

Perfil químico e atividades farmacológicas da *Punica granatum* (Punicaceae): uma revisão

Antônio Rony da Silva Pereira Rodrigues^{1*}, Cicero Damon Carvalho de Alencar²

¹Universidade Estadual do Ceará, Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza - CE, 60714-903, Brasil. Correio eletrônico: ronny346silva@gmail.com

²Universidade Regional do Cariri, Rua Cel. Antônio Luíz, 1161 - Pimenta, Crato - CE, 63105-010, Brasil. Correio eletrônico: damon.alencar12@gmail.com

*Autor correspondente

Recebido: 26 de fevereiro de 2023

Revisado: 20 de julho de 2023

Aceto: 31 de julho de 2023

RESUMO

Introdução: a *Punica granatum* é objeto de estudo de múltiplos pesquisadores, pois a espécie possui compostos químicos nas folhas, raízes, cascas, suco e caule, sendo uma fonte de taninos, saponinas, polifenóis, flavonoides entre muitas outras substâncias. **Objetivo:** descrever o perfil fitoquímico e as atividades farmacológicas da *Punica granatum*. **Metodologia:** o estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com foco em artigos publicados na última década (2013-2012), utilizando as bases de dados Scopus, Embase, Web of Science e PubMed-Medline como fontes primárias de pesquisa e utilizando o software gratuito Ryyan para análise dos estudos relevantes que integram a revisão final. **Resultados:** os estudos incluídos descrevem a romã como uma espécie rica em compostos químicos, como flavonoides, ácidos orgânicos e polifenóis. Enquanto as atividades farmacológicas, incluem atividade anti-helmíntica, antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana, anticarcinogênica e ações frente a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer. **Conclusão:** a diversidade de compostos pode representar uma fonte viável para produção de fármacos e cosméticos com atividades de funções biológicas relevantes a saúde humana.

Palavras-chave: Romã, farmacologia, fitoquímica.

SUMMARY

Chemical profile and pharmacological activities of *Punica granatum* (Punicaceae): a review

Introduction: *Punica granatum* is the object of study by multiple researchers because the species has chemical compounds in leaves, roots, barks, juice, and stem, being a source of tannins, saponins, polyphenols, flavonoids among many other substances. **Aim:** To describe the phytochemical profile and pharmacological activities of *Punica granatum*. **Methodology:** The study is a bibliographic review focusing on articles published in the last decade (2013-2012), using the Scopus, Embase, Web of Science and PubMed-Medline databases as primary sources of research and using the free Ryyan software for analysis of the relevant studies that integrate the final review. **Results:** The included studies describe pomegranate as a species rich in chemical compounds such as flavonoids, organic acids, and polyphenols. While pharmacological activities include anthelmintic, antidiabetic, anti-inflammatory, antimicrobial, anticarcinogenic activity and actions against the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Conclusion:** The diversity of compounds may represent a viable source to produce drugs and cosmetics with activities of biological functions relevant to human health.

Keywords: Pomegranate, pharmacology, phytochemistry.

RESUMEN

Perfil químico y actividades farmacológicas de *Punica granatum* (Punicaceae): una revisión

Introducción: *Punica granatum* es objeto de estudio por múltiples investigadores, pues la especie posee compuestos químicos en hojas, raíces, cortezas, jugo y tallo, siendo fuente de taninos, saponinas, polifenoles, flavonoides entre muchas otras sustancias. **Objetivo:** describir el perfil fitoquímico y las actividades farmacológicas de *Punica granatum*. **Metodología:** el estudio es una revisión bibliográfica centrada en artículos publicados en la última década (2013-2012), utilizando las bases de datos Scopus, Embase, Web of Science y PubMed-Medline como fuentes primarias de investigación y utilizando el software gratuito *Ryyan* para el análisis de los estudios relevantes que integran la revisión final. **Resultados:** los estudios incluidos describen la granada como una especie rica en compuestos químicos como flavo-

noides, ácidos orgânicos y polifenoles. Mientras que las actividades farmacológicas incluyen actividades antihelmínticas, antidiabética, antiinflamatoria, antimicrobiana, anticancerígena y acciones contra la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. **Conclusión:** la diversidad de compuestos puede representar una fuente viable para la producción de medicamentos y cosméticos con actividades de funciones biológicas relevantes para la salud humana.

Palabras clave: Granada, farmacología, fitoquímica.

INTRODUÇÃO

A romã (*Punica granatum* Linn.) é uma planta frutífera pertencente à família *Punicaceae*, sendo originária do Oriente Médio (na região onde se localiza o Irã, Afeganistão e o norte da Índia) [1], embora seja cultivada em todas as regiões do mundo atualmente, onde condições climáticas o permitem [2].

A romã desempenha papel importante como produto de exportação comercial, mas muito além de sua importância comercial, o fruto se tornou atraente para pesquisadores, para estudar várias características biológicas, como alta atividade antioxidante na fruta e a poli cariopse como uma característica valiosa para a produção agrícola [3].

A *P. granatum* L. são uma espécie bastante utilizada como fitoterápico na medicina popular. Na medicina popular as cascas do fruto são utilizadas no tratamento de dores de garganta e inflamações bucais, como também outras partes como as folhas, raízes, sementes e o fruto estão associados ao tratamento de úlceras, diarreia, febre, gengivite, abscessos, inflamações, aftas e outras infecções [4, 5].

Importantes componentes químicos foram descobertos e isolados dessa espécie, como taninos, flavonas nas folhas, esteróis e ácidos graxos do óleo da semente, flavonóis e alcaloides das cascas do fruto, piperidina nas raízes, ácido gálico e triterpenóides nas flores, além de apresentar altas concentrações de vitamina C e B nos frutos. Os componentes de *P. granatum* L. estão distribuídos por toda a planta [6].

A *P. granatum* L., se trata de uma planta rica em compostos fenólicos que lhe atribuem algumas das atividades farmacológicas. Em 2017, Hmid *et al.* [7] demonstrou em seu estudo a presença de 10 compostos fenólicos no suco de romã, sendo eles: ácido gálico, catequina, epicatequina, ácido elágico, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido ferúlico, quercetina, cloridzina e rutina.

Estudo experimentais em laboratório e em modelos animais demonstram que os componentes fitoquímicos da *P. granatum* L., podem atuar como ativos antioxidantes [8, 9], anti-artríticos [10], anticoccidial [11], antimicrobiano [12], antiplaquetários [13], antiangiogênicos [14], antidepressivos [15] e anti-quorum [16]. Devido as características químicas e relevância etnomédica, o extrato de cascas de *P. granatum* L., são propostos como substituintes aos aditivos alimentares sintéticos, como nutracêuticos e quimiopreventivos, mas devido a sua adstringência e propriedades antinutricionais, não aplicados ainda como ingredientes alimentícios [17].

A ampliação dos conhecimentos dos usos tradicionais e a caracterizações biológicas dos componentes químicos presentes nas diversas partes da *P. granatum* L., são essenciais. Este trabalho busca fornecer dados sobre a composição fitoquímica e atividade farmacológica da *Punica granatum* L., para promover uma base para o desenvolvimento de novos estudos acerca da espécie.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica relacionada a espécie *Punica granatum* L., a fim de reunir informações relevantes sobre o perfil fitoquímico e atividades farmacológicas. Fontes primárias de pesquisa foram utilizadas, incluindo Scopus, Embase, Web of Science e PubMed - Medline. Os artigos de literatura publicados entre 2013 e 2023 foram incluídos para serem analisados, com objetivo de integrar a revisão. Para a busca nas fontes de pesquisa, foram utilizados os termos: “*Punica granatum* L.”, “Atividade farmacológico” e “Perfil químico”. Os artigos obtidos foram dispostos no software *Ryyan* (<https://www.ryyan.ai/>), para remover artigos fora da temática do estudo ou artigos duplicados.

Entre os dados extraídos incluem atividades farmacológica, compostos fitoquímicos presentes na *P. granatum* e compostos que desempenham ações farmacológica. Todas as estruturas químicas foram desenhadas utilizando o software *ChemDraw* 17.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fitoquímica

A literatura moderna descreve que os extratos de diferentes partes da *Punica granatum* Linn. apresentam compostos fitoquímicos com destaque a presença de carboidratos e triterpenos, tendo como componentes majoritários esteróis, compostos fenólicos, alcaloides, ácidos graxos e flavonoides [18]. Outros estudos relatam a presença de saponi-

nas, que estão relacionadas a ação de proteção gástrica [19, 20]. Nos últimos cinco anos, muitos estudos foram realizados com objetivo de identificar e estudar os compostos químicos presentes na *Punica granatum* Linn. Nos resultados da pesquisa foram identificados a presença de compostos químicos, no óleo da semente foi observado a presença de 11 esteróis (Fig. 1), na casca a presença de ácido gálico, ácido elágico, catequina e quercetina (Fig. 2).

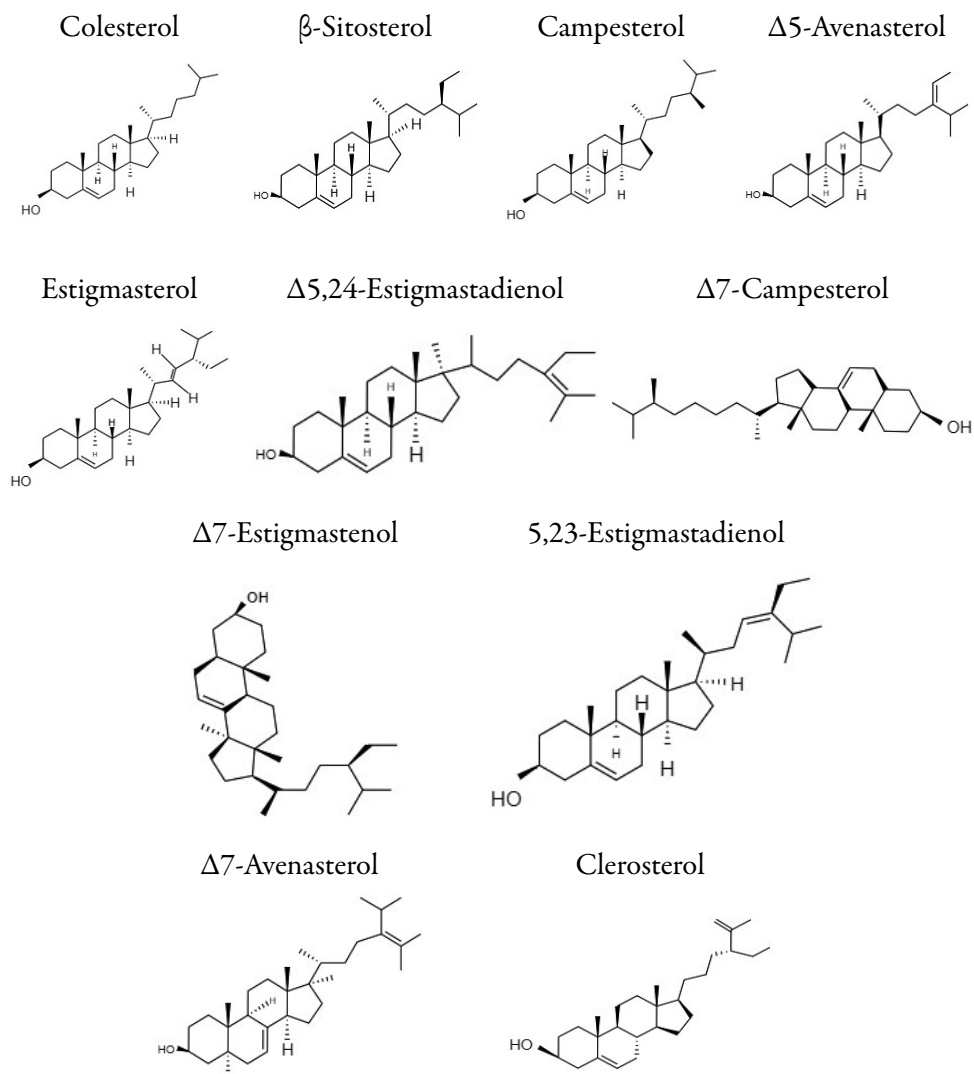


Figura 1. Estrutura química dos esteróis presente no óleo da semente de *P. granatum*. Fonte: Os autores, 2023.

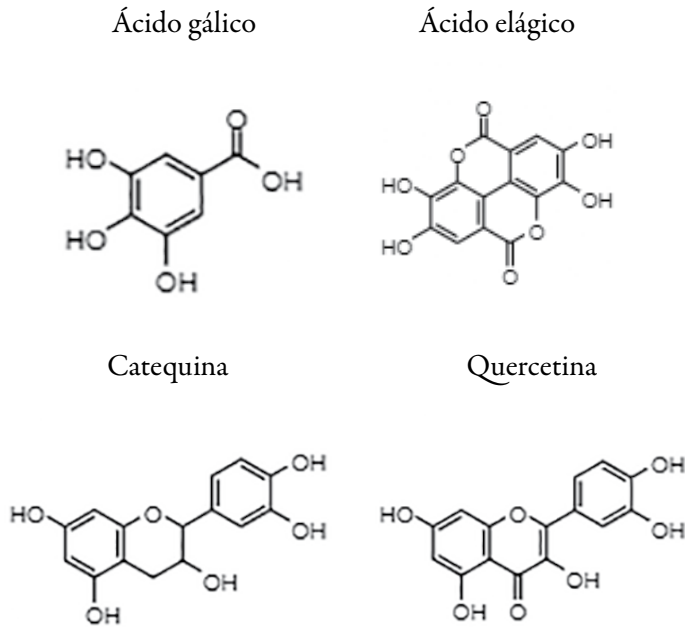
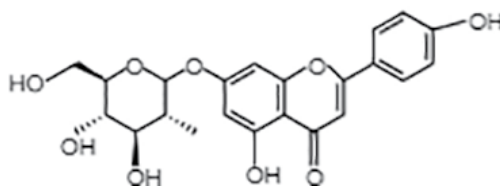


Figura 2. Compostos identificados nas cascas de *P. granatum*. Fonte: Os autores, 2023.

Foram identificados 50 compostos químicos majoritários, estando distribuídos nas flores, cascas, sementes, suco e folhas. As estruturas químicas dos principais componentes estão dispostas na Figura 3.

Apigenina 7-O-glicosídeo



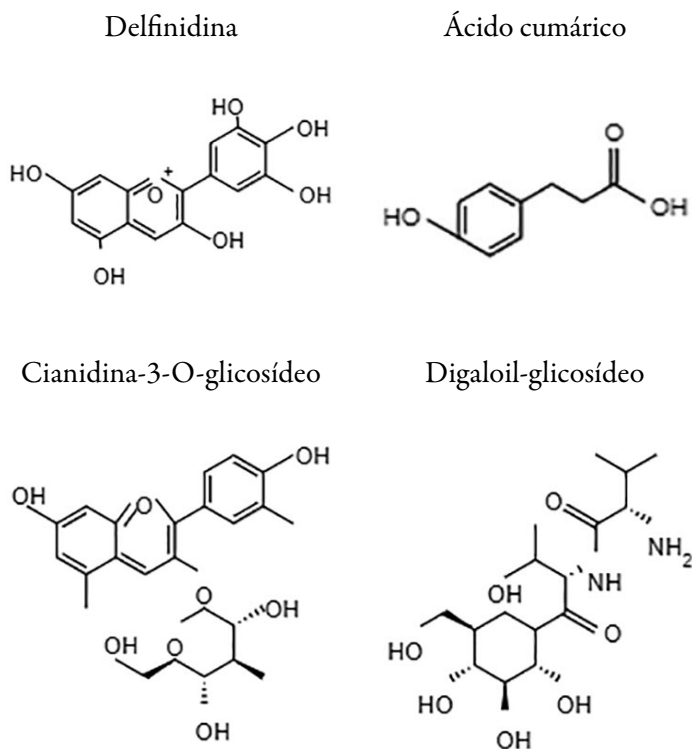


Figura 3: Compostos identificados com frequência na *P. granatum*. Fonte: Os autores, 2023.

Um resumo sobre os principais compostos fitoquímicos, a peça vegetal e a referência de origem são dadas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais componentes químicos da *Punica granatum* descritos na literatura.

N.	Composto	Fórmula molecular	Parte usada	Referência
1	Apigenina 7-O-glicosídeo	$C_{21}H_{20}O_{10}$	Folhas	[21]
2	Astragalina	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Sementes	[22]
3	Campesterol	$C_{28}H_{48}O$	Sementes	[9]
4	Catequina	$C_{15}H_{14}O_6$	Cascas	[23]
5	Colesterol	$C_{27}H_{46}O$	Sementes	[9]
6	Clerosterol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
7	Ácido cumárico	$C_9H_8O_3$	Cascas	[16]

N.	Composto	Fórmula molecular	Parte usada	Referência
8	Cianidina-O-pentosídeo-glicosídeo	$C_{26}H_{27}O_{15}$	Sucos e sementes	[24]
9	Cianidina-3-O-(6"-acetyl)-glicosídeo	$C_{23}H_{23}O_{12}$	Flor	[25]
10	Cianidina-3-O-glicosídeo	-	Cascas e Folhas	[26]
11	Ácido elágico	$C_{14}H_6O_8$	Casca	[23]
12	Delfinidina	$C_{15}H_{11}O_7$	Folhas	[27]
13	Digaloil-HHDP-glicosídeo	-	Folhas, Suco, Sementes	[28, 29]
14	Digaloil-glicosídeo	-	Flores, sementes e cascas	[28-30]
15	Dihidromiricetina	$C_{15}H_{12}O_8$	Sementes	[22]
16	Elagitanino		Suco	[31]
17	Ácido gálico	$C_7H_6O_5$	Casca	[23]
18	Granatina A derivado do ácido elágico	-	Cascas	[31]
19	Galoil-Di-HHDP-glicosídeo	-	Cascas	[28]
20	Galoil-glucosídeo	$C_{20}H_{20}O_{14}$	Flores, sementes, cascas e sucos	[29]
21	Galoil-galagil-glicosídeo	$C_{41}H_{26}O_{26}$	Flores, Cascas e Suco	[28, 29]
22	Galoil-HHDP-glicosídeo	$C_{27}H_{22}O_{17}$	Folhas, cascas, suco, folhas	[28, 30]
23	Hesperidina	$C_{28}H_{34}O_{15}$	Cascas	[23]
24	HHDP-glicosídeo	$C_{20}H_{18}O_{14}$	Folhas, Suco, Cascas	[28, 30, 32]
25	Hipomanina A	$C_{27}H_{22}O_{18}$	Folhas, Cascas e Suco	[32]
26	Luteolina	$C_{15}H_{10}O_6$	Folhas	[32]
27	Luteolina-4'-O-glicosídeo	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Folhas	[33]
28	Naringetol	$C_{15}H_{12}O_5$	Sementes	[22]
29	Ácido oleanólico	$C_{30}H_{48}O_3$	Folhas	[21]

N.	Composto	Fórmula molecular	Parte usada	Referência
30	Punicalin α / β	$C_{34}H_{22}O_{22}$	Flores, casca, suco e sementes	[25]
31	Pelargonidina3-O-sophorose	$C_{27}H_{31}O_{15}$	Flor	[31]
32	Pelargonidin-3-O-pentoside-5-O-glucoside	$C_{26}H_{29}O_{14}$	Suco	[32]
33	Pomelataninos	-	Cascas e flores	[28]
34	Dímero de procianidina	$C_{30}H_{26}O_{12}$	Folhas	[34]
35	Punicalagina	$C_{48}H_{28}O_{30}$	Cascas	[35]
36	Punicalagina β /HHDGalagil-glicosídeo	$C_{48}H_{28}O_{30}$	Flores e cascas	[34]
37	Punicataninos A	$C_{43}H_{34}O_{28}$	Cascas e suco	[28, 36]
38	Quercetina	$C_{15}H_{10}O_7$	Cascas	[23]
39	Rutina	$C_{27}H_{30}O_{16}$	Folhas	[34]
40	Rutina tri-hidratada	$C_{27}H_{36}O_{19}$	Sementes	[37]
41	Estigmasterol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
42	β -Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	Sementes	[9]
43	1,3,4-Tri-O-galoil- β -D-glicose	$C_{27}H_{24}O_{18}$	Flor	[30]
44	6-O-galoil- β -d-glicose	$C_{13}H_{16}O_{10}$	Suco	[28]
45	Δ^5 -Avenasterol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
46	$\Delta^5,23$ -Estigmastadienol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
47	$\Delta^5,24$ -Estigmastadienol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
48	Δ^7 -Avenasterol	$C_{29}H_{48}O$	Sementes	[9]
49	Δ^7 -Campesterol	$C_{28}H_{48}O$	Sementes	[9]
50	Δ^7 -Estigmastenol	$C_{29}H_{50}O$	Sementes	[9]

Fonte: Os autores, 2023.

FARMACOLOGIA

Atividade anti-helmíntica

Ahmed *et al.* [38] identificou a atividade anti-helmíntica da *Punica granatum* em seus estudos, utilizando extratos metanoicos das cascas e raízes da planta frente ao parasita *Haemonchus contortus*. Os extratos de *P. granatum* produziu atividade anti-helmíntica

significativa e semelhante ao agente anti-helmíntico, albendazol. A atividade antihelmíntica aumentou durante o passar das horas, após 7 horas de exposição à concentração de $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de extratos produziu mortalidade significativa ($p < 0,05$).

Castagna *et al.* [39] avaliou o potencial anti-helmíntico dos frutos da *Punica granatum*, frente a nematóides gastrointestinais em ovinos, inserindo o fruto na alimentação dos animais e avaliando os resultados através do teste de contagem de ovos fecais (FECRt). O uso do macerado de romã demonstrou redução dos ovos fecais em 50% nos primeiros 7 dias, Kaiaty *et al.* [40] também avaliou o potencial anti-helmíntico da inserção de romã na alimentação e através da contagem de ovos fecais, utilizando 200 mg/kg por peso corporal, e os resultados demonstraram redução de 85% na quantidade de ovos fecais em bovinos, ovinos, caprinos e bufalinos.

Atividade antioxidante

Arkoub *et al.* [8] avaliou a capacidade antioxidante *in vivo* do suco e extrato aquoso das cascas da *Punica granatum* em ratos Wistar. Os grupos de estudo foram divididos em grupo controle (C), grupo utilizando Tolueno 99,5% (T), grupo utilizando extrato da casca (PB), grupo utilizando suco da romã (PJ), grupo utilizando suco e Tol (PJ-Tol) e grupo utilizando extrato de cascas e Tol (PB-Tol). A exposição dos ratos a Tolueno foi identificada a atividade hepática do grupo GSH e GPx (Glutathione Peroxidase), enquanto o grupo PB, restaurou a atividade antioxidante quando comparado ao grupo exposto ao Tolueno. A suplementação dos extratos de cascas e suco da *Punica granatum*, possibilitou a restauração da deterioração dos tecidos danificados pelo Tol. Uma melhora significativa foi identificada nos animais expostos ao grupo PB-Tol, quando comparado ao grupo PJ-Tol, que está relacionado a maior presença de compostos fenólicos, flavonoides e taninos, que foram identificados nas cascas pelo autor através do teste de eliminação de DPPH.

Estudos de Khemakhem *et al.* [9] concluíram que a *Punica granatum* apresenta atividade antioxidante devido à alta concentração de polifenóis e flavonoides. A avaliando os extratos da semente da romã, foi identificado $58,59 \pm 0,92 \text{ mg/g}$ de extrato de polifenóis totais, $2,31 \pm 0,25 \text{ mg/g}$ de extrato de flavonoides, também demonstrando curva de dose-resposta graduada (EC50) no teste de DPPH de $0,30 \pm 0,01 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ e atividade antioxidante de $19,47 \pm 0,99 \text{ mg/g}$ de extrato de semente de romã.

Estudo experimental analisou a capacidade antioxidante da *Punica granatum*, através do método ABTS (2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolona-6-sulfônico), sendo constituído pela solução ABTS e persulfato de potássio, para avaliação da atividade antioxidante a solução ABTS foi diluída em solução tampão de pH 7,4. No estudo foi usado os extratos da casca, flores, suco, folhas e óleo das sementes e como controle positivo

o ácido ascórbico. Os testes demonstraram CE50 ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) de $1,5\pm 0,08$, $0,7\pm 0,01$, $2,2\pm 0,2$, $2,2\pm 0,15$ e $3,0\pm 0,3$, para cascas, folhas, flores, suco e óleo da semente, respectivamente, enquanto o controle positivo de ácido ascórbico apresentou CE50 de $1,4\pm 0,2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, o que demonstra a atividade antioxidante da *Punica granatum* maior que a do ácido ascórbico, que é utilizado atualmente como agente antioxidante [13].

Cervantes-Anaya *et al.* [15] observou em testes o potencial antioxidante da *Punica granatum* na peroxidação lipídica cerebral em ratos *Wistar*. As ratas passaram por processo de ovariectomia e incubação pelos agentes pró-oxidantes FeSO_4 ($5 \mu\text{M}$) e ONOO- ($25 \mu\text{M}$). Foi observado que homogenatos cerebrais expostos *ex vivo* a pro-oxidantes aumentaram a formação de espécies reativas a oxigênio (ROS), enquanto os homogenatos cerebrais expostos ao extrato aquoso ($1,0 \text{ mg/kg}$, 14 dias) de *Punica granatum* não foi observado produção de ROS, indicando que o extrato impediu a ação dos agentes pró-oxidantes.

Atividade anti-inflamatória

Rakhshandeh *et al.* [14] identificou a ação anti-inflamatória do óleo da semente de *Punica granatum*, em ratos *Wistar* machos após procedimento cirúrgico na cavidade abdominal com indução de adesão peritoneal e com tratamento de 0,5, 1,5 ou 4,5% v/v de PSO (Óleo de semente de romã). Para medir os marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α e IL-1 β) foi utilizado os kits ELISA comerciais, determinados no fluido de lavagem peritoneal. A concentração de 0,5% v/v de PSO, diminuiu os níveis de IL-6 e IL-1 β em comparação ao grupo controle. Os níveis de TNF- α também caíram para as concentrações de 0,5, 1,5 e 4,5% v/v de PSO com valores de $p < 0,001$, $p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente.

Estudos avaliando a atividade anti-inflamatória da punicalagina (Fig. 4), um polifenol presente no fruto da *Punica granatum*, em modelos vivos identificou que o tratamento com dosagem de 5 – 40 μM , resulta em uma redução significativa nos níveis do marcador inflamatório TNF- α em células de micróglia. Os resultando também mostraram supressão dos níveis de IL-6 em todas as concentrações de punicalagina testadas [41].

Tang *et al.* [42] avaliou a ação anti-inflamatória da punicalagina com objetivo de buscar um ativo para o tratamento da psoríase, uma doença cutânea inflamatória crônica. Os resultados revelaram que punicalagina provoca efeito modulatório na fosforilação de p65 (Ser536) *in vitro*. As citocinas IL-17A e TNF- α acarreta aumento a fosforilação de p65, enquanto a punicalagina reduz a fosforilação. O tratamento com punicalagina (2,5/5/10/20 μM) pode atuar como bloqueador dá a translocação nuclear induzida por TNF- α e IL-17A, principais citocinas da patogênese da psoríase.

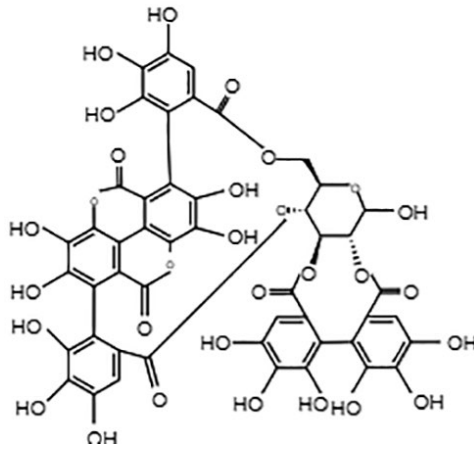


Figura 4: Estrutura química da punicalagina. Fonte: Os autores, 2023.

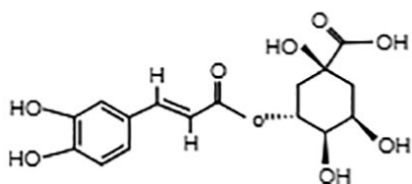
Atividade antimicrobiana

A ação antimicrobiana conjunta de extratos de *Punica granatum* e nanopartículas de prata (Ag) foram estudadas frente as espécies fúngicas e bacterianas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Candida albicans*, e *Legionella pneumophila sub sp. pneumophila* (OATCC 33152). A atividade antimicrobiana foi determinada através do método de microdiluição do caldo. Os extratos de *Punica granatum*/Ag sintetizados demonstraram concentração inibitória mínima (MIC) de 128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, e 512 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para *E. hirae*, *E. coli*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, e *C. albicans*, respectivamente. Apresentando efeito inibitório mais baixos para microrganismo gram-negativos e maiores valores para gram-positivos [43].

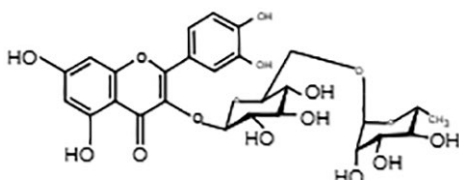
Outros autores avaliaram o potencial antimicrobiano dos extratos da romã frente a espécies bacterianas resistentes a medicamentos. Foram abordadas no estudo as espécies bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os extratos foram avaliados em quatro concentrações, 25, 50, 100 e 200%. Entre os microrganismos estudados, o que mais apresentou inibição quando exposto aos extratos de *P. granatum* foi a *Staphylococcus aureus* ($p \geq 0,912$), seguido por *Klebsiella pneumoniae* ($p \geq 0,686$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p \geq 0,561$) e *Enterococcus faecalis* ($p \geq 0,220$). Entre os extratos, a concentração de 100% apresentou as maiores taxas de inibição para todas as espécies [44].

Hamrita *et al.* [16] identificou que o extrato metanoico de romã atua como agente antifúngico, no estudo foi utilizado cepa de *Candida albicans* (ATCC 2019) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), sobre dosagem de extrato de 50 mg·mL⁻¹, 150 mg·mL⁻¹, 300 mg·mL⁻¹ e grupo teste exposto a ampicilina (10 mg·mL⁻¹). Para *C. albicans* todas as dosagens e ampicilina apresentaram zona de inibição de 6±0, enquanto para *C. parapsilosis* apresentaram zona de inibição de 28,66±1.15, 29,33±0.57, 29,66±0,57 e 11,33±1,15, para dosagem de 50, 150, 300 mg·mL⁻¹ e ampicilina (10 mg·mL⁻¹). A ação fúngica pode estar relacionada a presença elevada de ácido clorogênico (34,028 mg/g), rutina (26,05 mg/g), epicatequina (12,207 mg/g) nos extratos metanoicos de romã.

Ácido clorogênico



Rutina



Epicatequina

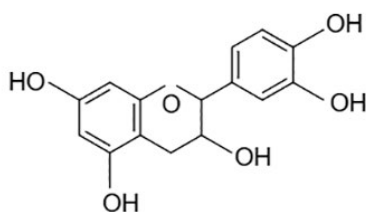


Figura 5: Estrutura dos compostos descritos com atividade antifúngica. Fonte: Os autores, 2023.

A presença de compostos fenólicos e flavonoides em extratos de casca da *Punica granatum* podem justificar a atividade antimicrobiana da espécie. Leesombun *et al.* [45] identificou 574,64 mg/g de ácido gálico e 52,98 mg/g de quercetina em extratos etanoicos de cascas de romã. O autor também identificou que a presença desses compostos

provoca a ação bacteriana frente as espécies *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella enteritidis*. Os extratos de romã demonstraram concentração inibitória mínima de 6,25, 1,56 e 1,56 mg·mL⁻¹, para *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 29213) e *S. enteritidis* (ATCC 13076), respectivamente.

Atividade antidiabética

Avaliando o extrato de acetato de etila das cascas de *Punica granatum* frente as enzimas α -amilase, lipase e α -glucosidase *in vitro* por ensaios espectrofotométricos com leitor de microplacas e acarbose e orlistato como inibidor padrão, Di Sotto *et al.* [46] identificou que os extratos de romã podem combater o estresse oxidativo e glicativo associado à hiperglicemia por mecanismos pleiotrópicos, podendo atuar como inibidor de enzimas glicolíticas e afetar a formação de produtos finais de glicação, devido a presença de compostos fenólicos presentes na espécie.

Estudos recentes demonstram que a punicalagina presente na romã pode atuar como agente antidiabético em diabetes do tipo II. A indução de diabetes do tipo II em ratos através de dieta rica em gordura e injeções de estreptozotocina, utilizando punicalagina por gavagem oral por 4 semanas demonstrou que a substância pode regular 24 biomarcadores, além de demonstrar alterações patológicas no fígado e nos rins, reduzindo a gluconeogênese e aumento da glicogênese, como também efeito positivo células HepG2 induzidas por glucosamina [47].

Atividade anticarcinogênica

Muitos pesquisadores têm voltado suas pesquisas para desenvolver fármacos para o tratamento de câncer, por ser uma das patologias que mais causam óbitos em todo o mundo. O estudo de bioativos oriundos de plantas e microrganismos estão em destaque nos estudos para o tratamento de câncer, entre os destaques está a *Punica granatum*, por ser uma espécie rica em compostos fitoquímicos de interesse global.

Avaliando a propriedade anticancerígena do extrato etanólico da casca de *P. granatum* L. através do ensaio MTT utilizando a linha celular de câncer KB 3-1, linha celular comumente associada ao câncer bucal. 0,1 mL de linha celular KB 3-1 (1,5 × 10⁶ células/poço), foram semeadas em placa ELISA e incubadas por 24 horas. Após 24 horas foram tratadas com extrato de *P. granatum* em concentrações de 50 µg·mL⁻¹, 100 µg·mL⁻¹, 150 µg·mL⁻¹, 200 µg·mL⁻¹, 250 µg·mL⁻¹, 300 µg·mL⁻¹ e 350 µg·mL⁻¹. As taxas marcaram níveis de 23,36, 27,25, 32,09, 49,55, 61,94, 71,85 e 80,88%, para as concentrações de 50 µg·mL⁻¹, 100 µg·mL⁻¹, 150 µg·mL⁻¹, 200 µg·mL⁻¹, 250 µg·mL⁻¹, 300 µg·mL⁻¹ e 350 µg·mL⁻¹, respectivamente, demonstrando que a inibição da linha

celular aumenta com o aumento da concentração do extrato [48]. Os autores relatam que a presença de importantes compostos químicos como o 2-furancarboxaldeído (Fig. 6), justifica a ação anticarcinogênica.

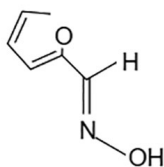


Figura 6: Estrutura química do 2-Furancarboxaldeído. Fonte: Os autores, 2023.

Outros estudos relatam a atividade antitumoral do extrato etanólico de cascas de *Punica granatum*. O extrato de casca frente a linhas celular de câncer hepático (HepG2) demonstraram que a atividade da glutationa peroxidase (GPx) foram reduzidas ($p < 0,05$) em 77,16%, 87,35% e 71,05% na linhagem celular a 100, 200 e 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de extrato, respectivamente [49]. Em carcinogênese hepatocelular induzido por injeções intraperitoneais de dietilnitrosamina em ratos Wistar machos adultos foi observado que a aplicação de punicalaginas obtidas da romã por via oral aumentou a atividade de superóxido dismutase e regulação positiva significativa na expressão de caspase-3 e Bax mRNA [50].

Testes *in vitro* utilizando *Punica granatum* de coloração vermelha, rosa e branca buscou avaliar a citotoxicidade frente a linhagens celulares carcinogênicas de mama (MDA-MB-231; HTB-26TM), adenocarcinomas alveolares (A549; CCL-185TM), colorretais tipo II de Duke (LS180; CL-187TM) e carcinoma ductal da mama (T-47D; HTB-133TM). Todos os extratos hidroalcoólicos demonstraram atividade ($\text{IC}_{50} > 200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) nas linhagens testadas. Além de promover crescimento em linhagem celular de retinal humano normal (ARPE-19; CRL-2302TM) [51].

Estudos preliminares demonstraram que o extrato da casca da romã é rico de polifenóis, tendo como principais polifenóis a punicalagina α , β e ácido elágico e esses compostos foram avaliados como agentes anticancerígenos frente as linhagens celulares AGS (adenocarcinoma gástrico humano) e A549 (carcinoma pulmonar humano). Extratos enriquecidos com resina aniônica, na concentração mais alta de 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ demonstrou resultados significativos na perda de viabilidade em células de carcinoma gástrico, atingindo cerca de 75%. Na linha A549 essa perdeu chegou aos 50%, isso se dá a alta presença de polifenóis nos extratos enriquecidos [52].

Outras atividades farmacológicas

Estudos relatam que a romã pode atuar como um possível tratamento a doença de Alzheimer. A presença de ácido galágico, castalagina, delfinidina, cianidina, punicalina e vescalagina exibiram potente atividade inibidora da Beta-secretase 1 (BACE1), com IC₅₀ valores de 1,29±0,15, 5,12±0,18, 3,99±0,17, 5,29±0,21, 5,98±0,21 e 6,18 positivo, om um IC₅₀ valor de 9,38±1,44 µM. A hidroxilação nas posições C3, C5 e C3', bem como na posição C5', aumentam a atividade inibidora de Butirilcolinesterase (BChE), esses compostos demonstraram bioatividade promissora para produção de biofármacos para o tratamento da doença de Alzheimer [53].

CONCLUSÕES

A abundância de compostos fitoquímicos presentes nas folhas, sementes, raízes, frutos e casca da *Punica granatum*, torna essa espécie uma importante espécie vegetal para estudos, nas mais diversas áreas das ciências químicas, biológicas e farmacêuticas. A diversidade de substâncias químicas permite que a romã possua potencial medicinal no tratamento de doenças fúngicas, inflamatórias, bacterianas, no tratamento de doenças provocadas por parasitas helmínticos, possível atividade no tratamento de câncer e doença de Alzheimer, além de alta capacidade antioxidante, podendo ser aplicada na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia.

A *Punica granatum* representa é uma espécie de interesse científico e econômico de sumo valor, por representar uma alternativa para produção de produtos bioativos de valor comercial e químico imensurável. A ampliação de estudos sobre o uso da *Punica granatum* e seus ativos químicos deve é essencial para o desenvolvimento de novas tecnologias que podem beneficiar a saúde humana e animal.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. A. Doostkam, S. Bassiri-Jahromi, K. Iravani. *Punica granatum* with multiple effects in chronic diseases, *Int. J. Fruit Sci.*, **20**(3), 471-494 (2020), Doi: <https://doi.org/10.1080/15538362.2019.1653809>

2. C. Liu, X. Zhao, J. Yan, Z. Yuan, M. Gu. Effects of salt stress on growth, photosynthesis, and mineral nutrients of 18 pomegranate (*Punica granatum*) cultivars, *Agronomy*, **10**(1), 27 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3390/agronomy10010027>
3. Z. Yuan, Y. Fang, T. Zhang, Z. Fei, F. Han, C. Liu, M. Liu, W. Xiao, W. Zhang, S. Wu, M. Zhang, Y. Ju, H. Xu, H. Dai, Y. Liu, Y. Chen, L. Wang, J. Zhou, D. Guan, M. Yan, Y. Xia, X. Huang, D. Liu, H. Wei, H. Zheng, The pomegranate (*Punica granatum* L.) genome provides insights into fruit quality and ovule developmental biology, *Plant Biotechnol. J.*, **16**(7), 1363-1374 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1111/pbi.12875>
4. M.H.C. Catão, M.S.P. Silva, A.D.L. Silva, R.O. Costa, Estudos clínicos com plantas medicinais no tratamento de afecções bucais: uma revisão de literatura, *J. Health Sci. Res.*, **14**(4), 279-285 (2012). Doi: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2012v14n4p%25p>
5. C.R.G Torres, C.H. Cubo, A.A. Anido, J.R. Rodrigues. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na odontologia. *Braz. Dental J.*, **3**(2), 43-52 (2000). Doi: <https://doi.org/10.14295/bds.2000.v3i2.87>
6. S.S. Dahham, M.N. Ali, H. Tabassum, M. Khan. Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica Granatum* L.), *Am. Eurasian J. Agric. Environ. Sci.*, **9**(3), 273-281 (2010).
7. I. Hmid, D. Elothmani, H. Hanine, A. Oukabli, E. Mehinagic, Comparative study of phenolic compounds and their antioxidant attributes of eighteen pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Morocco, *Arab. J. Chem.*, **10**(2), 2675-2684 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.10.011>
8. F.Z. Arkoub, L. Hamdi, L. Kahalerras, M. Hamoudi, K. Khelili, Evaluation of the in vitro and in vivo antioxidant potential of *Punica granatum* L. against toluene-induced liver injuries in rats, *Vet. World*, **15**(2), 374-382 (2020). Doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.374-382>
9. M. Khemakhem, Y. Zarroug, K. Jabou, S. Selmi, N. Bouzouita, Physicochemical characterization of oil, antioxidant potential, and phenolic profile of seeds isolated from Tunisian pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars, *J. Food Sci.*, **86**(3), 852-859 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15636>

10. P.K. Dixit, K. Nagarajan, Pharmacological and biochemical evaluation of anti-arthritic activity of *Justicia gendarussa* extract in FCA induced arthritis in Wistar rats, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, **12**, 1699-1708 (2021). Doi: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v12i3.4769>
11. M. Han, W. Hu, T. Chen, H. Guo, J. Zhu, F. Chen, Anticoccidial activity of natural plants extracts mixture against *Eimeria tenella*: An *in vitro* and *in vivo* study, *Front. Vet. Sci.*, **9**, 1066543 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1066543>
12. M.R. Franzolin, D.D.S. Courrol, F.R.D.O. Silva, L.C. Courrol, Antimicrobial activity of silver and gold nanoparticles prepared by photoreduction process with leaves and fruit extracts of *Plinia cauliflora* and *Punica granatum*, *Molecules*, **27**(20), 6860 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27206860>
13. Z. Amri, I.B. Amor, A. Zarrouk, R. Chaaba, J. Gargouri, M. Hammami, S. Hammami, Anti-glycation, antiplatelet and antioxidant effects of different pomegranate parts, *BMC Complement. Med. Ther.*, **22**(1), 339 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03824-6>
14. H. Rakhshandeh, V. Baradaran-Rahimi, Z. Habibi, Z. Sirousi, V.R. Askari, *Punica granatum* seed oil detracts peritoneal adhesion: Perusing antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic, and antiangiogenic impacts, *Physiol. Rep.*, **10**(24), e15545 (2022). Doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.15545>
15. N. Cervantes-Anaya, G. Azpilcueta-Morales, E. Estrada-Camarena, D.R. Ortega, V.P. de la Cruz, M.E. González-Trujano, C. López-Rubalcava, Pomegranate and its components, punicalagin and ellagic acid, promote antidepressant, antioxidant, and free radical-scavenging activity in ovariectomized rats, *Front. Behav. Neurosci.*, **16**, 836681 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.836681>
16. B. Hamrita, E. Noumi, F. Hafi, F. Nazzaro, M. Snoussi, Phytochemical composition and antimicrobial, and anti-quorum sensing activities of *Punica granatum* L. methanolic extract, *Iran. J. Microbiol.*, **14**(3), 373-382 (2022). Doi: <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i3.9778>
17. S. Akhtar, T. Ismail, D. Fraternali, P. Sestili, Pomegranate peel and peel extracts: Chemistry and food features, *Food Chem.*, **174**, 417-425 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.035>

18. K.A. Abo-Elyousr, A.D. Al-Qurashi, M. Saad, O.H. Ibrahim, M.A.A. Mousa, Efficacy of *Azadirachta indica* and *Punica granatum* extracts in the control of *Cuminum cyminum* Wilt disease caused by *Fusarium oxysporum* f. sp. *Cumini*, *Sustainability*, **14**(22), 15233 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/su142215233>
19. K.B. Ajaikumar, M. Asheef, B.H. Babu, J. Padikkala, The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract, *J. Ethnopharmacol.*, **96**(1-2), 171-176 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.09.007>
20. Z. Shi, X. Long, Y. Li, J. Jin, J. Li, C. Yuan, R. Jin, Protective effect of tea saponins on alcohol-induced gastric mucosal injury in mice, *ACS Omega*, **8**(1), 673-681 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05880>
21. S. Wu, L. Tian, Diverse phytochemicals and bioactivities in the ancient fruit and modern functional food pomegranate (*Punica granatum*), *Molecules*, **22**(10), 1606 (2017). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22101606>
22. G. Li, M. Chen, J. Chen, Y. Shang, X. Lian, P. Wang, Q. Ma, Chemical composition analysis of pomegranate seeds based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-Orbitrap high-resolution mass spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **187**, 113357 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113357>
23. G.T. Vidyavathi, B.V. Kumar, A.V. Raghu, T. Aravinda, U. Hani, H.A. Murthy, A.H. Shridhar, *Punica granatum* pericarp extract catalyzed green chemistry approach for synthesizing novel ligand and its metal (II) complexes: Molecular docking/DNA interactions, *J. Mol. Struct.*, **1249**, 131-656 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131656>
24. B. Fellah, M. Bannour, G. Rocchetti, L. Lucini, A. Ferchichi, Phenolic profiling and antioxidant capacity in flowers, leaves and peels of Tunisian cultivars of *Punica granatum* L, *Food Sci. Technol.*, **55**, 3606-3615 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3286-8>
25. N. Swilam, K.A. Nematallah, Polyphenols profile of pomegranate leaves and their role in green synthesis of silver nanoparticles, *Sci Rep.*, **10**(1), 148-159 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71847-5>

26. M. Fourati, S. Smaoui, H. Hlima, K. Elhadef, O. Braïek, K. Ennouri, A.C. Mti-baa, L. Mellouli, Bioactive compounds and pharmacological potential of pomegranate (*Punica granatum*) seeds - a review, *Plant Foods Hum. Nutr.*, **75**, 477-486 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00863-7>
27. A. Topalović, M. Knežević, L. Ivanović, S. Gačnik, M. Mikulic-Petkovsek, Phytochemical screening of wild pomegranate (*Punica granatum* L.) juices from the market, *J. Food Compos.*, **100**, 103933 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.103933>
28. Y. Liu, N.P. Seeram, Liquid chromatography coupled with time-of-flight tandem mass spectrometry for comprehensive phenolic characterization of pomegranate fruit and flower extracts used as ingredients in botanical dietary supplements, *J. Sep. Sci.*, **41**(15), 3022-3033 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1002/jssc.201800480>
29. E. Hernández-Corroto, M.L. Marina, M.C. García, Extraction and identification by high resolution mass spectrometry of bioactive substances in different extracts obtained from pomegranate peel, *J. Chromatogr. A.*, **1594**, 82-92 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.02.018>
30. Z. Yisimayili, R. Abdulla, Q. Tian, Y. Wang, M. Chen, Z. Sun, C. Huang, A comprehensive study of pomegranate flowers polyphenols and metabolites in rat biological samples by high-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *J. Chromatogr. A.*, **1604**, 460472 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460472>
31. R. Kachkoul, T.S. Houssaini, M. Mohim, R. Habbani, A. Lahrichi, Chemical compounds identification and antioxidant and calcium oxalate anticrystallization activities of *Punica granatum* L., *Evid Based Complement. Alternat. Med.*, **2020**, 9424510 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9424510>
32. I.F. Pérez-Ramírez, R. Reynoso-Camacho, F. Saura-Calixto, J. Pérez-Jiménez, Comprehensive Characterization of extractable and nonextractable phenolic compounds by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization–quadrupole time-of-flight of a grape/pomegranate pomace dietary supplement, *J. Agric. Food Chem.*, **66**(3), 661-673 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05901>
33. D.P.K. Anjali, J. Sahoo, Pharmacognostical and pharmacological activity of *Punica Granatum* (Pomegranate): An overview, *Int. J. Pharm. Sci.*, **11**(3), 4695–4704 (2020). Doi: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i3.2758>

34. R. Abdulla, S. Mansur, H. Lai, A. Ubul, G. Sun, G. Huang, H.A. Aisa, Qualitative analysis of polyphenols in macroporous resin pretreated pomegranate husk extract by HPLC-QTOF-MS, *Phytochem Anal.*, **28**(5), 465-473 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1002/pca.2695>
35. C.A. Topalović, M. Knežević, S. Gačnik, M. Mikulic-Petkovsek, Detailed chemical composition of juice from autochthonous pomegranate genotypes (*Punica granatum* L.) grown in different locations in Montenegro, *Food Chem.*, **330**, 127-137 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127261>
36. S. Wu, L. Tian, A new flavone glucoside together with known ellagitannins and flavones with anti-diabetic and anti-obesity activities from the flowers of pomegranate (*Punica granatum*), *Nat. Prod. Res.*, **33**(2), 252-257 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1446009>
37. M.M. Özcan, M.S. Alkaltham, N. Uslu, A. Salamatullah, Effect of different roasting methods on the bioactive properties, phenolic compounds and fatty acid compositions of pomegranate (*Punica granatum* L. cv. Hicaz) seed and oils, *J. Food Sci. Technol.*, **58**, 2283-2294 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04739-1>
38. A.H. Ahmed, M. Ejo, T. Feyera, D. Regassa, B. Mammed, S.A. Huluka, *In vitro* anthelmintic activity of crude extracts of *Artemisia herba-alba* and *Punica granatum* against *Haemonchus contortus*, *J Parasitol Res.*, **27**, 4950196 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4950196>
39. F. Castagna, R. Bava, V. Musolino, C. Piras, A. Cardamone, C. Carresi, C. Lupia, A. Bosco, L. Rinaldi, G. Cringoli, E. Palma, V. Musella, D. Britti, Potential new therapeutic approaches based on *Punica granatum* fruits compared to synthetic anthelmintics for the sustainable control of gastrointestinal nematodes in sheep, *Animals*, **12**(20), 2883 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/ani12202883>
40. A.M. Kaiaty, F.A. Salib, S.M. El-Gameel, A.M. Hussien, M.S. Kamel, Anthelmintic activity of pomegranate peel extract (*Punica granatum*) and synthetic anthelmintics against gastrointestinal nematodes in cattle, sheep, goats, and buffalos: *in vivo* study, *Parasitol Res.*, **120**, 3883-3893 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07311-8>
41. O.A. Olajide, A. Kumar, R. Velagapudi, U.P. Okorji, B.L. Fiebich, Punicalagin inhibits neuroinflammation in LPS-activated rat primary microglia, *Mol. Nutr. Food Res.*, **58**(9), 1843-1851 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400163>

42. L. Tang, T. Li, B. Zhang, Z. Zhang, X. Sun, Y. Zhu, B. Feng, Z. Su, L. Yang, H. Li, H. Liu, Y. Chen, Z. Dai, X. Zheng, M. Li, C. Li, J. Zhao, X. Qiu, S. Ye, H. Liu, G. Zheng, B. Li, C. Lu, Punicalagin alleviates psoriasis by inhibiting NF- κ B-Mediated IL-1 β transcription and caspase-1-regulated IL-1 β secretion, *Front Pharmacol.*, **13**, 817-526 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.817526>
43. A. Aygün, S. Özdemir, M. Gülcan, M.S. Yalçın, M. Uçar, F. Şen, Characterization and antioxidant-antimicrobial activity of silver nanoparticles synthesized using *Punica granatum* extract, *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, **19**(4), 2781–2788 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1007/s13762-021-03246-w>
44. M.F.A. Osman, S.S. Abdalla, S. Abdelghani, A.A. Mangi, L. Bashier Eltayeb, Anti-bacterial potential of (*Acacia nilotica*, *Trigonella foenum-graecum*, *Punica granatum* and *Commiphora myrrha*) crude extracts against diverse drug sensitive and resistant bacterial species, *Plant Sci. Today*, **9**(4), 970-976 (2022). Doi: <https://doi.org/10.14719/pst.1874>
45. A. Leesombun, L. Sariya, J. Taowan, C. Nakthong, O. Thongjuy, S. Boonmasawai, Natural antioxidant, antibacterial, and antiproliferative activities of ethanolic extracts from *Punica granatum* L. tree barks mediated by extracellular signal-regulated kinase, *Plants*, **30**(17), 22-58 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/plants11172258>
46. A. Di Sotto, M. Locatelli, A. Macone, C. Toniolo, S. Cesa, S. Carradori, M. Eufemi, G. Mazzanti, S. Di Giacomo, Hypoglycemic, antiglycation, and cytoprotective properties of a phenol-rich extract from waste peel of *Punica granatum* L. var. Dente di Cavallo DC2, *Molecules*, **24**(17), 31-03 (2019). Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24173103>
47. D. Jin, B. Zhang, Q. Li, J. Tu, B. Zhou, Effect of punicalagin on multiple targets in streptozotocin/high-fat diet-induced diabetic mice, *Food Funct.*, **11**(12), 10617-10634 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1039/D0FO01275K>
48. J.T. Jesse, K.S. Jagadish, V. Jency, Evaluation of the secondary metabolites of the waste pomegranate rind and its cytotoxicity against oral cancer (KB 3-1), *J. Pure Appl. Microbiol.*, **13**(1), 1667-1672 (2019). Doi: <https://doi.org/10.22207/JPAM.13.3.40>
49. R. Selvam, D. Anandhi, D. Saravanan, K. Revathi, Antioxidant properties of *Punica grantum* fruit rind extract against liver hepatocellular carcinoma studied in HepG2 cell line, *Res. J. Pharm. Technol.*, **12**(10), 4719-4723 (2019). Doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00813.8>

50. A.M. Hussein, N.M. El-Beih, M. Swellam, E.A. El-Hussieny, Pomegranate juice and punicalagin-mediated chemoprevention of hepatocellular carcinogenesis via regulating miR-21 and NF- κ B-p65 in a rat model, *Cancer Cell Int.*, **22**(1), 333 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02759-9>
51. M.C. Cortez-Trejo, F.J. Olivas-Aguirre, E. Dufoo-Hurtado, R. Castañeda-Moreno, H. Villegas-Quintero, J. L. Medina-Franco, S. Mendoza, A. Wall-Medrano, Potential anticancer activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruits of different color: *In vitro* and *in silico* evidence, *Biomolecules*, **12**(11), 16-49 (2022). Doi: <https://doi.org/10.3390/biom12111649>
52. F. Fathi, S.N. Ebrahimi, D.M. Pereira, B.N. Estevinho, F. Rocha, Preliminary studies of microencapsulation and anticancer activity of polyphenols extract from *Punica granatum* peels, *Can. J. Chem. Eng.*, **100**(11), 3240-3252 (2022) Doi: <https://doi.org/10.1002/cjce.24348>
53. M. Yousof-Ali, S. Zaib, S. Jannat, I. Khan, Discovery of potent and selective dual cholinesterases and β -secretase inhibitors in pomegranate as a treatment for Alzheimer's disease, *Bioorg. Chem.*, **129**, 106-137 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106137>

COMO CITAR ESTE ARTIGO

A.R.d.S. Pereira-Rodrigues, C.D. Carvalho de Alencar, Perfil químico e atividades farmacológicas da *Punica granatum* (Punicaceae): uma revisão, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **52**(2), 1074-1096 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n2.107461>