resistente de *Streptococcus pyogenes*. Foram coletados os frutos da espécie na zona rural do município de Araripe-CE para a posterior realização do extrato etanólico no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA). Os testes fitoquímicos foram realizados na URCA por meio de adição de NaOH e HCl para avaliar de forma qualitativa os compostos secundários presentes no extrato. Seus efeitos antibacterianos, como a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a atividade potencializadora da ação de antibiótico eritromicina e azitromicina foram determinados pela metodologia de contato direto com microdiluição em caldo na placa de 96 poços, realizados na URCA e no Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO), juntamente com o perfil de resistência da cepa bacteriana testada. A CIM encontrada no extrato isolado contra a cepa de *S. pyogenes* foi de 512 µg/mL. Por outro lado, quando avaliada a ação modificadora dos antibióticos, foi observado um aumento da CIM tanto em associação a eritromicina (32 µg/mL para 512 µg/mL) quanto na associação da azitromicina (256 µg/mL para 512 mg/mL). Os resultados deste trabalho podem auxiliar futuros estudos sobre plantas medicinais e suas atividades antimicrobianas, para que assim, haja o crescente combate à resistência bacteriana e uma redução de infecções por bactérias multirresistentes.

**Palavras-chave:** Antimicrobiana. Bactérias multirresistentes. Fitoquímica. Resistência bacteriana.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a resistência aos antimicrobianos vem se tornando um ponto importante de discussão acerca da saúde pública, visto que essa problemática é uma consequência da interação natural do microrganismo com o meio ambiente, além do uso negligente dessas medicações (Silva *et al.*, 2020). Nesse contexto, o uso indiscriminado de antimicrobianos tem dificultado cada vez mais o trabalho da ciência e dos profissionais de saúde no controle das infecções que afetam grande parte da população (Monteiro *et al.*,

<sup>1</sup>Discente do curso de Biomedicina, mariaclaramv1@hotmail.com, Centro Universitário Leão Sampaio

<sup>2</sup>Mestre, marlenna1516@gmail.com, Universidade Regional do Cariri

<sup>3</sup>Docente do curso de Biomedicina, priscillafreitas@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Leão Sampaio

2020).

Em relação às infecções relacionadas à saúde, a espécie bacteriana *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), pertencente à família Streptococcaceae, causam doenças como faringite estreptocócica, amigdalite ou impetigo (González-Abad; Alonso 2020). Com isso, algumas infecções por esse gênero ocorrem principalmente por cepas resistentes, como é o caso da resistência aos macrolídeos por meio da metilação ribossomal e da produção de bomba de efluxo (Saqueipay, 2022).

Como alternativa para mitigar o crescimento de infecções por bactérias resistentes, o uso de produtos naturais como agentes antimicrobianos vem ganhando destaque em relação aos compostos químicos e conta com apoio de políticas de preservação ambiental, além da elevada procura dos consumidores no uso diário desse material (Almeida, 2020). Diante disso, esses produtos naturais são comumente utilizados para fins terapêuticos nas pesquisas por sua comprovação científica e na comunidade por influência cultural, com um papel importante de recuperação e de promoção da saúde, assim como integração da identidade de um povo por muitas gerações (Aline *et al.*, 2021).

Entre esses produtos, destaca-se a romãzeira (*Punica granatum*), planta nativa do Irã e que se adaptou aos climas mediterrâneos sendo vastamente utilizada na culinária e na medicina popular (Coronado-Reys; Cortés-Penagos; González-Hernández, 2021). A romã é constituída por inúmeras vitaminas e minerais que torna esse fruto um alimento funcional e com muitos benefícios à saúde humana, além da presença de metabólitos secundários como os alcaloides, taninos, ácidos orgânicos e flavonoides que conferem uma atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante (Ge *et al.*, 2021).

De acordo com uma pesquisa, as partes aéreas da romã (folhas, caules, flores e caulículos) são ricas em metabólitos, o que tem apresentado uma ampla variedade de princípios bioativos usados como fortes candidatos a novos fármacos ou protótipo para o desenvolvimento de novas moléculas com atividade terapêutica (Yisimayili; Chao, 2022). Por causa desses princípios ativos, a romã é muito utilizada em casos de infecções de origem bucal, como infecção de bactérias resistentes, causadoras de dor de garganta (Morais *et al.*, 2021).

Como exemplo disso, a presença dos compostos como os flavonoides e os taninos hidrossolúveis achados na romã torna o seu extrato rico em atividade farmacológica como a anti-inflamatória, a antibacteriana, a antifúngica e a antioxidante (Nunes, 2023). Além disso, a punicalagina que está presente na romã possui ação anticancerígena, anti-inflamatória e anti-proliferativa nas células mamárias, sendo, assim, um composto com elevada capacidade

antioxidante (Leite, 2020).

Nesse contexto, avaliar a atividade antibacteriana do extrato etanólico de *Punica granatum* frente *Streptococcus pyogenes* é uma proposta importante tanto para a validação do uso tradicional da planta quanto para a descoberta de novos compostos bioativos com aplicação na saúde humana. Visto que, a biodisponibilidade, o custo-benefício e o uso rotineiro de plantas medicinais pela comunidade são pontos cruciais que fortalecem a utilização da romã como uma alternativa antimicrobiana dentro e fora das pesquisas científicas.

Diante disso, esse trabalho tem como objetivo avaliar a composição química do extrato etanólico da casca seca do fruto da romã, determinar por Concentração Inibitória Mínima a capacidade antibacteriana desse material e analisar a atividade modificadora da ação de antibióticos, como Eritromicina e Azitromicina, desse extrato frente *Streptococcus pyogenes*.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

#### **2.1.1 Tipo de estudo**

O presente trabalho tratou-se de um estudo experimental de caráter quantitativo. A pesquisa experimental foi baseada na determinação prévia de um objeto de estudo, estabelecendo as possíveis variáveis e selecionando as formas de controle dos seus efeitos, para posterior observação dos resultados. Já a abordagem quantitativa visou expressar em número os resultados obtidos, analisando e classificando os mesmos através de métodos estatísticos (Marconi, 2022).

#### **2.1.2 Seleção e coleta do material vegetal**

Foram coletadas seis (6) romãs na zona rural do município de Araripe-CE (Latitude 7°16'35.5"S, Longitude 40°08'52.0"W) e levadas para o município de Crato-CE, onde foram realizados os testes pela Universidade Regional do Cariri (URCA). O material vegetal foi submetido à identificação pelo biólogo José Weverton Almeida-Bezerra.

### **2.1.3 Obtenção do extrato etanólico**

A preparação do extrato foi realizada na URCA no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN), e para essa realização as frutas foram higienizadas com pano umedecido e as sementes foram separadas das cascas, as quais foram secas por 7 dias no sol, ao final foram pesadas as cascas secas e moídas totalizando 220,23 g. Elas foram trituradas e acondicionadas em um recipiente contendo solvente etanol suficiente para submergir todo material vegetal por 72h. Após esse período, o material foi filtrado com algodão e concentrado em condensador rotativo a vácuo e banho *ultrathermal*.

### **2.1.4 Prospecção fitoquímica**

Os testes fitoquímicos foram realizados também na URCA com a função de detectar os metabólitos secundários presentes no extrato. Seguindo a metodologia de Matos (1997), para obter o resultado, foi observada a mudança de cor e a formação do precipitado e de suas propriedades físico-químicas dos constituintes que compunham essas espécies, após a adição de reagentes específicos como NaOH e HCl com o intuito de ajustar o pH do material.

### **2.1.5 Antibióticos, meios de cultura e microrganismo**

Para realizar o perfil de resistência, foram utilizados os antibióticos Eritromicina, Ceftriaxona, Azitromicina, Clindamicina, Ciprofloxacino, Vancomicina, Tetraciclina e Penicilina determinados pelo BrCAST, e para os testes microbiológicos foram selecionados os antibióticos que a bactéria apresentou resistência: Eritromicina e Azitromicina. Os meios de cultura usados foram o *Ágar Brain Heart Infusion*, *Brain Heart Infusion Broth* e *Ágar Sangue*. O isolado clínico de *Streptococcus pyogenes* foi fornecido por um laboratório de análises clínicas de referência localizado no município de Crato - CE.

### **2.1.6 Determinação do perfil de resistência do isolado *Streptococcus pyogenes***

O perfil de resistência antimicrobiana foi determinado no Laboratório de Microbiologia da UNILEÃO. Para a realização do teste, foi utilizado o meio *Ágar Sangue*, no qual foi realizada a padronização do inóculo bacteriano conforme a escala 0,5 da turbidez de McFarland, seguida da semeadura em tapete. Em seguida, foram aplicados os discos de

antibióticos no meio, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37 °C por 24 horas. Após o período de incubação, foi realizada a leitura dos resultados conforme os critérios estabelecidos pelo BrCAST, a fim de analisar a presença ou não de resistência dessa bactéria.

### **2.1.7 Preparo das substâncias**

Foram pesados 10 mg (10.000 µg) do extrato a ser testado e diluídos em 0,5 mL de DMSO em microtubo, o material foi transferido para um tubo falcon e acrescentado mais 9,265 mL de água destilada estéril, perfazendo um total de 9,765 mL de solução com concentração de 1024 µg/mL para cada substância. Essa solução foi utilizada para os testes de CIM e de atividade modificadora da ação de antibióticos.

### **2.1.8 Determinação da concentração inibitória mínima**

Para determinar a CIM, a bactéria foi semeada em placas de Petri contendo meio de cultura *Ágar Brain Heart Infusion* e incubada a 37 °C por 24 horas. Após esse período, uma alíquota da cultura foi coletada e diluída em tubos de ensaio contendo solução salina estéril, em triplicata. A turbidez foi ajustada de acordo com a escala 0,5 da turbidez de McFarland. Uma alíquota de 100 µL de cada inóculo bacteriano (equivalente a 10% da solução total) foi transferida para um tubo contendo 900 µL de caldo BHI a 10% em triplicata. Cada poço de uma placa de microdiluição de 96 poços foi preenchido com 100 µL dessa solução. O extrato etanólico foi então adicionado em concentrações variando de 512 µg/mL a 8 µg/mL. Um poço sem adição do extrato foi usado como controle positivo para crescimento bacteriano (NCCLS, 2003).

Após os tratamentos, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. A análise do crescimento bacteriano foi realizada pela adição de 20 µL de uma solução de resazurina (preparada na concentração de 0,04 mg/mL) em cada poço. As placas foram então mantidas por 20 minutos em temperatura ambiente, e a variação da coloração foi observada: poços que permaneceram na cor azul indicaram ausência de crescimento bacteriano e poços que mudaram de azul para rosa foram considerados positivos para crescimento bacteriano.

### 2.1.9 Avaliação da atividade modificadora de antibiótico

Os testes foram realizados de acordo com a metodologia proposta por Coutinho *et al.* (2008) para a realização da atividade modificadora de antibiótico, o extrato etanólico foi utilizado em concentrações subinibitórias (MIC/8). As substâncias foram diluídas em um volume variável de caldo BHI a 10%, suficiente para atingir essa concentração, e então adicionadas a 150 µL do inóculo bacteriano (10%) em um tubo. Os controles foram preparados utilizando 1350 µL de BHI a 10% e 150 µL do inóculo. Cada poço da placa de microdiluição recebeu 100 µL da solução contendo extrato. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas dos antibióticos a partir da concentração inicial.

As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas, e a determinação da MIC dos antibióticos na presença do extrato foi realizada por meio da adição da resazurina. Todos os testes foram executados em triplicata.

### 2.1.10 Análise estatística

Os dados foram expressos como média geométrica  $\pm$  desvio padrão e avaliados por análise de variância (ANOVA), seguida do teste *post hoc* de Bonferroni, utilizando o *software GraphPad Prism 9.0*. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ .

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.2.1 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica do Extrato Etanólico das cascas secas de *Punica granatum* (EEPg) presente na Quadro 1, evidenciou a presença de metabólitos como taninos condensados, catequinas, leucoantocianidinas, flavonas e alcaloides.

**Quadro 1.** Resultado da prospecção fitoquímica do Extrato Etanólico das cascas secas de *Punica granatum*.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EEPg	-	+	+	+	-	+	+	+	-

**Fonte:** Próprio autor. 1: Fenóis, 2: Taninos condensados, 3: Antocianidinas, 4: Flavonas, 5: Flavonóis, 6: Catequinas, 7: Leucoantocianidinas, 8: Alcalóides, 9: Saponinas. (+) **presente**; (-) **ausente**.

Parron *et al.*, (2022) traz no seu estudo a presença de flavonoides, taninos condensados e taninos hidrolisáveis no extrato glicólico da casca da romã, corroborando com a presença de taninos condensados na atual pesquisa relacionando as classes de metabólitos analisados. No trabalho realizado por Mota (2022), o extrato liofilizado da romã apresentou uma maior concentração de taninos e de flavonóis.

De acordo com Ge *et al.*, (2021), a romã apresenta em sua composição fitoquímica compostos como taninos, alcaloides, ácidos orgânicos e flavonoides. Esses bioativos estão distribuídos de maneira específica nas diferentes partes da planta, o que confere a ela uma ampla gama de propriedades terapêuticas, como atividade antibacteriana, antioxidante e anti-inflamatória.

Na pesquisa de Silva; Ferreira-Romanichen; Antonelli-Ushirobira (2021) foi usado extratos das cascas do fruto, das cascas do caule, das folhas e da polpa, e foi analisado que o extrato etanólico das cascas do fruto apresentou taninos condensados, taninos hidrolisáveis e flavonóis, enfatizando alguns resultados encontrados no estudo em questão.

Na pesquisa de Zhanel *et al.*, (2018), é debatido que a presença de fenóis atua na ruptura da parede celular bacteriana, fragilizando-a e permitindo a morte celular, entretanto, a ausência desse composto poderá ser um indicativo de uma baixa atividade antibacteriana do extrato utilizado.

### 2.2.2 Perfil de resistência

A análise do perfil de resistência da cepa isolada de *S. pyogenes* não apresentou formação de halo em relação à Azitromicina (resistente) e apresentou uma formação de halo de 9 mm em relação à Eritromicina (resistente) diante da utilização de oito antibióticos escolhidos pelos parâmetros do BrCast: Eritromicina, Ciprofloxacino, Azitromicina, Vancomicina, Clindamicina, Penicilina, Tetraciclina e Ceftriaxona, visto que em relação aos demais, essa cepa apresentou sensibilidade.

De acordo com Albrich; Monnet; Harbarth (2024), nos últimos anos houve um aumento de resistência bacteriana dos estreptococos do grupo A em relação a classe de antibiótico dos Macrolídeos, como por exemplo, a Eritromicina e a Azitromicina presentes no estudo em questão. Diante dessa resistência, esse grupo de bactérias apresentam expressões de genes *ermA*, *ermB* e *mefA* que alteram os alvos de ligação desses medicamentos na célula bacteriana, tornando a ligação antibiótico-bactéria ineficaz (Aquino, 2023).

### **2.2.3 Concentração Inibitória Mínima**

A avaliação da concentração inibitória mínima do extrato etanólico das cascas secas da romã frente cepa de *S. pyogenes* apresentou uma concentração de 512 µg/mL.

Para Morais *et al.* (2021), a presença de bioativos como os taninos e os flavonóis, conferem uma atividade antimicrobiana diante de cepas produtoras de biofilmes e causadoras de problemas do trato oral e respiratório. Em um estudo realizado por Sateriale *et al.* (2020) foi possível notar que o extrato etanólico das cascas da romã apresentou atividade direta contra a cepa de *Streptococcus mutans*.

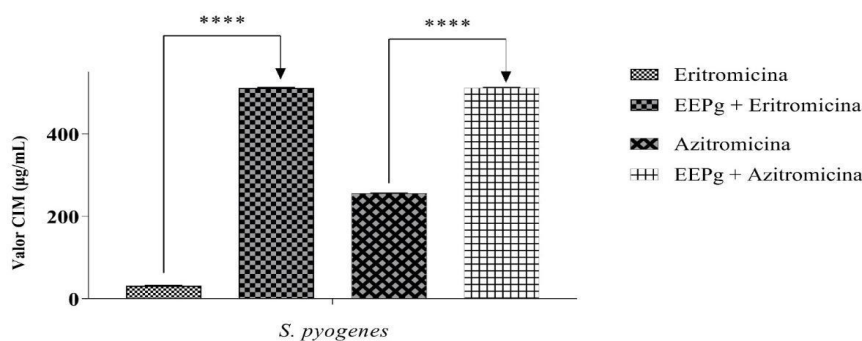
Silva *et al.* (2020) mostrou que o decocto das cascas da romã exibiu uma eficácia ao inibir de forma direta o crescimento bacteriano de *Streptococcus mutans* e de *Streptococcus mitis*, pertencentes à mesma família de *S. pyogenes*, a família Streptococcaceae.

Nos testes de Lima; Casali (2022), a cepa de *S. pyogenes* apresentou sensibilidade ao extrato etanólico de *Punica granatum* pela metodologia de contato gasoso. Ainda na metodologia de contato gasoso, Silva; Souza; Silva (2022) realizaram a extração da casca da romã pela decocção frente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus mitis* apresentou inibição apenas frente *S. mitis*.

### **2.2.4 Atividade modificadora da ação de antibiótico**

No gráfico 1, é possível analisar que a atividade modificadora da ação de antibiótico da Azitromicina e da Eritromicina frente *Streptococcus pyogenes* apresentou um aumento da CIM em associação aos antibióticos utilizados nos testes.

**Gráfico 1.** Atividade modificadora da ação da Azitromicina e da Eritromicina por meio da associação do Extrato Etanólico de *Punica granatum* frente cepa de *Streptococcus pyogenes*.



**Fonte:** Próprio autor. “ $p < 0.0001$  indica diferenças significativas entre os grupos. A significância estatística foi determinada por ANOVA de uma via e teste de Bonferroni.”

Nunes *et al.*, 2025 demonstrou que a presença de interações químicas entre extratos e medicamentos podem alterar a forma como essas substâncias agem, mudando as concentrações intracelulares e até modificando a sua segurança farmacológica.

Em uma pesquisa realizada por Jacob *et al.*, (2021), comparando a ação da clorexidina e do extrato etanólico da romã, notou-se que houve uma inibição bacteriana em relação ao extrato da romã, mas ela foi inferior a ação da clorexidina diante de *S. mutans*. Em Sisodiya *et al.*, (2021) analisou que o extrato de romã não foi capaz de inibir o crescimento de bactérias Gram positivas como *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus faecalis*.

Farhat *et al.*, (2024) realizaram testes de contato gasoso com o extrato da romã frente cepas de bactérias Gram negativas e Gram positivas como *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* em associação com os antibióticos, o qual o extrato apresentou antagonismo, característica evidente no atual trabalho.

Sendo assim, a formação de biofilmes em cepas de *Streptococcus pyogenes* até hoje estudadas aumentam a expressão gênica de determinadas proteínas como a Scl1 (gene *scl1*), conferem uma maior resistência aos mecanismos bactericidas ou bacteriostáticos por auxiliarem na virulência dessas cepas (Efstratiou *et al.*, 2022).

Com isso, apesar da presença de bioativos que conferem atividade antibacteriana e a diversidade técnica de extração, os resultados encontrados são inconsistentes devido à falta de metodologias padronizadas para uma extração de material com metabólitos mais eficazes, dificultando a segurança no uso da casca da romã em suas aplicações farmacêuticas (Singh *et al.*, 2023).

Apesar de diversos estudos demonstrarem uma eficácia antimicrobiana dos extratos da casca da romã, alguns utilizam métodos distintos na sua preparação, e essa falta de padronização dificulta a identificação dos metabólitos presentes nos extratos limitando a análise e comparação de testes contra determinadas bactérias (Abu-Niaaj *et al.*, 2024).

Nesse viés, a composição de metabólitos secundários pode ser alterada de acordo com a sazonalidade e a ontogenética de determinadas plantas dentro de um longo período de tempo de uma mesma espécie (Koricheva; Barton 2012). Diante disso, a variação interanual da sazonalidade pode alterar a biossíntese de metabólitos, modificando, assim, as suas atividades biológicas, como a atividade antibacteriana, havendo uma redução na sua eficácia (Pu *et al.*, 2024).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a realização dos testes e as metodologias empregadas, o extrato etanólico das cascas secas de *Punica granatum* apresentou uma atividade antibacteriana mínima direta contra a cepa de *Streptococcus pyogenes* resistente a azitromicina e a eritromicina. Entretanto, ao realizar a atividade modificadora da ação de antibiótico, foi observado um aumento da CIM.

A prospecção fitoquímica realizada permitiu identificar a presença de metabólitos como os taninos condensados, as antocianidinas, as flavonas, as catequinas, as leucoantocianidinas e os alcalóides, corroborando com as pesquisas evidenciadas. Sendo assim, a análise do perfil de resistência da cepa estudada demonstrou resistência aos antibióticos eritromicina e azitromicina, das classes dos macrolídeos.

Com isso, em vista das mudanças climáticas, tipos de solo, condições de coleta e tipo de extrato, esse estudo em questão não apresentou uma atividade modificadora promissora, possibilitando a continuação das pesquisas acerca dos fitoterápicos em especial às atividades farmacológicas da romã, visando colocá-la e estudá-la como um potencial alternativo no combate à resistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS

- ABU-NIAAJ, L. F. *et al.* Pomegranate peel: Bioactivities as antimicrobial and cytotoxic agents. **Food Science & Nutrition**, v. 12, n. 4, 2024.
- ALINE, J. *et al.* Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **JAPHAC**, v. 7, n. 23, 2021.
- ALMEIDA, J. D. de. Potencial antimicrobiano de óleos essenciais: uma revisão de literatura de 2005 a 2018. **Nutritime Revista Eletrônica**, v. 7, n. 1, 2020.
- AQUINO, D. R. **Caracterização fenotípica e genotípica de amostras de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de infecções durante a pandemia da COVID-19**. 2023. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Duque de Caxias, 2023.
- GONZÁLEZ-ABAD, M. J.; ALONSO, S. M. Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011–2018): EMM-type and clinical presentation. **Anales de Pediatría**, v. 92, n. 6, 2020.
- CORONADO-REYES, J. A.; CORTÉS-PENAGOS, C. J.; GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, J. C. Chemical composition and great applications to the fruit of the pomegranate (*Punica granatum*): a review. **Food Science and Technology**, v. 22, n. 1, 2021.
- COUTINHO, H. D. M. *et al.* In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. **Revista Brasileira Farmacogn.** v. 18, supl., 2008.
- EFSTRATIOU, Androulla. *et al.* Epidemiologia do *Streptococcus pyogenes*. In FERRETTI, J. J.; STEVENS, D. L.; FISCHETTI, V. A. ***Streptococcus pyogenes*: Biologia Básica para Manifestações Clínicas**. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2022. Pag. 465-492.
- FARHAT, G. *et al.* Antimicrobial Potential of Pomegranate and Lemon Extracts Alone or in Combination with Antibiotics against Pathogens. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, 2024.
- GE, S. *et al.* A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum* L. and its current research status. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, n. 1, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121001033>. Acesso em: 17 de mai. 2021.
- JACOB, B. *et al.* The Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract versus Chlorhexidine in High Caries Risk Individuals Using Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Randomized Triple-Blind Controlled Clinical Trial. **International Journal of Dentistry**, v. 2021, n. 1, 2021.

KORICHEVA, J.; BARTON, K. E. Temporal changes in the production of secondary metabolites in plants: patterns, causes, and consequences. In: IASON, G. R.; DICKE, M.; HARTLEY, S. E. **The Ecology of Plant Secondary Metabolites**. York: University of York, 2012. Pag 35-55.

LEITE, M. B. V. **Atividade biológica de *Punica granatum* (romã): levantamento bibliográfico**. 2020. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Biomedicina) - Centro Universitário Leão Sampaio, Juazeiro do Norte, 2020.

LIMA, J. T.; CASALI, A. K. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de *Anacardium occidentale* (CAJUEIRO) e *Punica granatum* (romã) frente a bactérias presentes na doença periodontal canina (*Escherichia coli* e *Streptococcus pyogenes*). **Europub Journal of Health Research**, v. 3, n. 4, 2022.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia Científica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022. E-book. p.327. ISBN 9786559770670. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786559770670/>. Acesso em: 21 set. 2025.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoterapia Experimental**. e. ed. Fortaleza: UFC, 1997.

MONTEIRO, R. F. S. dos. *et al.* O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 53, n. 53, 2020.

MORAIS, J. de. O. *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana de *Punica granatum* Linn. (Romã) frente a bactérias orais: Uma revisão integrativa. Research, **Society and Development**, v. 10, n. 7, 2021.

MOTA, M. L. dos S. da. **Potencial antioxidante de extratos da casca de romã (*Punica granatum* L.)**. 2022. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos, Centro de Tecnologia e Recursos Naturais, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2022.

NCCLS. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standart – Sixth Edition**. NCCLS document M7-A6 (ISBN 1-56238-486-4). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NUNES, G. C. B. **Atividade farmacológica da romã (*Punica granatum*) na odontologia: Uma revisão integrativa**. 2023. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

NUNES, C. F. *et al.* ESTUDO IN VITRO DA INTERAÇÃO DE UNCARIA TOMENTOSA (UNHA DE GATO) COM ANTIMICROBIANOS DE USO CLÍNICO. **Aracê**, v. 7, n. 9, 2025.

PARRON, M. C. *et al.* Perfil toxicológico e efeito antioxidante *in vitro* de um extrato glicólico do resíduo do fruto de *Punica granatum*. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 11, 2022.

PU, W. *et al.* The Effect of Seasonal and Annual Variation on the Quality of Polygonatum Cyrtonema Hua Rhizomes. **Plants**, v. 13, n. 24, 2024.

SAQUIPAY, K. T. F. **Mecanismo de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes* causante de múltiples enfermedades infecciosas**. 2022. Monografía (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, 2022.

SATERIALE, D. *et al.* *In vitro* Synergy of Polyphenolic Extracts From Honey, Myrtle and Pomegranate Against Oral Pathogens, *S. mutans* and *R. dentocariosa*. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. 1, 2020.

SINGH, B. *et al.* Phenolic compounds as beneficial phytochemicals in pomegranate (*Punica granatum* L.) peel: A review. **Food Chemistry**, v. 261, n. 1, 2018.

SILVA, G. G. *et al.* Atividade antimicrobiana de substâncias fitoterápicas utilizadas no tratamento de afecções bucais: estudo *in vitro*. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n. 2, 2020.

SILVA, R. A. da. *et al.* Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, 2020.

SILVA, S. F.; FERREIRA-ROMANICHEN, F. M. D.; ANTONELLI-USHIROBIRA, T. M. Antimicrobial activity *in vitro* of *Punica granatum* on gram-negative and gram-positive bacteria. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, 2021.

SISODIYA, M. *et al.* A comparative assessment of pomegranate extract, sodium hypochlorite, chlorhexidine, Myrrh (*Commiphora molmol*), tulsi extract against *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Staphylococci epidermidis*. **Journal of oral and maxillofacial pathology**, v. 25, n. 2, 2021.

YISIMAYILI, Z.; CHAO, Z. A review on phytochemicals, metabolic profiles and pharmacokinetics studies of the different parts (juice, seeds, peel, flowers, leaves and bark) of pomegranate (*Punica granatum* L.). **Food Chemistry**, v. 395, n. 30, 2022.

ZHANEL, G. G; *et al.* Imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam: duas novas combinações de carbapenêmicos e inibidores de  $\beta$ -lactamase. **Drugs**, v. 78, n. 1, 2018.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e oportunidade de cursar Biomedicina, por ter me guiado e me amparado nesses anos de graduação e além deles.

Agradeço a minha mãe, Otávia Mendes de Alcantara Freitas, por ter me iluminado e me incentivado na decisão de trilhar um caminho diferente do qual eu planejei e desejei, sem ela eu não teria sido tão feliz e não estaria realizada dentro das minhas escolhas, que por ela foram apoiadas.

Agradeço ao meu pai, Franciflávio Venâncio de Freitas, por ter sido paciente e amoroso, por me mostrar sempre o melhor caminho e por ter me proporcionado uma vida calma e boa.

Agradeço à minha linda irmã, Maria Vitória Alcantara de Freitas, por toda amizade e todo amor que temos uma pela outra, pelo apoio e carinho que exercemos diariamente. Não seria quem sou hoje se ela não estivesse comigo, a minha melhor parte.

Agradeço ao meu namorado, Júlio Miguel Souza de Brito, pelo amor doado nos momentos mais difíceis, pela ajuda na minha graduação e pelo colo carinhoso que recebi desde o momento que nos conhecemos. Sem seu apoio e incentivo não teria sido fácil caminhar sozinha.

Agradeço à minha orientadora e eterna mentora, Priscilla Ramos Freitas Alexandre, que desde o nosso primeiro contato exerceu um papel importante na minha formação, uma mulher inteligente e competente que me inspiro diariamente a trabalhar com zelo e paciência.

Agradeço à minha coorientadora, Maria Hellena Garcia Novais, por me inspirar e por acreditar em mim, por me ensinar os mínimos detalhes e por ser uma amiga maravilhosa.

Agradeço às minhas amigas e companheiras de faculdade, Annalyvia Pastor Sousa e Israele Fernandes Rodrigues, que nunca soltaram minha mão e que dividiram os melhores e os piores momentos nesses 3 anos que estivemos juntas diariamente. Eu rezo e torço para o sucesso e a felicidade das duas pessoas que sempre se fizeram presentes.

Agradeço às minhas professoras Ana Carolina Ferreira Araujo e Tassia Thaís Al Yafawi, que são um exemplo de ensino e aprendizagem, com muita admiração espero continuar seguindo os passos que elas tanto me mostraram.

Agradeço aos amigos que fiz durante a graduação, que tiveram uma importância enorme na minha construção como pessoa e estudante: Kilderi Izaquiel Soares Fernandes, Francisco Mateus Alves Maia e Isadora Gomes de Souza.

Sem o apoio de todas essas pessoas e mais algumas, eu não teria trilhado caminhos lindos e prazerosos durante esses quatro anos de faculdade.