

ARTIGO ORIGINAL

Potencialidades Farmacológicas de *Punica Granatum L.* (Romãzeira) na Saúde Pública Humana: Uma atualização

Alex Lucena de Vasconcelos¹

Docente da Faculdade Estácio do Recife. Farmacêutico Dsc. Responsável pelos distritos sanitários III e VII da Prefeitura Municipal do Recife, Pernambuco, Brasil. ORCID: 0000-0003-0248-3950 ¹

RESUMO

Fundamentos: Dentre as espécies medicinais cujo uso e pesquisa são fomentadas pelo governo federal brasileiro, tendo em vista o interesse de uso na atenção básica, destaca-se *Punica granatum* conhecida popularmente no Brasil como romã.

Objetivo: Identificar, reunir e analisar criticamente dados relevantes na literatura sobre os aspectos farmacológicos desta espécie historicamente consumida em virtude de seus benefícios à saúde, mas que continua atraindo o interesse como uma espécie potencial na fitoterapia moderna.

Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se como base de dados o National Library of Medicine – PubMed nos últimos dez anos. A análise dos dados foi baseada nas recomendações do protocolo PRISMA, dividida em três etapas para inclusão dos artigos, com base na leitura dos títulos, resumos para triagem e texto completo.

Resultados: Observou-se que as folhas, as flores, os frutos e as sementes de *Punica granatum* são amplamente utilizadas na medicina popular devido ao seu amplo potencial terapêutico. Estudos de toxicidade revelam que a espécie pode ser considerada não tóxica. As diversas atividades apresentadas são resultantes da presença de altos teores de polifenóis em seus tecidos que compõem o fitocomplexo. Muitos artigos científicos foram publicados de maneira crescente nos últimos dez anos, comprovando suas atividades farmacológicas, onde a maioria tem focado nas atividades antioxidante, antibacteriana, anticâncer e anti-inflamatória da planta.

Conclusão: Diante dos resultados apresentados, verifica-se que esta trata-se de uma espécie exótica, com múltiplas atividades farmacológicas comprovadas, tornando-a uma fonte promissora de biomoléculas a ser utilizada na potencial elaboração de fitoterápicos.

Palavras-chave: Romã, Farmacologia, Fitoterapia.

INTRODUÇÃO

Utilizadas como alternativa as carências de acesso ao serviço de saúde, além do fácil preparo das formulações caseiras, as plantas medicinais estão sempre presentes em diversas

comunidades. Pensando na melhoria da atenção à saúde aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), o governo federal criou a Política e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – PPNPMF¹. Como resultado dessa política,

observa-se a criação de ferramentas que fomentam o uso e a pesquisa de plantas pela rede de atenção básica, a exemplo da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS².

Dentre estas espécies destaca-se *Punica granatum*, uma espécie originária do oriente, distribuída em todo o mundo, conhecida popularmente no Brasil como romãzeira, onde adaptou-se bem às zonas áridas e semiáridas. É considerada como o membro predominante desta família, devido aos fatores históricos, étnicos medicinais e mitológicos associados a esta espécie³. É citada em várias tradições como na mitologia grega, na arte egípcia, no antigo testamento e no Talmude da Babilônia^{4,5}. Diversos usos medicinais têm sido atribuídos a esta espécie como hemostático, antibacteriano, antifúngico, antiviral, cicatrizante, no tratamento de bronquite, diarreia, problemas digestivos, impotência sexual e diabetes^{6,7}.

Bhandary et al⁸, realizaram um estudo de toxicidade para determinar a faixa de dosagem segura do extrato da casca do fruto desta espécie por via oral. Demonstrou-se que não foram observados sinais de toxicidade com a administração diária de 2000 mg/kg de extrato etanólico por via oral, durante 28 dias em camundongos, sendo considerado como não tóxico. Resultados semelhantes foram encontrados por Ahad e colaboradores⁹, onde o estudo de toxicidade oral aguda mostrou que os extratos brutos são seguros até a dosagem de 2.000 mg/kg de peso corporal.

Paralelamente ao uso tradicional, suas potencialidades medicinais têm sido confirmadas mediante diferentes atividades farmacológicas, como anti-inflamatória¹⁰, antioxidante¹¹, anticarcinogênica¹², neuroprotetora¹³, hipoglicêmica¹⁴, dentre outras. Diante deste panorama, este trabalho tem o propósito de identificar, reunir e analisar criticamente dados relevantes na literatura sobre os aspectos farmacológicos desta espécie historicamente consumida em virtude de

seus benefícios à saúde, mas que continua atraindo o interesse como uma espécie potencial na fitoterapia moderna.

MÉTODOS

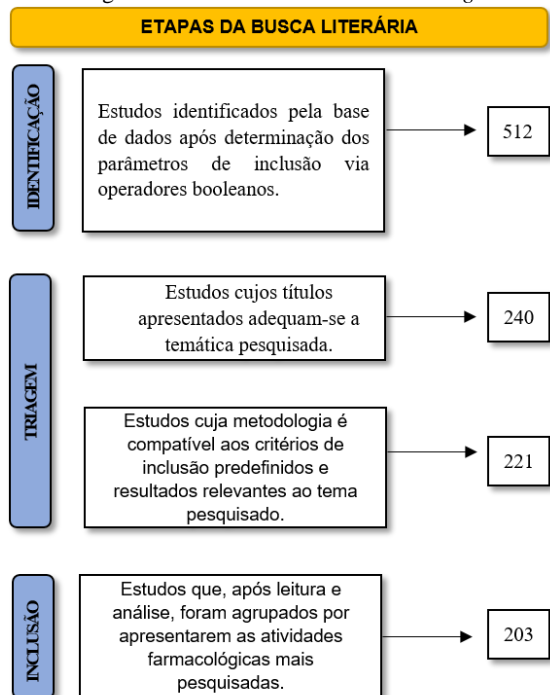
Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se como base de dados o National Library of Medicine – PubMed. Na busca e refinamento dos artigos foram utilizados como operadores booleanos os termos ("*Punica granatum*") e (*activity or uses*). Como critérios de inclusão estão os artigos de estudo original, em língua inglesa publicados nos últimos dez anos, no período de 2011 a 2021. Foram excluídos da pesquisa as revisões teóricas e relatos de casos. A análise dos dados foi baseada nas recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) com adaptações¹⁵. Esta análise foi dividida em três etapas para inclusão dos artigos, com base na leitura dos títulos, resumos para triagem e texto completo. Na leitura dos resumos, o nível de evidência dos estudos foram avaliados a fim de determinar a confiança de seus resultados. Os resumos que não atenderam aos critérios de inclusão foram eliminados. Os demais registros e aqueles cujos resumos não forneceram informações suficientes para decidir sobre sua exclusão foram selecionados para avaliação em texto completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial na base de dados científica, de acordo com os parâmetros estabelecidos, resultou num total de 512 artigos. A partir das etapas de identificação, triagem e inclusão dos artigos a serem selecionados para este estudo, observou-se um total de 202 artigos. Com isto, o refinamento da pesquisa resultou numa redução de pouco

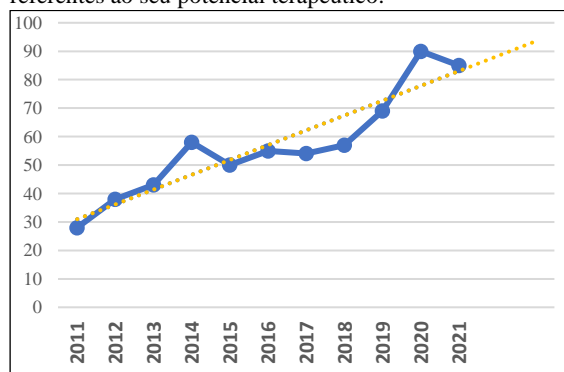
mais de 60% com relação aos dados iniciais, obtendo-se trabalhos originais que apresentam um alto grau de relevância referente as atividades farmacológicas para esta espécie, conforme Figura 1.

Figura 1. Fluxograma com o resultado da busca integrativa dos artigos referentes às atividades farmacológicas de *Punica granatum*.



Observa-se um aumento crescente de publicações referentes a esta espécie nos últimos 10 anos, com uma média de publicação de 63 artigos por ano com um aumento crescente de 1% (Figura 2).

Figura 2. Quantidade de publicações realizadas sobre a espécie *Punica granatum L.* nos últimos dez anos, referentes ao seu potencial terapêutico.

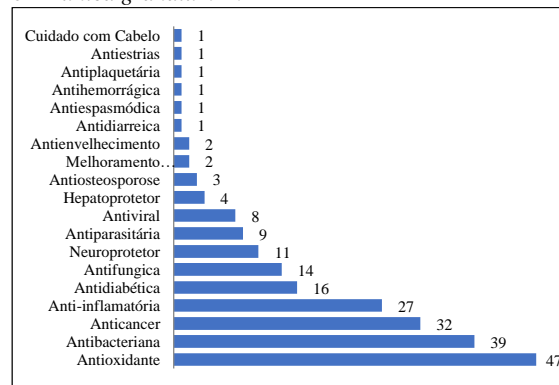


Resultados semelhantes foram observados por Wu e Tian¹⁶, onde foi realizada uma revisão sobre as características estruturais e analíticas dos metabolitos secundários que foram identificados em diferentes tecidos desta espécie. Este fato pode ser justificado em virtude dos inúmeros benefícios relatados nos últimos anos para a saúde humana, passando a atrair grande interesse dos consumidores. Além disso, a romã é utilizada atualmente como um alimento funcional em diversas formas de suplementos dietéticos¹⁷.

A presença de uma grande infinidade de metabólitos secundários tem sido relatada nos diferentes órgãos vegetais desta planta, como taninos, flavonoides, lignanas, Triterpenos, fitoesteroides, ácidos graxos, lipídeos, ácidos orgânicos e ácidos fenólicos (Moga et al, 2021). Observa-se a grande importância de seu perfil fitoquímico uma vez que torna possível avaliar determinantes estruturais de suas bioatividades, bem como as interações aditivas, antagônicas ou sinérgicas destas substâncias em misturas complexas^{16, 18}.

Dentre os ensaios farmacológicos mais realizados recentemente, destacam-se as atividades antioxidante, antibacteriana, anticâncer e anti-inflamatória, correspondendo a 20, 18, 14 e 12 por cento, respectivamente, dos artigos incluídos ao final das etapas de pesquisa (Figura 3).

Figura 3. Número de publicações por atividade farmacológica investigada dentre os artigos selecionados em *Punica granatum L.*



Segundo informações trazidas por diferentes estudos epidemiológicos, sabe-se que quantidades consideravelmente maiores de antioxidantes naturais na alimentação humana são responsáveis por diminuir a morbimortalidade para várias formas de doenças¹⁹.

O desenvolvimento de diferentes distúrbios, como câncer, inflamação, doenças hepáticas ou derivadas do envelhecimento, é decorrente da presença de espécies reativas de oxigênio no corpo humano²⁰. Ao estimular e sustentar os mecanismos de defesa celular, os antioxidantes podem ajudar a prevenir os componentes celulares contra o dano oxidativo causado por espécies de radicais livres²¹. Nos estudos realizados por Zeghad et al²², onde foi avaliada a capacidade antioxidante dos frutos de *Punica granatum*, observa-se a presença de $15,39 \pm 0,08$ de polifenóis (mg/g GAE g⁻¹). Em adição, verificou-se um teor de $12,95 \pm 0,07$ de flavonoides (mg/g QE g⁻¹). O ensaio de varredura antioxidante por DPPH apresentou resultados de $0,600 \pm 0,003$ (mg/mL), demonstrando uma forte correlação entre o teor de polifenóis e esta atividade.

Naghizadeh-Baghi et al²³, a fim de investigar os efeitos do suco de *P. granatum* no estresse oxidativo em jovens durante atividade física severa, observaram que os níveis de arilesterase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e a capacidade antioxidante total após intensa atividade física aumentou significativamente ($p < 0,05$), demonstrando que a suplementação com esta espécie modula significativamente o estresse oxidativo e, portanto, protege contra lesão oxidativa por atividade física em jovens do sexo masculino saudáveis.

Devido ao elevado número de infecções cujos agentes etiológicos são resistentes a estes medicamentos, além do surgimento de novas cepas patogênicas é cada vez maior o número de pesquisas que busquem alternativas aos antibióticos comumente utilizadas na prática clínica. Observa-se,

atualmente, *Punica granatum* como uma alternativa segura e econômica na busca por novas biomoléculas com capacidade antimicrobiana tendo em vista o seu amplo perfil de metabólitos²⁴.

Com o objetivo de avaliar a capacidade antimicrobiana, antioxidante e anti-hiperglicêmica do extrato de casca do fruto da romã, Barathikannan e colaboradores²⁵ observaram em seus estudos que a fração acetato de etila apresentou o maior teor de polifenóis ($218, 152 \pm 1,73$ mg de equivalente de catecol/g) e, paralelamente, desenvolveu a maior capacidade oxidativa de redução de DPPH e além o maior espectro de atividade antimicrobiana.

Na pesquisa realizada por Gomes et al²⁶, cujo propósito foi avaliar a atividade antimicrobiana do extrato glicólico de romã contra o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis*, observou-se a alta capacidade desta espécie no combate a esta bactéria Gram-negativa oportunista, a qual desempenha um papel dominante nas formas crônicas e agressivas de periodontite.

A abordagem terapêutica para o tratamento e prevenção do câncer é ponderada pelo binômio benefício-risco, em virtude de que muitos agentes quimioterápicos apresentem em si potencial cancerígeno, pois podem atingir células normais. Diante disso, verifica-se o imenso interesse atual pela busca de formulações fitoterápicas ricas em polifenóis com efeito anticâncer²⁷.

Nas pesquisas conduzidas por Joseph e colaboradores²⁸, o polissacarídeo galactomanano, isolado da casca do fruto, conhecido por exibir anteriormente excelente atividade antioxidante e propriedades imunomoduladoras, exibiu citotoxicidade significativa contra células cancerosas por meio da indução de apoptose sem toxicidade *in vivo* em ratos, em uma concentração até 2000 mg/ Kg de peso corporal, sugerindo seu potencial como agente anticâncer de maneira isolada ou como adjuvante à quimioterapia. Em adição, Zahin e colaboradores²⁹,

demonstrou que as propriedades antioxidantes e antígenotóxicas demonstradas *in vitro* são atribuídas a punicalagina, um elagitanino encontrado na casca da fruta desta espécie. Além disso, a fração enriquecida dessa substância demonstrou um profundo efeito antiproliferativo em células de câncer de pulmão humano.

Em virtude de muitas condições patológicas estarem associadas à inflamação, observa-se uma necessidade clínica cada vez maior de produtos anti-inflamatórios de eficácia comprovada. Sabe-se que esta trata-se de uma resposta natural das defesas do corpo e é essencial no processo de reparo do tecido; no entanto, a inflamação crônica está associada a dor e desconforto e está implicada como um estágio preliminar em condições de morbimortalidade, como câncer e doenças cardiovasculares^{30, 31}.

Neste contexto, ensaios com o objetivo de determinar a atividade anti-inflamatória e a profundidade de penetração na pele de extratos de casca de romã associados a frações enriquecidas de taninos totais da romã e zinco na pele *ex vivo*³². Observou-se o downregulation da Cox 2 a partir da aplicação da formulação a base de romã. Além disso, a presença de punicalagina foi detectada em toda a pele, em particular nas regiões mais profundas, indicando que esta espécie tem potencial como uma nova abordagem de uso para melhorar a inflamação e a dor associadas a uma série de doenças de pele, incluindo feridas e ceratite estromal herpética.

A pancreatite aguda refere-se à inflamação do pâncreas com efeitos adversos desfavoráveis, relacionando-se ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos. Sabe-se que o estresse oxidativo tem um papel importante na patogênese da pancreatite, porém não existe um método terapêutico específico para tratamento desta doença. Assim, Minaiyan e colaboradores³³ decidiram estudar o efeito protetor de frações extrativas de sementes de romã nesta patologia induzida por

ceruleína. Os autores observaram a progressão da doença a partir do uso de do extrato hidroalcoólico de suas sementes em ratos, concluindo que, devido às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de romã, pode ser considerado um bom candidato à medicina alternativa com efeitos benéficos na prevenção e tratamento desta patologia.

Diversas atividades farmacológicas de relevância têm sido realizadas com esta espécie, como os ensaios de Jain e colaboradores³⁴, que isolaram a dilactona do ácido valoneico de extratos metanólicos de casca do fruto. Foi possível demonstrar sua significativa atividade antidiabética dose dependente, mantendo os níveis glicêmicos dentro na normalidade tanto em ensaios *in vitro* quanto *in vivo*.

Estudo recente³⁵, ao investigar novas espécies no combate a resistência antifúngica demonstrada por diferentes espécies de *Candida*, demonstrou que o extrato hidroalcoólico da casca da romã apresentou resultados estatisticamente significativos e superiores a atividade antifúngica do fluconazol em cepas de *Candida glabrata* resistente a este antibiótico.

Alguns estudos têm avaliado a capacidade antiviral de alguns metabólitos secundários derivados de plantas, uma vez que podem desempenhar papéis importantes na prevenção e neutralização da rápida propagação de infecções. Em decorrência do período pandêmico vivenciado nos últimos anos, um dos grandes esforços tem sido a procura de potenciais neutralizantes para a infecção causada por SARS-CoV-2. Usando abordagens *in vitro*, Tito et al³⁶ relatam a capacidade de extrato da casca da romã na atenuação da interação entre as proteínas virais e receptores celulares, em particular aquelas envolvidas na entrada do vírus nas células hospedeiras e sua replicação, abrindo novas oportunidades para o emprego de extratos naturais para o desenvolvimento de terapias eficazes e

inovadoras na luta contra o novo Corona vírus humano.

CONCLUSÕES

Observa-se que as folhas, as flores, os frutos e as sementes de *Punica granatum* são amplamente utilizados na medicina popular devido ao seu amplo potencial terapêutico. As diversas atividades apresentadas são resultantes da presença de altos teores de polifenóis em seus tecidos, especialmente flavonoides e taninos, além de polissacarídeos e outras moléculas que compõem o fitocomplexo.

Muitos artigos científicos foram publicados de maneira crescente nos últimos dez anos, comprovando suas atividades farmacológicas, onde a

maioria tem focado nas atividades antioxidante, antibacteriana, anticâncer e anti-inflamatória da planta. Diante dos resultados apresentados, verifica-se que esta é uma espécie exótica, com múltiplas atividades farmacológicas comprovadas, tornando-a uma fonte promissora de biomoléculas a ser utilizada na potencial elaboração de fitoterápicos.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Centro Universitário Estácio do Recife no qual é bolsista do Programa Pesquisa Produtividade da Estácio Recife, pelo fomento a pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília 2009; 135 (Série C. Projetos, Programas e Relatórios): https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_mediciniais_fitoterapicos.pdf
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS. DAF/SCTIE/MS Fev 2009: <http://portal.arquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2017/junho/06/renisus.pdf>. Acesso em 12 nov. 2021.
3. Wu S, Tian L. Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules* 2017; 22(10):1606.
4. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ* 2000; 321(7269):1153-1154. Doi:10.1136/bmj.321.7269.1153
5. Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK. *Punica granatum* (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1056:311-27. Doi: 10.1196/annals.1352.015.
6. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(2):177-206. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.006.
7. Pirbalouti AG, Koohpayeh A, Karimi I. The wound healing activity of flower extracts of *Punica granatum* and *Achillea kellalensis* in Wistar rats. *Acta Pol Pharm* 2010; 67(1): 107–110.
8. Bhandary BSK, Sharmila KP, Kumari NS, Bhat V. Acute and subacute toxicity study of the ethanol extracts of *Punica granatum* (Linn). Whole fruit and seeds and synthetic ellagic acid in swiss albino mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2013; 6(4): 192-198.
9. Ahad S, Tanveer S, Malik TA, Nawchoo IA. Anticoccidial activity of fruit peel of *Punica granatum L.* *Microb Pathog* 2018; 116:78-83. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.015.
10. Rahimi HR, Arastoo M, Ostad SN. A comprehensive review of *Punica granatum* (pomegranate) properties in toxicological, pharmacological, cellular and molecular biology researches. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2012; 11(2): 385.
11. Kachkoul R et al. Chemical Compounds Identification and Antioxidant and Calcium Oxalate Anticrystallization Activities of *Punica granatum L.*

- Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 24. Doi: 10.1155/2020/9424510.
12. Esther Lydia D et al. Photo-activated synthesis and characterization of gold nanoparticles from *Punica granatum L.* seed oil: An assessment on antioxidant and anticancer properties for functional yoghurt nutraceuticals. *J Photochem Photobiol B* 2020; 1(206):111868. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111868.
 13. Fathy SM, El-Dash HA, Said NI. Neuroprotective effects of pomegranate (*Punica granatum L.*) juice and seed extract in paraquat-induced mouse model of Parkinson's disease. *BMC Complement Med Ther* 2021; 21(1):130. Doi: 10.1186/s12906-021-03298-y.
 14. Mestry SN, Dhodi JB, Kumbhar SB, Juvekar AR. Attenuation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by *Punica granatum Linn.* leaves extract. *J Tradit Complement Med* 2016; 7(3):273-280. Doi: 10.1016/j.jtcme.2016.06.008.
 15. Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372(71).
 16. Wu S, Tian L. Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules* 2017; 22(10):1606. Doi: 10.3390/molecules22101606.
 17. Newman R, Lansky E, Block M. Pomegranate: The Most Medicinal Fruit; Basic Health Publications: Laguna Beach, CA, USA, 2007.
 18. Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Curr Pharm Des* 2019; 25(16):1817-1827. Doi: 10.2174/1381612825666190708183941.
 19. Bunea A, Rugina DO, Zotita AMP, 2011. Comparative polyphenolic content and antioxidant activities of some wild and cultivated blue berries from Romania. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici* 2011; 39 (2): 70-76.
 20. Ma X et al. Polyphenolic compounds and antioxidant properties in mango fruits. *Scientia Horticulturae* 2011; 129 (1): 102-107. 2011. Doi:10.1016/j.scienta.2011.03.015.
 21. Kumaran A, Karunakaran RJ. In vitro antioxidant activities of methanol extracts of five *Phyllanthus* species from India. *LWT - Food Science and Technology* 2007; 40 (2): 344-352. Doi: 10.1016/j.lwt.2005.09.011.
 22. Zeghad N, Ahmed E, Belkhiri A, Heyden YV, Demeyer K. Antioxidant activity of *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrus aurantium* and *Opuntia ficus indica* fruits cultivated in Algeria. *Heliyon* 2019. Doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01575.
 23. Naghizadeh-Baghi A, Mazani M, Shadman-Fard A, Nemati A. *Punica granatum* juice effects on oxidative stress in severe physical activity. *Mater Sociomed* 2015;27(1):48-51. Doi: 10.5455/msm.2014.27.48-51.
 24. Abdollahzadeh S et al. Antibacterial and antifungal activities of *Punica granatum* peel extracts against oral pathogens. *Journal of Dentistry* 2011; 8(1):1-6.
 25. Barathikannan K et al. Chemical analysis of *Punica granatum* fruit peel and its in vitro and in vivo biological properties. *BMC Complement Altern Med* 2016; 30(16): 264. Doi: 10.1186/s12906-016-1237-3.
 26. GOMES, A. P.; FIGUEIREDO, L.M.A.; et al. *Punica granatum L.* (Pomegranate) Extract: *In Vivo* Study of Antimicrobial Activity against *Porphyromonas gingivalis* in Galleria mellonella Model.” *The Scientific World Journal* vol. 2016 (2016). doi: 10.1155/2016/8626987.
 27. Panth N, Manandhar B, Paudel KR. Anticancer Activity of *Punica granatum* (Pomegranate): A Review. *Phytother Res* 2017; 31(4): 568-578. Doi: 10.1002/ptr.5784.
 28. Joseph MM, Aravind SR, George SK, Varghese S, Sreelekha TT. A galactomannan polysaccharide from *Punica granatum* imparts in vitro and in vivo anticancer activity. *Carbohydr Polym* 2013; 98(2):1466-75. Doi: 10.1016/j.carbpol.2013.07.023.
 29. Zahin M, Ahmad I, Gupta RC, Aqil F. Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo[a]pyrene induced DNA adducts. *Biomed Res Int* 2014; 2014:467465. Doi: 10.1155/2014/467465.
 30. Xu J, Zhao Y, Aisa HA. Anti-inflammatory effect of pomegranate flower in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages. *Pharm Biol* 2017; 55(1): 2095-2101. Doi: 10.1080/13880209.2017.1357737.
 31. Laveti D et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12(5): 349-61. Doi: 10.2174/18715281113129990053.
 32. David MJ, Houston JB, Stephen P. Denyer, Charles M. Heard. Anti-inflammatory activity of *Punica granatum L.* (Pomegranate) rind extracts applied topically to ex vivo skin, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017; 112: 30-37. Doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.014.
 33. Minaiyan M, Zolfaghari B, Taheri D, Gomarian M. Preventive Effect of Three Pomegranate (*Punica granatum L.*) Seeds Fractions on Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Mice. *Int J Prev Med* 2014; 5(4): 394-404.
 34. Jain V, Viswanatha GL, Manohar D, Shivaprasad HN. Isolation of Antidiabetic Principle from Fruit Rinds of *Punica granatum*. *Evid Based Complement*

Alternat Med 2012; 147202. Doi: 10.1155/2012/147202.

35. Jayan L, Priyadharsini N, Ramya R, Rajkumar K. Evaluation of antifungal activity of mint, pomegranate and coriander on fluconazole-resistant *Candida glabrata*. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24(3):517-522. Doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_355_19.
36. Tito A, Colantuono A, Pirone L, Pedone E, Intartaglia D, Giamundo G, Conte I, Vitaglione P, Apone F. Pomegranate Peel Extract as an Inhibitor of SARS-CoV-2 Spike Binding to Human ACE2 Receptor (in vitro): A Promising Source of Novel Antiviral Drugs. *Front Chem.* 2021 Apr 28;9:638187. doi: 10.3389/fchem.2021.638187.
37. Barros DDES. et al. Médicos plantonistas de unidade de terapia intensiva: perfil sócio demográfico, condições de trabalho e fatores associados à síndrome de burnout. *Bras de Terapia Intensiva* 2008; 20(3):235–240.
38. Tallo FS et al. Intubação orotraqueal e a técnica da sequência rápida: uma revisão para o clínico. *Rev Bras de Clínica Médica* 2011; 9(3):211–217.
39. Yamanaka CS et al. Intubação orotraqueal: avaliação do conhecimento médico e das práticas clínicas adotadas em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras de Terapia Intensiva* 2010; 22(2):103–111.
40. Guirro UBDOP, Martins SCR, Munechika M. Assessment of Anesthesiologists Rapid Sequence Induction Technique in a University Hospital. *Rev Bras de Anestesiologia* 2012; 62(3):335–345.
41. Algie CM et al. Effectiveness and risks of cricoid pressure during rapid sequence intubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2015(4).