



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I- CAMPINA GRANDE
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA GENERALISTA**

MYLLENA LARISSA DE SALLES OLIVEIRA

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE MEL DE ABELHAS SEM FERRÃO
(*MELIPONA SUBNITIDA* DUCKE) E AGENTES ANTIMICROBIANOS POR
TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS**

**CAMPINA GRANDE
2024**

MYLLENA LARISSA DE SALLES OLIVEIRA

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE MEL DE ABELHAS SEM FERRÃO
(MELIPONA *SUBNITIDA* DUCKE) E AGENTES ANTIMICROBIANOS POR
TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)
apresentado ao Departamento do Curso de
Farmácia generalista da Universidade Estadual
da Paraíba, como requisito parcial à obtenção
do título de Farmacêutico.

Área de concentração: Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes.

**CAMPINA GRANDE
2024**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

O48e Oliveira, Myllena Larissa de Salles.
Estudo de compatibilidade entre mel de abelhas sem ferrão (*Melipona Subnitida Ducke*) e agentes antimicrobianos por técnicas termoanalíticas [manuscrito] / Myllena Larissa de Salles Oliveira. - 2024.
44 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
- Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas".

1. Técnicas térmicas. 2. Estabilidade térmica. 3. Antibacterianos. 4. Composição dos méis. I. Título

21. ed. CDD 615

MYLLENA LARISSA DE SALLES OLIVEIRA

ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE MEL DE ABELHAS SEM FERRÃO
(MELIPONA SUBNITIDA DUCKE) E AGENTES ANTIMICROBIANOS POR
ANÁLISES TÉRMICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Farmácia da Universidade Estadual
da Paraíba, como requisito parcial à
obtenção do título de BACHARELA EM
FARMÁCIA

Aprovada em: 13/09/2024.

Documento assinado eletronicamente por:

- **Felipe Hugo Alencar Fernandes** (***.026.964-**), em **03/12/2024 13:47:53** com chave **57249420b19611efb86d2618257239a1**.
- **Paulo César Dantas da Silva** (***.194.894-**), em **03/12/2024 14:42:16** com chave **efd09c62b19d11ef8c611a1c3150b54b**.
- **Lidiane Pinto Correia** (***.912.274-**), em **04/12/2024 18:26:38** com chave **7210d050b28611ef816e2618257239a1**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Termo de Aprovação de Projeto Final

Data da Emissão: 05/12/2024

Código de Autenticação: af663b



A Deus e Nossa Senhora do Perpétuo Socorro por toda luz e proteção. Aos meus pais e meu irmão por todo apoio, esforço e educação. Ao meu namorado por toda força e abrigo, DEDICO.

“Quem como Deus? Ninguém como Deus!”
São Miguel Arcanjo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	(a) TG dos méis A, B, C e D; (b) DTA dos méis A, B, C e D.....	13
Figura 2 –	(a) TG da amoxicilina; (b) DTA da amoxicilina.....	16
Figura 3 –	(a) TG do Mel A, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, amoxicilina e das misturas binárias (1:1)	17
Figura 4 –	(a) TG do Mel B, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, amoxicilina e das misturas binárias (1:1)	18
Figura 5 –	(a) TG do Mel C, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, amoxicilina e das misturas binárias (1:1)	19
Figura 6 –	(a) TG do Mel D, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, amoxicilina e das misturas binárias (1:1)	20
Figura 7 –	(a) TG da cefazolina; (b) DTA da cefazolina	24
Figura 8 –	(a) TG do Mel A, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, cefazolina e das misturas binárias (1:1)	25
Figura 9 –	(a) TG do Mel B, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, cefazolina e das misturas binárias (1:1)	26
Figura 10 –	(a) TG do Mel C, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, cefazolina e das misturas binárias (1:1)	27
Figura 11 –	(a) TG do Mel D, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, cefazolina e das misturas binárias (1:1)	28
Figura 12 –	(a) TG do levofloxacino; (b) DTA do levofloxacino	32
Figura 13 –	(a) TG do Mel A, levofloxacino e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, levofloxacino e das misturas binárias (1:1)	33
Figura 14 –	(a) TG do Mel B, levofloxacino e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, levofloxacino e das misturas binárias (1:1)	34
Figura 15 –	(a) TG do Mel C, levofloxacino e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, levofloxacino e das misturas binárias (1:1)	35
Figura 16 –	(a) TG do Mel D, levofloxacino e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, levofloxacino e das misturas binárias (1:1)	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação das amostras dos méis pesquisados.....	11
Tabela 2 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	14
Tabela 3 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	14
Tabela 4 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	14
Tabela 5 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	14
Tabela 6 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de amoxicilina, na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	21
Tabela 7 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	21
Tabela 8 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	21
Tabela 9 –	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	21
Tabela 10–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	21
Tabela 11–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de cefazolina, na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	29
Tabela 12–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	29
Tabela 13–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	29
Tabela 14–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	29
Tabela 15–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	29
Tabela 16–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de levofloxacino, na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	37
Tabela 17–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min ¹	37
Tabela 18–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10°C min ¹	37
Tabela 19–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10°Cmin ¹	37
Tabela 20–	Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10° C min ¹	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo geral	11
2.2	Objetivos específicos	11
3	METODOLOGIA	11
3.1	Obtenção das amostras	11
3.2	Caraterização térmica e compatibilidade	11
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1	Caracterização térmica	12
4.1.1	Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e amoxicilina	13
4.1.2	Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e cefazolina	24
4.1.3	Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e levofloxacino	32
5	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE MEL DE ABELHAS SEM FERRÃO
(MELIPONA SUBNITIDA DUCKE) E AGENTES ANTIMICROBIANOS POR
TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS**

**COMPATIBILITY STUDY BETWEEN STINGLESS BEE HONEY (MELIPONA
SUBNITIDA DUCKE) AND ANTIMICROBIAL AGENTS USING
THERMOANALYTICAL TECHNIQUES**

Myllena Larissa de Salles Oliveira¹

RESUMO

Os méis de abelhas sem ferrão apresentam benefícios terapêuticos devido a sua composição de metabólitos secundários, incluindo atividade antibacteriana. Dentre as espécies, a *M. subnitida* Ducke tem demonstrado eficácia em associação com antimicrobianos, visto que, a resistência bacteriana tem crescido gradualmente. A presente pesquisa objetivou realizar um estudo de compatibilidade entre o mel de abelhas sem ferrão e agentes antimicrobianos por técnicas térmicas. Misturas binárias (1:1) de mel e antimicrobiano, foram submetidas ao aquecimento por técnicas térmicas de análise térmica diferencial (DTA) e termogravimetria (TG) na razão de aquecimento de 10 °C/ min. Para isso, foram utilizadas 4 amostras de mel obtidas na cidade de São José dos Cordeiros – PB e os antimicrobianos usados foram: amoxicilina, cefazolina e levofloxacino. Os resultados demonstraram que as misturas dos méis com amoxicilina apresentaram eventos térmicos semelhantes com as amostras isoladas, com perdas de massas análogas e etapas endotérmicas confirmadas nas curvas de DTA. Essa baixa interação físico-química possibilita uma provável associação para fins terapêuticos. Com relação a mistura com a cefazolina, nota-se equivalência entre as etapas, porém, o mel D destaca-se no primeiro evento, o qual apresentou um efeito endotérmico bem acentuado (78,28-107,02°C), associado a possível concentração de água presente neste mel e no segundo evento exibiu uma etapa exotérmica diferente dos demais méis. Já o mel B diferenciou-se no segundo evento, em que apresentou uma provável junção de três etapas térmicas acentuadas. No que se refere ao comportamento térmico do levofloxacino e os méis, identificou-se semelhança com os eventos dos compostos puros, com exceção do mel C, que se diferenciou no segundo evento, com uma perda de massa mais acentuada de 10,28% e a formação de dois picos endotérmicos seguidos, dispostos na curva de DTA. No último evento das misturas, nota-se na DTA, uma sequência de pequenos picos exotérmicos e nas curvas de TG, uma perda de massa acentuada. Diante dessa intensa interação físico-química do fármaco com os méis, verifica-se que os compostos associados apresentam algumas etapas distintas que podem influenciar na estabilidade térmica. Portanto, ao analisar o comportamento térmico de todas as misturas, o antibiótico amoxicilina apresentou uma provável maior compatibilidade térmica com os méis do que os demais antibióticos testados. Enquanto que a mistura com a cefazolina demonstrou boa compatibilidade apenas com os méis A e C, que são os méis da florada de marmeleiro, considerados os menos viscosos e com menor teor de fenóis totais. O levofloxacino apresentou comportamento térmico semelhante aos méis A, B e D e forte interação com o mel C, que pode estar associado à sua época de colheita e maior teor de umidade. Com isso, observa-se que as técnicas térmicas auxiliam para novos estudos acerca da compatibilidade dos méis de *M. subnitida* Ducke com os antimicrobianos, visto que, contribuem para caracterização e estabilidade térmica desses compostos quando são utilizados puros e associados.

Palavra-chave: técnicas térmicas; estabilidade térmica; antibacterianos; composição dos méis.

COMPATIBILITY STUDY BETWEEN STINGLESS BEE HONEY (MELIPONA SUBNITIDA DUCKE) AND ANTIMICROBIAL AGENTS USING THERMOANALYTICAL TECHNIQUES

Myllena Larissa de Salles Oliveira¹

ABSTRACT

Honey from stingless bees has therapeutic benefits due to its composition of secondary metabolites, including antibacterial activity. Among the species, *M. subnitida* Ducke has shown efficacy in association with antimicrobials, since bacterial resistance has been gradually increasing. The aim of this research was to carry out a compatibility study between stingless bee honey and antimicrobial agents using thermal techniques. Binary mixtures (1:1) of honey and antimicrobials were heated using differential thermal analysis (DTA) and thermogravimetry (TG) techniques at a heating rate of 10 °C/min. For this, 4 samples of honey obtained in the city of São José dos Cordeiros - PB were used and the antimicrobials used were: amoxicillin, cefazolin and levofloxacin. The results showed that the mixtures of honeys with amoxicillin presented similar thermal events to the isolated samples, with analogous mass losses and endothermic steps confirmed in the DTA curves. This low level of physicochemical interaction makes it possible to associate them for therapeutic purposes. In relation to the mixture with cefazolin, the stages were equivalent, but honey D stood out in the first event, which showed a very pronounced endothermic effect (78.28-107.02°C), associated with the possible concentration of water present in this honey and in the second event it showed an exothermic stage different from the other honeys. Honey B, on the other hand, differed in the second event, where it showed a probable combination of three marked thermal stages. With regard to the thermal behavior of levofloxacin and the honeys, similarities were identified with the events of the pure compounds, with the exception of honey C, which differed in the second event, with a more pronounced mass loss of 10.28% and the formation of two endothermic peaks in a row, arranged on the DTA curve. In the last event of the mixtures, the DTA shows a sequence of small exothermic peaks and the TG curves show a marked loss of mass. Given this intense physicochemical interaction between the drug and the honeys, it can be seen that the associated compounds have some distinct stages that can influence thermal stability. Therefore, when analyzing the thermal behavior of all the mixtures, the antibiotic amoxicillin probably showed greater thermal compatibility with the honeys than the other antibiotics tested. While the mixture with cefazolin showed good compatibility only with honeys A and C, which are the honeys from the quince blossom, considered to be the least viscous and with the lowest total phenol content. Levofloxacin showed similar thermal behavior to honeys A, B and D and strong interaction with honey C, which may be associated with its harvest time and higher moisture content. As a result, it can be seen that thermal techniques are useful for further studies into the compatibility of *M. subnitida* Ducke honeys with antimicrobials, since they contribute to the characterization and thermal stability of these compounds when they are used pure or in combination.

Keywords: thermal techniques; thermal stability; antibacterials; composition of honeys.

1 INTRODUÇÃO

O mel de abelha é um alimento nutritivo com uma variedade de metabólitos secundários que contribuem para sua aplicabilidade terapêutica. Dentre os méis de abelha, destaca-se o mel de abelhas sem ferrão, o qual, é uma solução concentrada de açúcares, com predominância de frutose e glicose (De Sousa *et al.*, 2016). A *Melipona subnitida* Ducke (jandaíra) é uma das

espécies de abelha sem ferrão meliponina que é frequentemente cultivada na região Nordeste (Carvalho, Koedam, Imperatriz-fonseca, 2014).

Os flavonoides e os compostos fenólicos são destacados entre os metabólitos secundários encontrados no mel. Do ponto de vista terapêutico, esses metabólitos demonstram atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, cardioprotetora, neuroprotetiva, entre outras (Mutha *et al.*, 2021). Além de propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes características do mel de *M. subnitida* Ducke, também apresentaram atividades inibitórias de espectro maior e mais amplo do que o mel produzido por abelhas do gênero *Apis*, contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, incluindo as cepas multirresistentes (Ng *et al.*, 2020).

As propriedades antimicrobianas do mel apresentam-se como uma alternativa viável ao combate a microrganismos, seja de forma isolada ou em associação com antibióticos, visto que, novos medicamentos antimicrobianos são escassos e devido à crescente prevalência de bactérias multirresistentes (MDR) que causam falhas no tratamento (Huemer *et al.*, 2020). Quando antibióticos são usados de forma inadequada, as bactérias desenvolvem resistência bacteriana e podem transportar informações umas às outras por meio de troca de plasmídeos. Isso levou o surgimento de abordagens alternativas para o tratamento de infecções bacterianas (Nabipour *et al.*, 2015).

Os agentes antimicrobianos demonstram sua eficácia no tratamento de doenças infecciosas, porém, a prevalência de resistência torna-se maior ao longo dos anos. Dentre esses agentes, a amoxicilina pertence a um grupo de antibióticos chamados penicilinas, que é uma classe muito importante de antibióticos β -lactâmicos usados em terapia devido à sua toxicidade específica para bactérias gram-negativas e gram-positivas, além de boa absorção e penetração nos tecidos. Todavia, microrganismos como *Staphylococcus aureus*, já apresentam resistência devido a beta-lactamase, o que leva à redução da atividade dessa droga (Sodhi *et al.*, 2021).

A cefazolina é uma cefalosporina de primeira geração de largo espectro e é utilizada para o tratamento de uma série de infecções por bactérias gram-positivas e negativas. No entanto, segundo Kawamura *et al.* (2022), a cefazolina também têm desenvolvido histórico de resistência bacteriana e o aumento no surgimento de *E. coli* resistente à cefazolina em muitos países é uma grande preocupação. Ademais, o levofloxacino é outro agente antibacteriano que destaca-se nesse aspecto, o qual apresenta amplo espectro, pertence à família das fluoroquinolonas, são aplicados sistemicamente e amplamente utilizado para o tratamento de infecções pulmonares. Este antibiótico demonstrou mutações nos seus genes alvos relacionados a resistência em *Helicobacter pylori* em crianças na China, em que, de 79 cepas testadas, 12 foram resistentes ao levofloxacino (Zhang *et al.*, 2020).

Apesar dos metabólitos secundários do mel apresentar propriedades semelhantes aos antibióticos, sua composição pode variar dependendo do local em que se encontra o apiário bem como a época da coleta, sendo necessário o desenvolvimento de técnicas que avaliem a variabilidade metabólica destes bioativos (Aroucha *et al.*, 2019). No entanto, são poucos os estudos sobre as suas características físico-químicas, que auxiliam na definição de padrões de qualidade para sua comercialização (Sousa *et al.*, 2009).

A aplicação de técnicas térmicas é viável para investigar as respostas dos méis das abelhas a variações significativas de temperatura e pode ser utilizada como um procedimento para avaliar a particularidade do mel de abelhas sem ferrão e sua interação físico-química com os agentes antibacterianos, visto que, a associação desses compostos pode ser uma alternativa para diminuição do uso excessivo de antimicrobianos e redução da prevalência de resistência dos microrganismos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar o estudo de compatibilidade entre o mel de abelhas sem ferrão (*M. subnitida* Ducke) frente a agentes reposicionados antimicrobianos.

2.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos:

- caracterizar as amostras de mel de abelhas sem ferrão (*M. subnitida* Ducke) bem como dos agentes antimicrobianos por técnicas térmicas de análise térmica diferencial (DTA) e termogravimetria (TG);
- produzir misturas binárias (1:1) usando méis de abelhas sem ferrão (*M. subnitida* Ducke) de diferentes floradas (aroeira e marmeleiro) e agentes antimicrobianos reposicionados (amoxicilina, cefazolina e levofloxacino);
- analisar possíveis interações químicas e físicas entre os méis de abelha sem ferrão e os agentes antimicrobianos.

3 METODOLOGIA

3.1 Obtenção das amostras

As amostras de mel de jandaíra (*Melipona subnitida* Ducke) foram obtidas na cidade de São José dos Cordeiros – PB. Foram analisadas quatro amostras de mel da abelha *Apis mellífera*, sendo duas predominantemente das floradas de marmeleiro e duas de aroeira. A primeira coleta foi realizada ao final do período de estiagem (março de 2022), e a segunda durante o início do período chuvoso (junho de 2022). A avaliação da interação mel/antimicrobianos foi realizada utilizando técnicas térmicas. Os antimicrobianos usados foram: amoxicilina (penicilina), cefazolina (cefalosporina) e levofloxacino (fluorquinolona), adquiridos no comércio local.

Tabela 1 - Classificação das amostras dos méis pesquisados.

Amostra	Florada predominante	Quantidade de amostras	Período de coleta
Mel A	Marmeleiro	01	Março/2022
Mel B	Aroeira	01	Março/2022
Mel C	Marmeleiro	01	Junho/2022
Mel D	Aroeira	01	Junho/2022

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

3.2 Caracterização térmica e compatibilidade

As diferentes amostras de méis e dos agentes antimicrobianos foram avaliadas em um analisador térmico simultâneo modelo DTG 60 da Shimadzu usando uma razão de aquecimento de 10 °C/min em atmosfera de nitrogênio (inerte) com vazão de 100 mL/min. As amostras de

5,00±0,05mg foram acondicionadas em porta amostra de alumina (para termogravimetria) e as amostras de 2 mg em porta amostra alumínio (para análise térmica diferencial em sistema fechado). Os dados obtidos foram de termogravimetria (TG/DTG) e de análise térmica diferencial (DTA) onde foi possível avaliar os eventos térmicos. Nas mesmas condições foram avaliados o mel e os agentes antimicrobianos individualmente e suas respectivas misturas binárias na proporção 1:1 para análise da possível interação entre os compostos. Os dados foram analisados usando o software Origin 2018.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

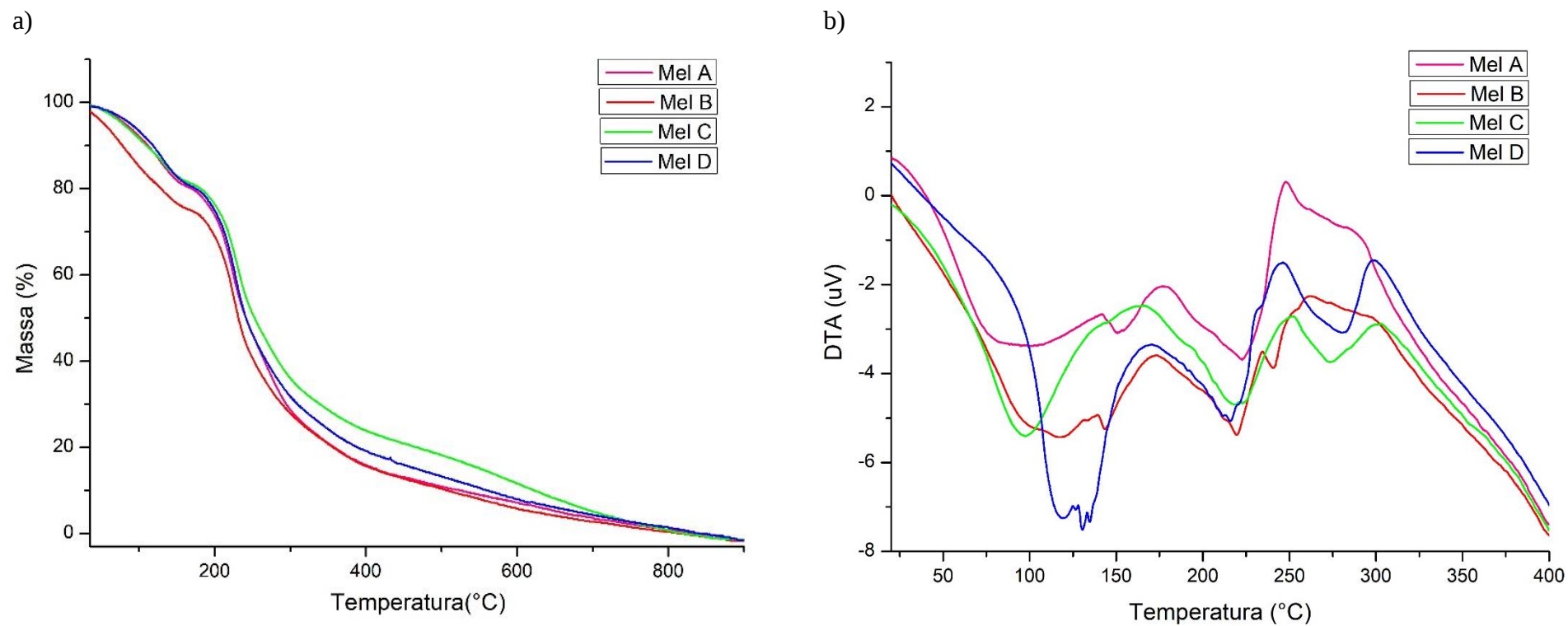
4.1 Caracterização térmica

Os eventos térmicos por técnicas de TG e DTA, estão representados nas figuras 1 a 16 e foram observados na razão de aquecimento de 10°C/min, conforme dispostos nas tabelas 2 a 13.

O uso de antibióticos irregularmente e de forma frequente têm contribuído para o aumento da resistência bacteriana. Com isso, sua associação com compostos naturais, como o mel, pode ser utilizada para redução desse agravante. Assim, técnicas térmicas são capazes de caracterizar eventos de perdas de massas em função da temperatura e etapas de degradação e fusão desses compostos, seja de forma isolada ou em associação. O mel puro quando apresenta maior teor de umidade pode causar fermentação indesejada durante o armazenamento e isso depende de vários fatores, como a época de colheita, o grau de maturidade alcançado na colméia e os fatores geográficos e ambientais. Já a estabilidade térmica dos medicamentos varia com o processo de produção e solubilidade, em que, temperaturas elevadas de armazenamento ou transporte podem gerar ineficácia dos antibióticos. Essas variações podem ser identificadas e analisadas por técnicas termoanalíticas de TG e DTA, que através das curvas e eventos característicos de cada amostra, podem observar os fatores intrínsecos dos compostos. Isso favorece a análise da compatibilidade térmica e interação físico-química do mel e dos antibióticos em associação para melhor aplicabilidade terapêutica (Cayli *et al.*, 2017; Bhalchandra, Joshi, Jawalkar, 2022).

4.1.1 Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e amoxicilina

Figura 1- (a) TG dos méis A, B, C e D; (b) DTA dos méis A, B, C e D.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 2 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel A	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	103,91°C	212,10°C	246,19°C	329,69°C
T final (°C)	153,58°C	240,84°C	284,50°C	890,06°C
Perda de massa (%)	17,59%	28,25%	24,96%	24,78%

Fonte: Adaptado de GUIMARÃES *et al.*, 2024.

Tabela 3 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel B	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	54,93°C	210,35°C	241,92°C	402,70°C
T final (°C)	107,53°C	233,08°C	278,33°C	893,38°C
Perda de massa (%)	20,91%	28,99%	26,85%	16,04%

Fonte: Adaptado de GUIMARÃES *et al.*, 2024.

Tabela 4 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel C	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	84,81°C	223,09°C	251,45°C	418,76°C
T final (°C)	145,89°C	240,35°C	282,56°C	892,54°C
Perda de massa (%)	18,28%	30,16%	22,95%	28,24%

Fonte: Adaptado de GUIMARÃES *et al.*, 2024.

Tabela 5 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas do mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

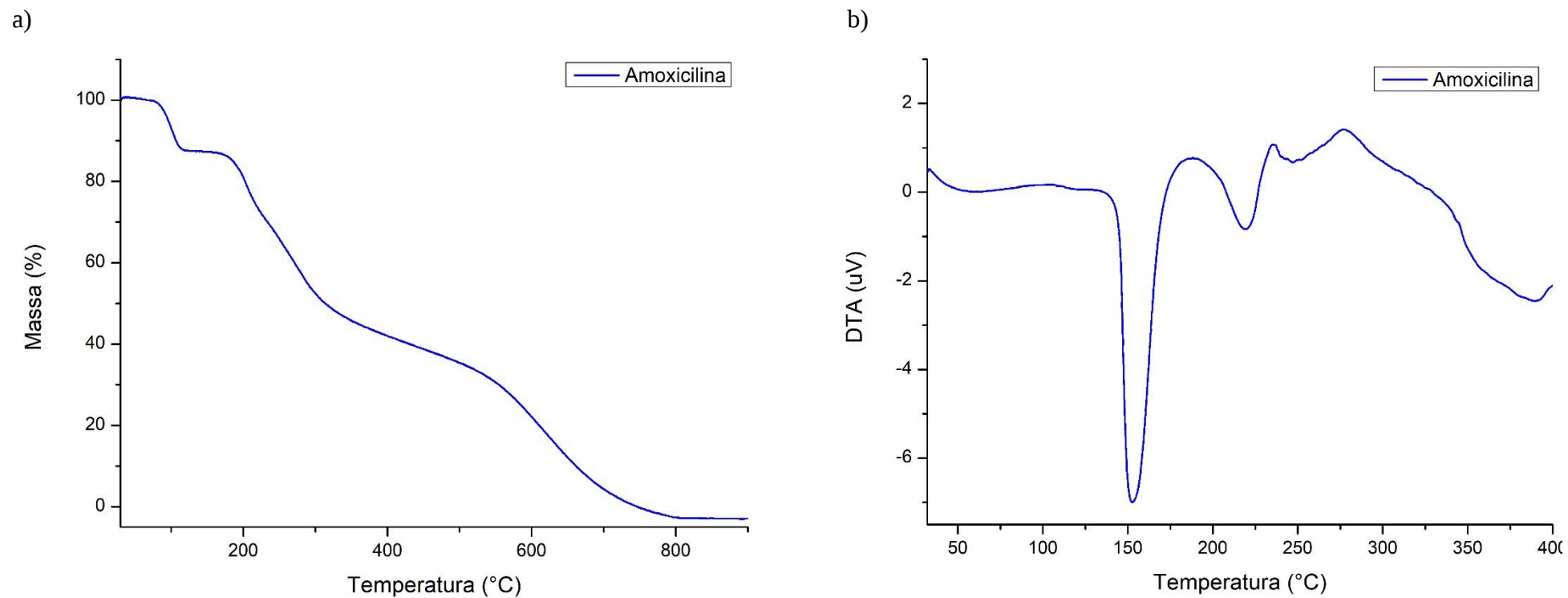
Mel D	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	107,05°C	208,64°C	219,50°C	249,48°C
T final (°C)	138,74°C	256,95°C	236,33°C	877,84°C
Perda de massa (%)	15,79%	11,57%	20,50%	46,54%

Fonte: Adaptado de GUIMARÃES *et al.*, 2024.

Ao observar os dados da figura 1, as curvas térmicas dos méis puros apresentam no primeiro evento térmico uma perda de massa de 15-20%, que pode estar associada à provável perda de água presente no mel, devido a rápida variação de massa no início do aquecimento. No segundo evento térmico, nos méis A, B e C ocorreu uma perda de massa maior de 28-30% em um intervalo de temperatura menor, sendo confirmado pelo evento endotérmico nas curvas de DTA (Figura 1-b), que pode estar relacionado a degradação de açúcares como a frutose, que apresenta ponto de fusão variando de 100 a 110°C. Esse evento é indicado nas curvas de DTA em 118,62°C. No entanto, o mel D (Figura 1-indicado de azul) apresentou neste evento térmico uma rápida perda de massa de 11,57% (Tabela 5) e nas curvas de DTA apresentou uma etapa endotérmica bastante acentuada, se destacando dos demais méis, com temperatura de pico em 141,04°C. Isso pode ser associado a fusão dos açúcares ou minerais presentes no mel em maior concentração ou devido às condições climáticas, visto que, esse mel foi coletado em época chuvosa. Resultados semelhantes foram encontrados por Silva *et al.* (2013). O terceiro evento apresenta uma rápida perda de massa (20-26%) em função da temperatura, em que, se associa a degradação de açúcares como a sacarose (PF: 185°C), que pode ser confirmado pela fusão nas curvas de DTA em 187,45°C. Também se relaciona a degradação de proteínas, que estão diretamente relacionadas com a condutividade elétrica do mel. O último evento apresenta nas curvas de DTA temperatura *onset* em 275,63°C e de pico em 280,37°C, o qual associa-se a

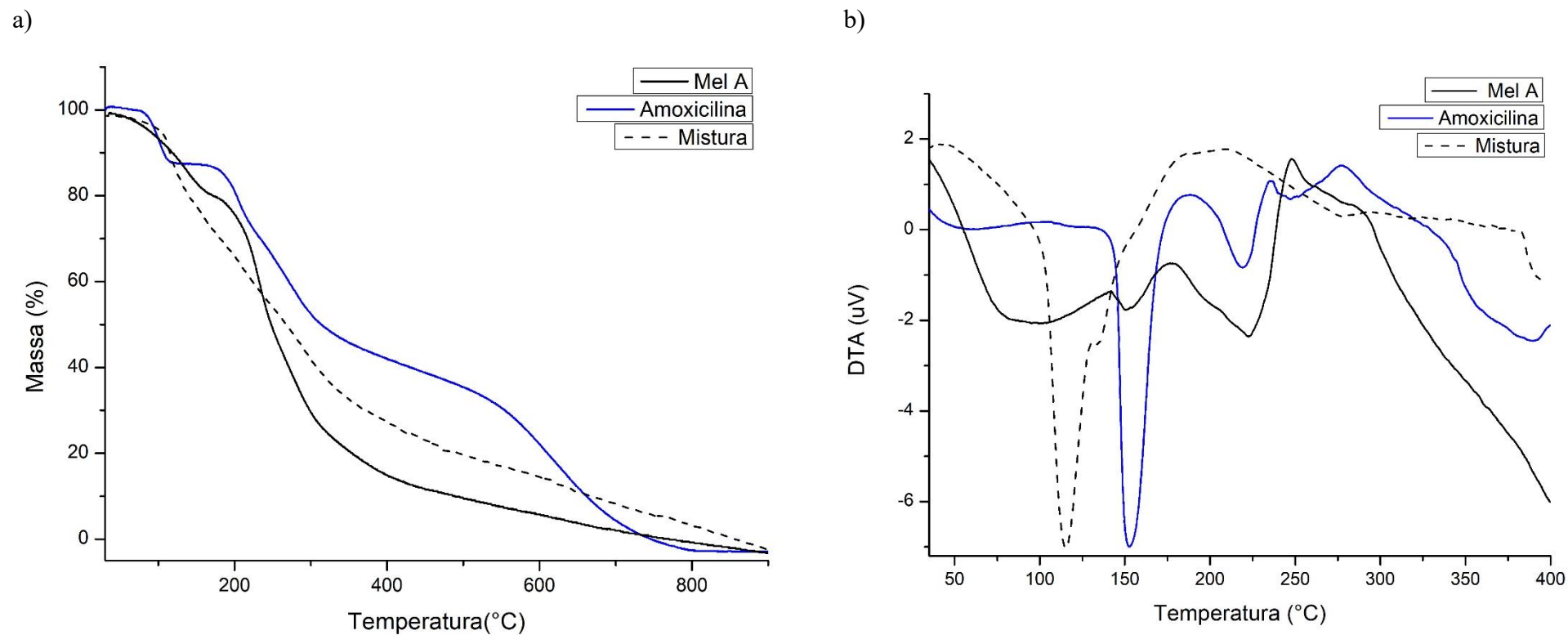
decomposição de açúcares mais complexos (mono-,di-,tri- e oligossacarídeos), devido às altas temperaturas de aquecimento e maior perda de massa (28,54-38,02%) nas curvas de TG, corroborando com os resultados encontrados por Wanderley *et al.* (2015).

Figura 2- (a) TG da amoxicilina; (b) DTA da amoxicilina.



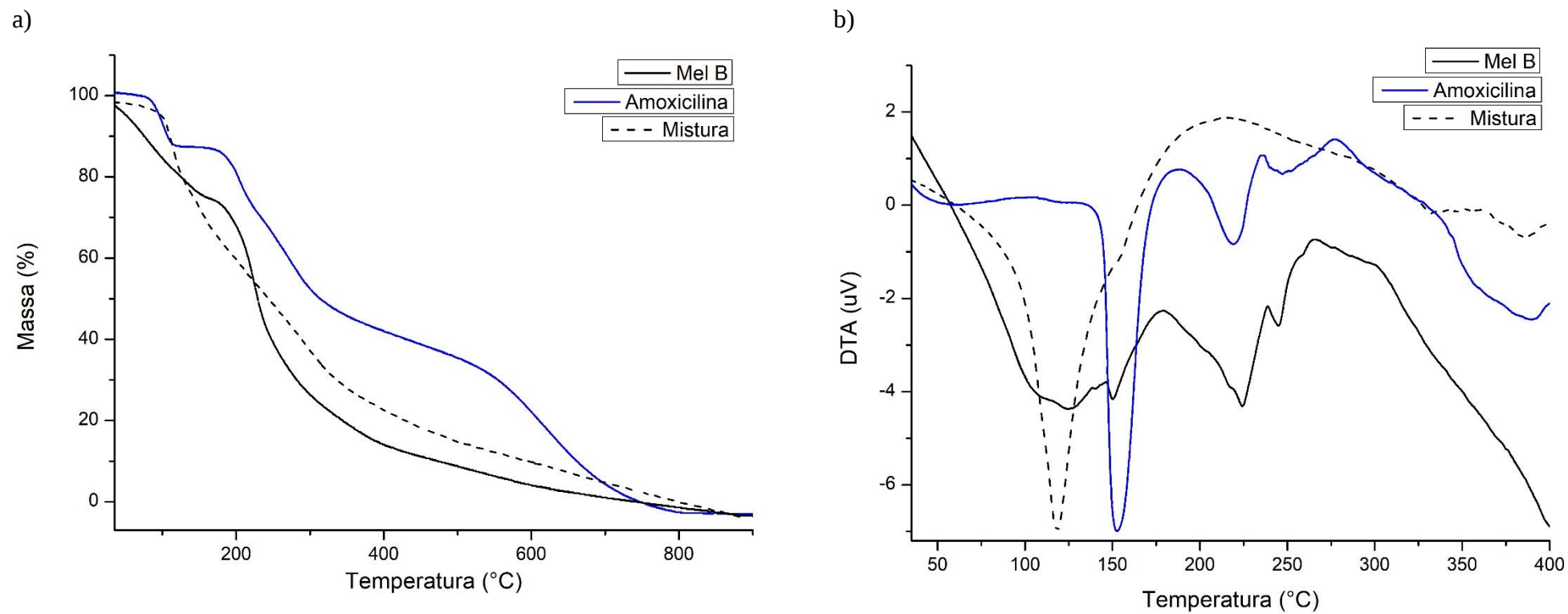
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 3- (a) TG do Mel A, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, amoxicilina e das misturas binárias (1:1).



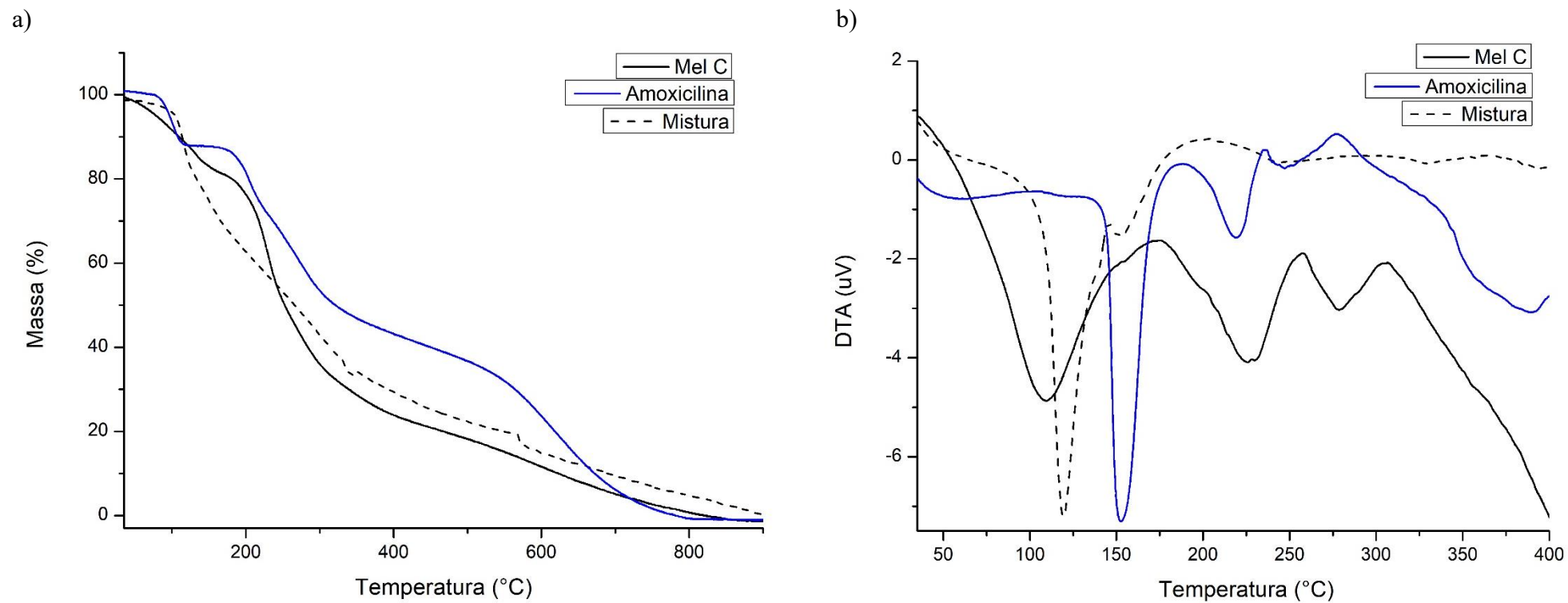
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 4- (a) TG do Mel B, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, amoxicilina e das misturas binárias (1:1).



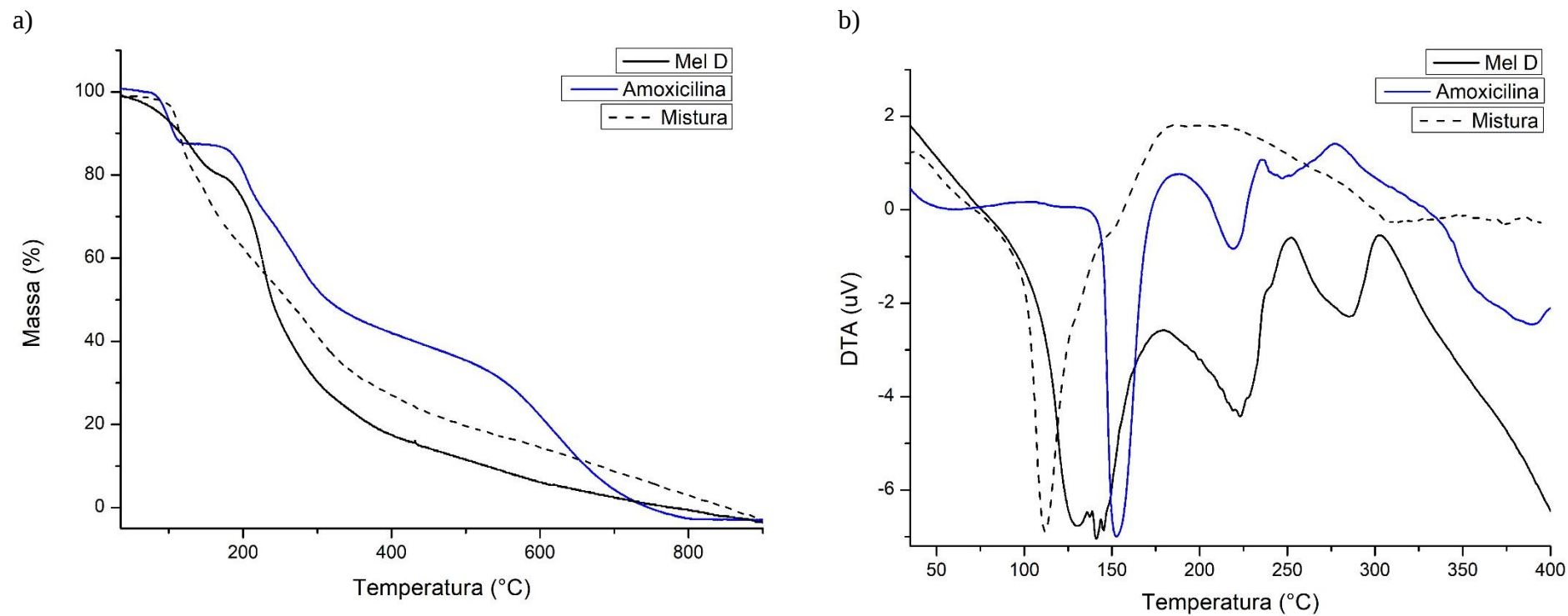
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 5- (a) TG do Mel C, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, amoxicilina e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 6- (a) TG do Mel D, amoxicilina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, amoxicilina e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Tabela 6 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de amoxicilina, na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Amoxicilina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	69,48°C	118,76°C	184,69°C	351,25°C
T final (°C)	116,35°C	179,85°C	228,19°C	887,85°C
Perda de massa (%)	4,26%	13,31%	30,84%	44,37%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 7 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel A+Amoxicilina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	71,39°C	110,49°C	149,66°C	306,68°C
T final (°C)	100,55°C	131,09°C	299,77°C	882,91°C
Perda de massa (%)	2,79%	18%	25,59%	36,32%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 8 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel B+Amoxicilina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	84,58°C	110,11°C	178,76°C	324,21°C
T final (°C)	104,19°C	133,65°C	319,39°C	881,03°C
Perda de massa (%)	1,85%	22,84%	25,90%	30,91%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 9 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel C+Amoxicilina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	93,17°C	110,07°C	141,01°C	303,92°C
T final (°C)	126,55°C	123,50°C	300,02°C	890,95°C
Perda de massa (%)	3,06%	11,22%	30,07%	35,71%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Tabela 10 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de amoxicilina e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min¹.

Mel D+Amoxicilina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	83,61°C	107,45°C	137,76°C	306,95°C
T final (°C)	104,45°C	121,52°C	302,13°C	894,70°C
Perda de massa (%)	1,90%	14,57%	35,89%	37,29%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Ao analisar as curvas térmicas do antibiótico amoxicilina puro (Figura 2), observa-se quatro eventos térmicos (Tabela 6), sendo o primeiro evento térmico (69,48-116,35°C) com perda de massa de 4,26% que pode ser atribuído à perda de água, devido a rápida perda de massa no início do aquecimento. No segundo evento, nota-se na curva de DTA um efeito endotérmico acentuado com temperatura de pico em 152,95°C, com perda contínua de massa de cerca de 13,31% sem formação de platô nas curvas de TG (118,76-179,85°C), o qual pode ser relacionado a cristalização das moléculas de amoxicilina. Segundo Nabipour *et al.* (2015) quando as moléculas de amoxicilina atingem 163 °C, elas acumulam energia suficiente para se moverem para um arranjo muito ordenado para cristalização. O terceiro evento térmico (184,69-

228,19°C) com perda de massa de 30,84%, pode ser relacionado ao início da decomposição do fármaco e fusão da amoxicilina em 194°C. Esse evento é indicado nas curvas de DTA em 219,92°C. Em seguida ocorre uma sequência de efeitos exotérmicos na faixa de 351,25°C a 887,85°C, com perda de massa de 44,37% demonstrando que o composto sofreu decomposição térmica e oxidativa no nitrogênio, em concordância com os resultados de Ardelean *et al.* (2022). Assim como, no estudo de Paula *et al.* (2018) esses eventos foram associados com a decomposição da amoxicilina, levando à degradação completa da amostra.

Ao analisar o comportamento térmico da amoxicilina isoladamente, é possível observar que alteração da sua estabilidade térmica inicia em temperaturas maiores que 180°C. De acordo com o estudo de Palma *et al.* (2016), os picos endotérmicos estão associados a presença de partículas estáveis e cristalinas de amoxicilina em solução aquosa, que “derretem” cooperativamente com o aumento da temperatura. Também estão associados à desidratação e à perda de cristal de hidrato do tri-hidrato de amoxicilina. Além disso, tanto o estado cristalino do pó de amoxicilina quanto das partículas insolúveis em suspensão líquida possui ambas as estruturas estabilizadas por entalpia positiva, ou seja, fundem com efeito de calor endotérmico. Já os picos exotérmicos estão associados à degradação química das moléculas de amoxicilina, em que, contribui para que a amoxicilina seja altamente instável e sujeita à hidrólise e rápida degradação em vários produtos de degradação, o qual o anel beta-lactâmico torna-se suscetível à clivagem por vários processos bióticos e abióticos (Sodhi *et al.*, 2021).

A compatibilidade térmica entre compostos é importante para análise das interações físico-químicas e para o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica estável. Combinações desfavoráveis de fármacos e excipientes, por exemplo, podem alterar tanto a estabilidade quanto a biodisponibilidade do fármaco na formulação. Com isso, técnicas térmicas visam verificar as alterações de massa das amostras em condições de altas temperaturas, sendo possível avaliar fatores, como: a volatilização de água, que desempenha um papel essencial nas interações para o controle de umidade. Ademais, em análises de misturas binárias, quando ocorre a supressão, surgimento ou deslocamento de eventos térmicos característico do fármaco, pode indicar uma possível interação dos compostos. (Fernandes, 2014; Liltorp *et al.*, 2011).

Nesse sentido, ao confrontar os dados das figuras 3, 4, 5 e 6 com os dados das tabelas 7, 8, 9 e 10, tendo em vista a compatibilidade das misturas dos méis com o antibacteriano em questão, algumas etapas térmicas foram condizentes com os compostos isolados (Figura 1 e 2). Assim, as curvas das misturas apresentaram o primeiro evento associado a uma provável volatilização da água, com perda de massa de 2,4%. A segunda etapa térmica apresenta na curva de TG perda de massa de 16,65% (109-53-127,44°C) e um efeito endotérmico acentuado com temperatura de pico em 116,28°C na curva de DTA, presentes em ambos os compostos puros, relacionado a fusão dos açúcares (frutose e sacarose) nos méis e início da fusão do fármaco. O terceiro evento térmico (157,79-305,32°C), apesar de ocorrer perdas de massas em temperaturas semelhantes, é possível observar nas curvas de DTA, que nenhuma das misturas apresentaram formação de efeito endotérmico, que são característicos das amostras de mel e da amoxicilina, que pode estar relacionado a provável fusão das amostras.

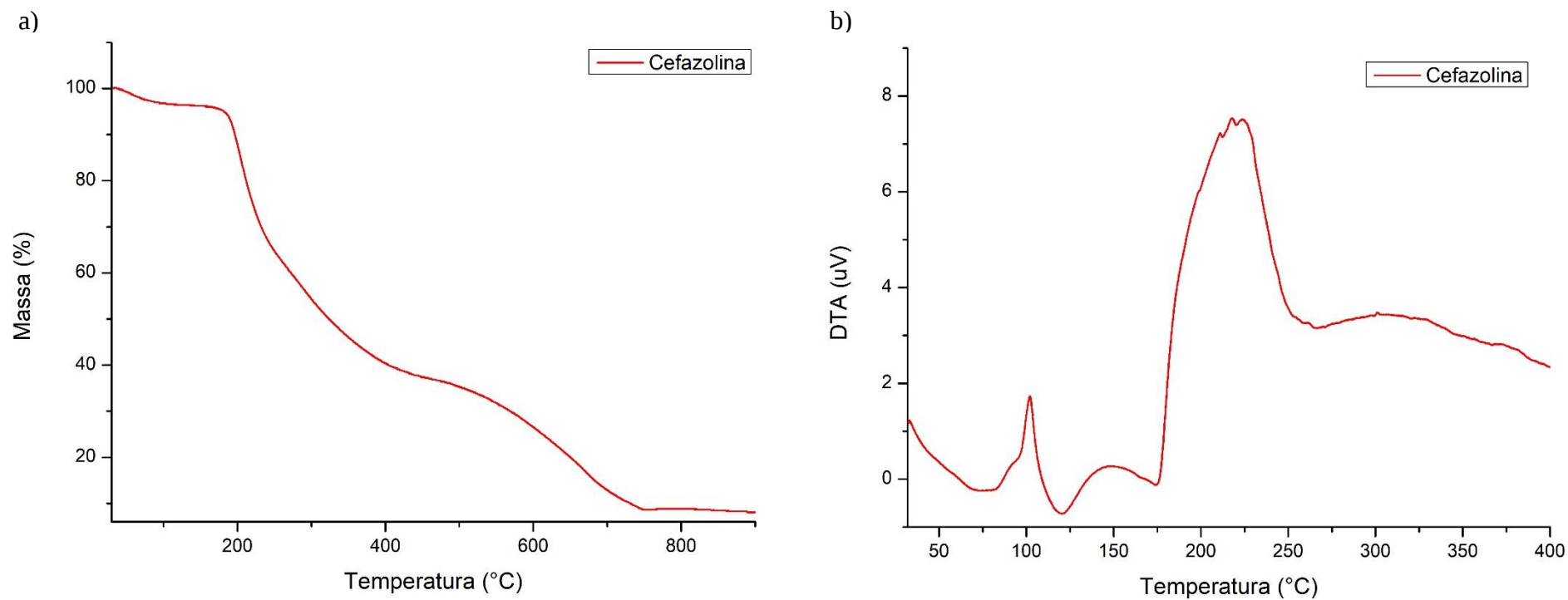
O último evento (310,44-887,39°C) apresentou maior perda de massa (35,05%), que pode estar associado a possível degradação de açúcares mais complexos e decomposição dos compostos sintéticos presentes no antibiótico. Esse evento pode ser observado na curva de DTA em 365,54°C. Assim, nota-se que os eventos térmicos dos compostos puros foram identificados na mistura, a qual, diferenciou-se apenas em relação a pequenas variações de temperaturas. Essas variações, podem ser observadas nas curvas de DTA (Figura 3-b, 4-b, 5-b e 6-b), onde a segunda etapa térmica com efeito endotérmico da mistura ocorre entre 110-130°C, sendo semelhante a etapa de fusão de açúcares dos méis, enquanto que esse evento da amoxicilina isolada inicia em torno de 140°C. Com isso, observa-se que apesar do segundo evento está

presente em ambas amostras isoladas, a temperatura de ocorrência da mistura foi mais semelhante ao mel isolado do que ao antibiótico.

Dessa forma, identifica-se uma baixa variação térmica das misturas de amoxicilina com os méis, que pode estar relacionada a compatibilidade de seus compostos, visto que, não houve formação de platô desconhecidos ou perdas de massas inesperadas, demonstrando que essa associação pode ser benéfica termicamente. Ao analisar essa compatibilidade no âmbito microbiológico, Khan *et al.* (2020) realizou testes de difusão e relatou que uma concentração mais baixa de mel tem mais efeito quando usada sozinha e com penicilina (contra *Streptococcus* e *Klebsiella*), pois o antibiótico não conseguiu espaço para difusão devido à alta viscosidade do açúcar. Porém, com a diluição, os compostos ativos do mel passaram a atuar lado a lado com os antibióticos e, com isso, aumentaram a eficácia. Assim, verifica-se que essa associação também é positiva em testes microbiológicos, o que contribui para potencialização da atividade antibacteriana.

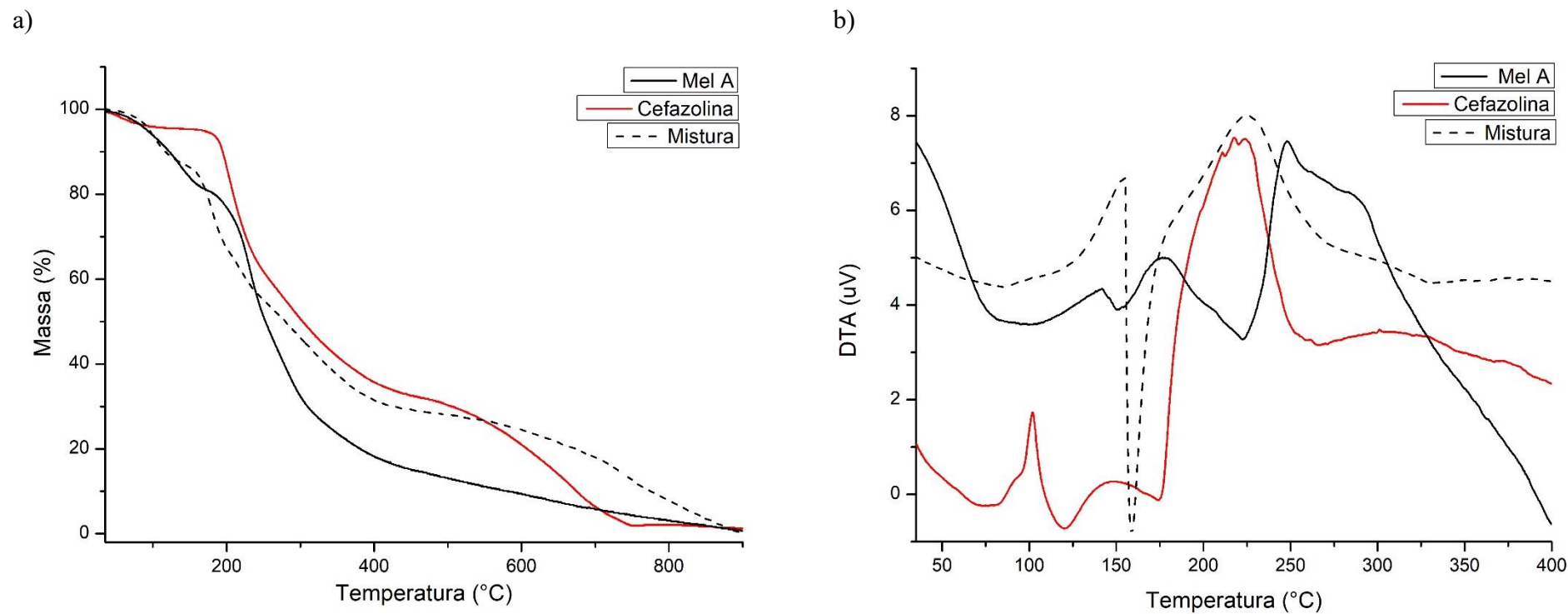
4.1.2 Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e cefazolina

Figura 7- (a) TG da cefazolina; (b) DTA da cefazolina



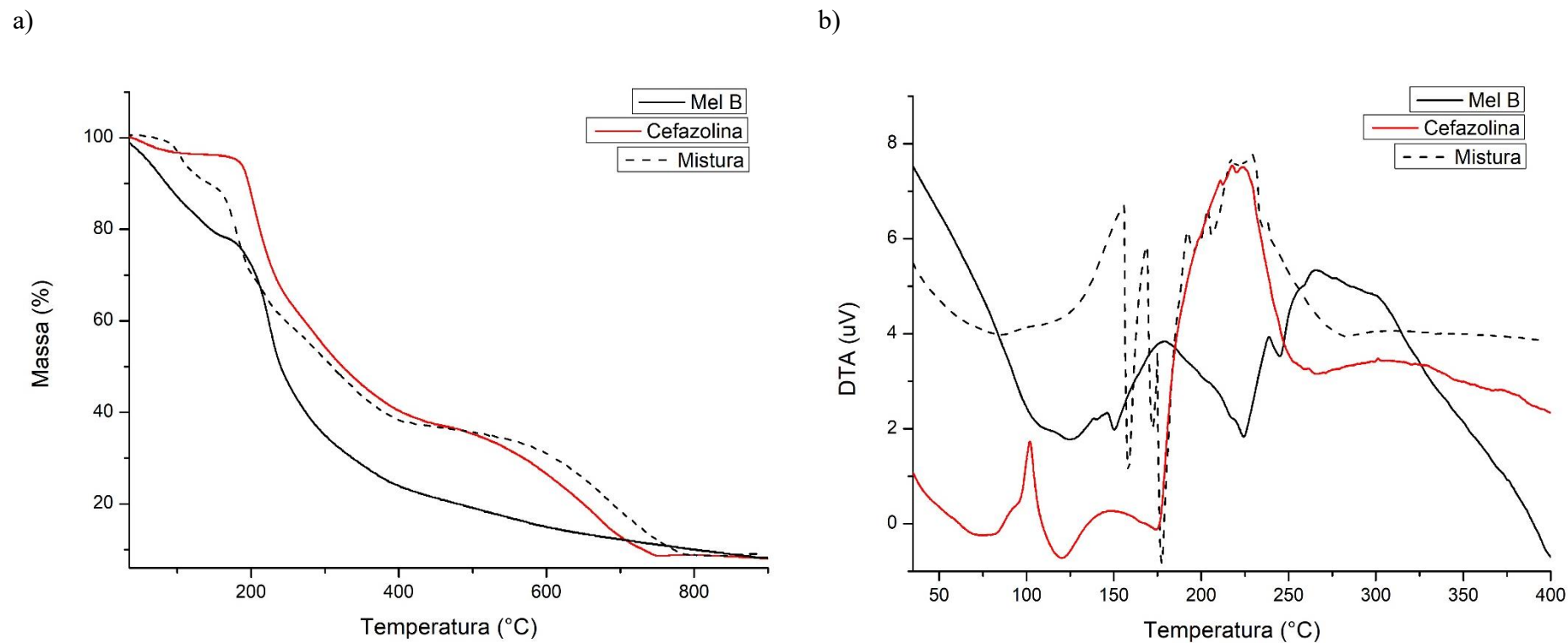
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 8- (a) TG do Mel A, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, cefazolina e das misturas binárias (1:1).



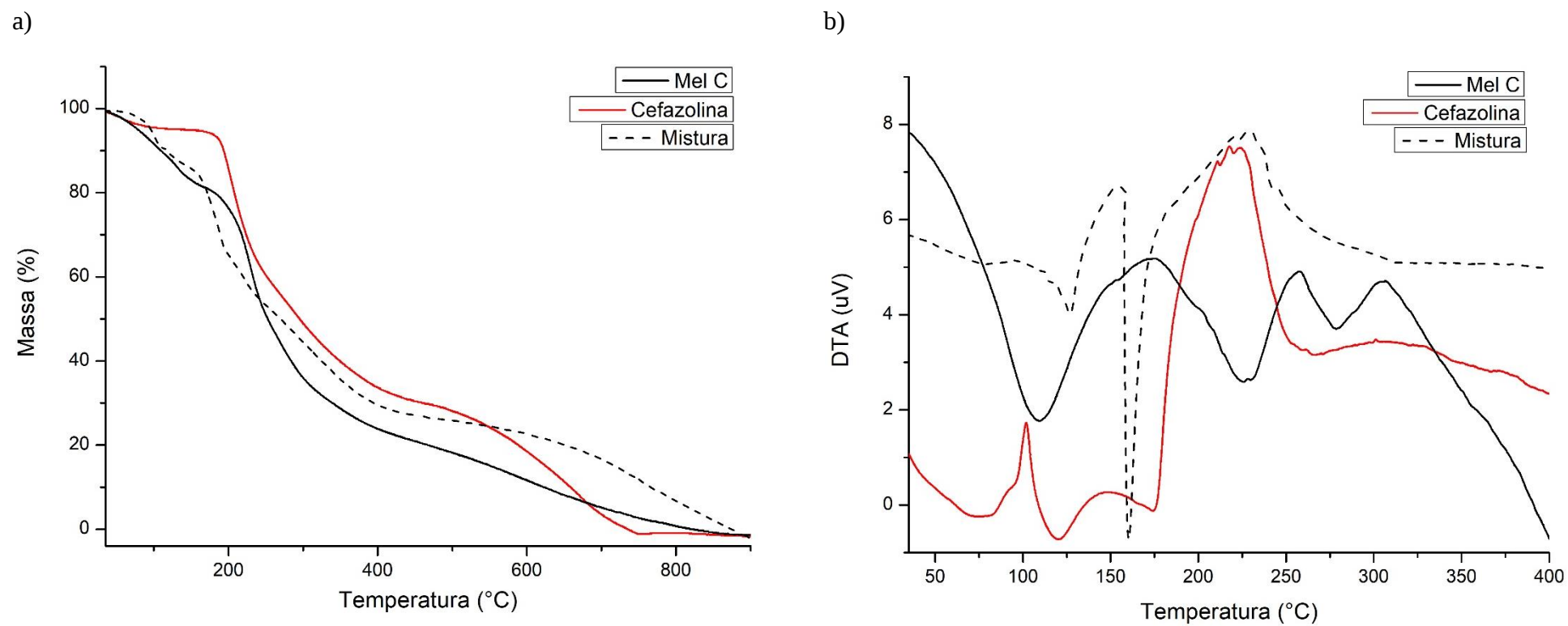
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 9- (a) TG do Mel B, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, cefazolina e das misturas binárias (1:1).



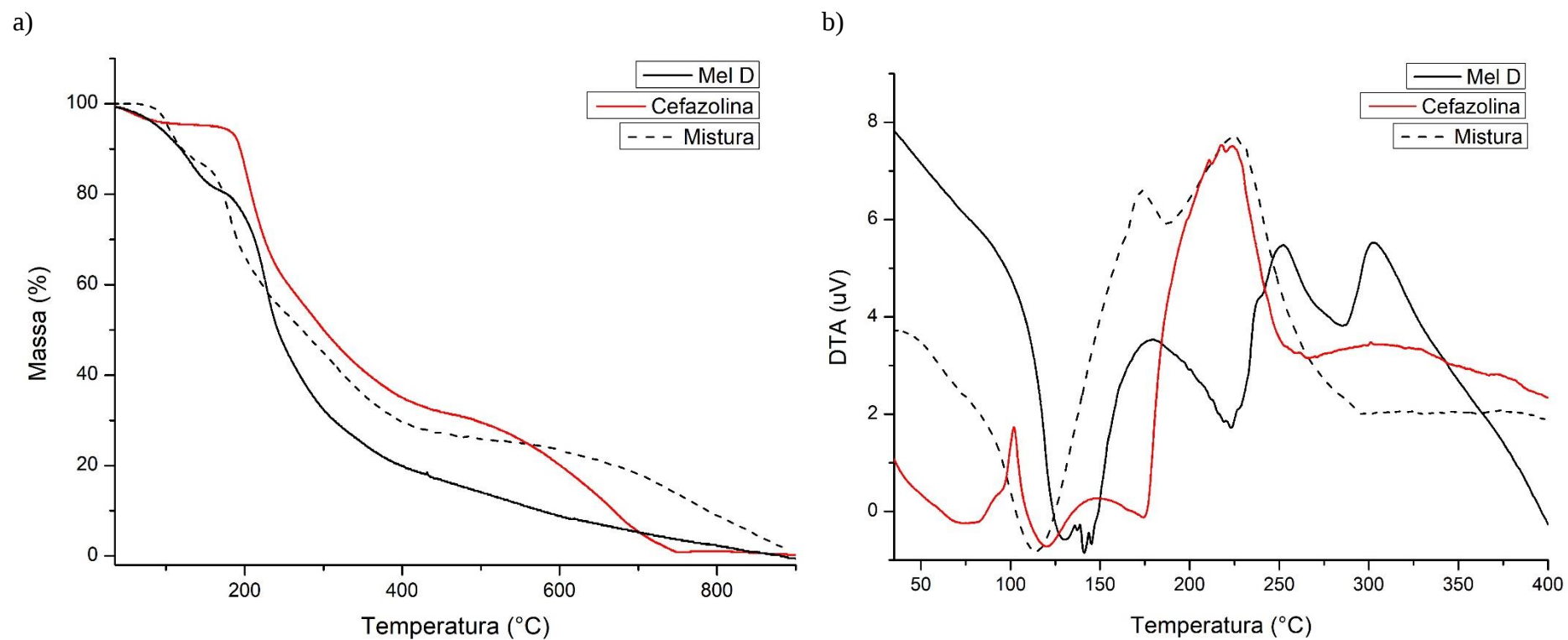
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 10- (a) TG do Mel C, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, cefazolina e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 11- (a) TG do Mel D, cefazolina e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, cefazolina e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 11 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de cefazolina, na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Cefazolina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	72,43°C	158,22°C	219,13°C	447,43°C
T final (°C)	129,74°C	189,77°C	234,68°C	893,50°C
Perda de massa (%)	3,96%;	9,42%	38,51%	29,17%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 12 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel A+Cefazolina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	75,15°C	98,92°C	170,39°C	358,36°C
T final (°C)	92,86°C	160,04°C	197,62°C	889,12°C
Perda de massa (%)	4,42%	10,22%	28,19%	35,50%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 13 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel B+Cefazolina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	78,16°C	98,39°C	176,91°C	391,21°C
T final (°C)	90,30°C	163,17°C	199,04°C	885,07°C
Perda de massa (%)	1,89%	10,77%	28,69%	30,97%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 14 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel C+Cefazolina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	76,41°C	97,71°C	178,30°C	349,74°C
T final (°C)	93,69°C	158,60°C	197,58°C	884,99°C
Perda de massa (%)	4,38%	8,18%	26,09%	31,97%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Tabela 15 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel D+Cefazolina	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	78,28°C	98,25°C	173,57°C	398,62°C
T final (°C)	107,02°C	125°C	196,69°C	889,15°C
Perda de massa (%)	1,90%	11,28%	36,33%	29,34%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

As curvas da cefazolina isolada (Figura 7) apresentam quatro eventos: inicialmente destaca-se um efeito endotérmico bem definido em 113,8°C na curva de DTA, com perda de massa de 3,96% no intervalo 72,43-129,74°C na curva de TG, o qual pode ser relacionado à perda de água; seguido de um pico endotérmico em 174,96°C, com perda de massa de 9,42%, que se associa ao processo de degradação do fármaco. Segundo Fumaleto *et al.* (2008), o pico endotérmico da amostra de cefazolina é atribuível à fusão incipiente do fármaco, que não é bem avaliada porque a decomposição começa de imediato. A cefazolina pode sofrer modificações na sua forma cristalina quando submetida ao aquecimento em altas temperaturas, a forma α da cefazolina sódica pode se transformar na forma β quando exposta a uma temperatura acima de 60°C e uma circunstância de umidade de 45%-75% (Yang *et al.*, 2005).

No terceiro evento da cefazolina pura, observa-se na curva de DTA (Figura 7-b) um pico exotérmico acentuado com temperatura *onset* em 177,70°C e temperatura de pico em 217,28°C, seguido de perda de massa elevada de 38,51% obtida na curva de TG, que podem ser atribuídos a degradação de cadeias poliméricas e decomposição do fármaco (Fazli *et al.*, 2017). Hasan *et al.* (2013), pontuou que a cefazolina sódica é muito vulnerável à hidrólise e o tratamento térmico aumenta a extensão da degradação do fármaco. Com isso, observa-se a susceptibilidade de decomposição da cefazolina com o aumento da temperatura, o qual, pode ser comprovado nas curvas de TG, a progressão da perda de massa em temperaturas acima de 170°C. O último evento (447,43–893,50°C) apresenta uma perda de massa de 29,17% e pode estar associado a degradação da amostra, devido ao aquecimento em temperaturas maiores e declínio observado na curva de DTA em 271,56°C.

Ao observar a curva das misturas, nota-se quatro etapas térmicas: a primeira, presente nas misturas com mel A, B e C (Figura 8, 9 e 10-indicado de pontilhado), apresentaram nas curvas de DTA um efeito endotérmico moderado com temperatura de pico em 109,19°C e perda de massa média de 3,56%, obtida nas curvas de TG (Tabela 12, 13 e 14). Já no mel D (Figura 11-indicado de pontilhado), observa-se esse efeito bem acentuado com temperatura de pico em 114,34°C na curva de DTA, isso pode estar associado a volatilização de água presente neste mel em maior concentração, devido à época de coleta chuvosa e maior teor de umidade característico da florada aroeira. O segundo evento nas misturas com os méis A e C apresenta um efeito endotérmico significativo, com temperaturas de pico em 158,87°C e 160,28°C, respectivamente. Nesse mesmo evento, apenas a mistura com o mel B (Figura 9-indicado de pontilhado) apresentou uma provável junção de três etapas térmicas acentuadas, com pontos médios de: 155,54°C, 168,67°C, 191,48°C, que pode ser associado a maior concentração de açúcares presente neste mel e a possível cristalização do fármaco, visto que, em temperaturas mais elevadas a cefazolina pode sofrer modificação em sua forma cristalina (Yang *et al.*, 2005). No entanto, a mistura com o mel D (Figura 11-indicado de pontilhado) apresentou essa etapa exotérmica, com temperatura de pico em 187,75°C. Esse evento pode estar associado a fusão da cefazolina em 132,7°C e consequentemente sua decomposição, além da fusão de açúcares presentes nos méis, como a sacarose (PF: 185 °C), que estão presentes em suas análises isoladas.

No terceiro evento (174,79-197,73°C), as misturas com mel A e C apresentaram perdas de massas e disposição das curvas de DTA semelhantes, com uma etapa exotérmica. Em contrapartida, a mistura com o mel B apresentou uma junção de dois picos exotérmicos e com o mel D apresentou uma etapa exotérmica seguida de um declínio acentuado, com uma maior perda de massa de 36,33%, o qual, foi semelhante à terceira etapa térmica da cefazolina pura. O último evento (374,48-887,08°C) de todas as misturas apresentaram perda massa média de 31,94% e se assemelharam entre si e com o antibiótico, sem formação de platô característico dos méis nesta etapa.

O comportamento térmico da mistura de cefazolina com os méis B e D, demonstrou intensa interação físico-química e provável incompatibilidade dos seus compostos. Os méis B e D pertencem a florada de aroeira, o qual apresenta alta condutividade elétrica e alto teor de cinzas que está relacionado com a cor do mel, sendo verificado que quanto mais escuro o mel, mais cinzas (teor de mineral) este pode conter (Freitas *et al.*, 2022; Viana *et al.*, 2018). A maior disponibilidade dos compostos minerais destes méis ocasionou uma instabilidade térmica na mistura com a cefazolina, devido a uma provável fusão dessas substâncias. Enquanto que, os eventos das misturas de cefazolina com os méis A e C foram semelhantes e apresentaram provável compatibilidade térmica, que podem contribuir para sua associação e possível interação físico-química.

No âmbito microbiológico, estudos relatam a eficácia da atividade antibacteriana dos méis de abelhas sem ferrão isolado para microrganismos tratados com cefazolina, como

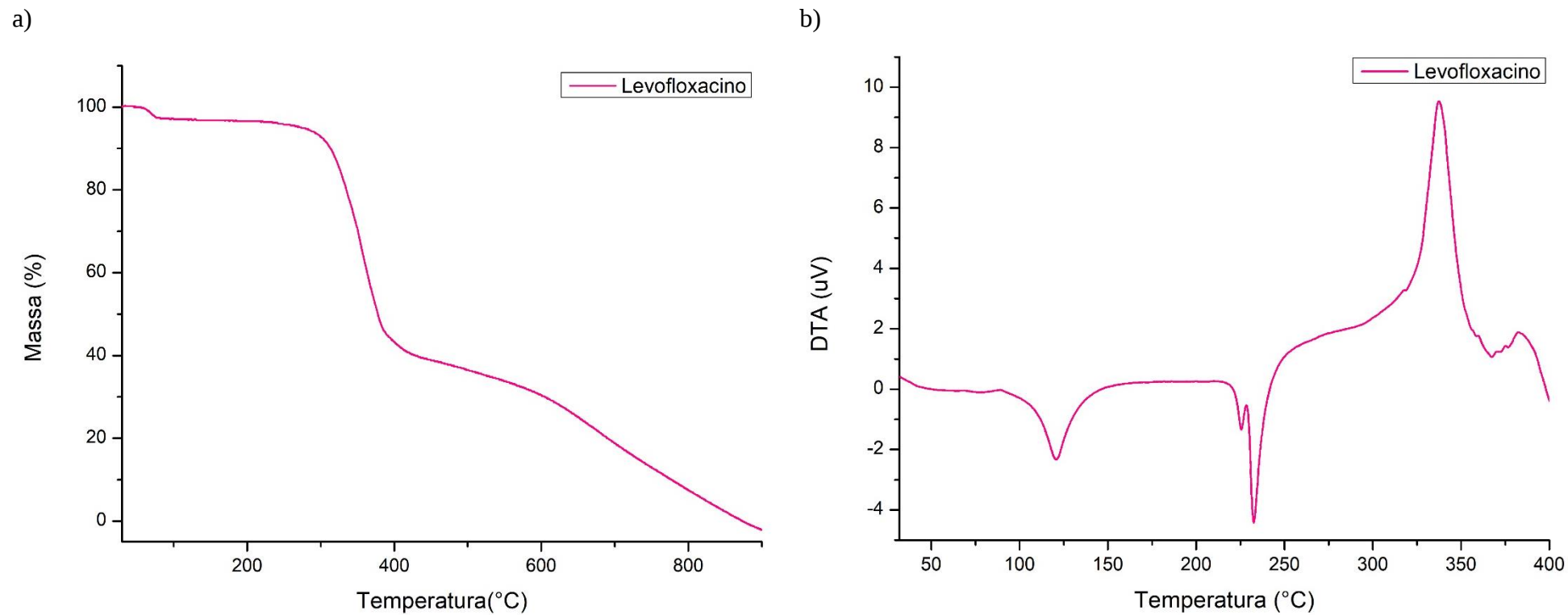
S.aureus. Rosli *et al.* (2020) realizou testes de difusão com méis de abelha sem ferrão frente a cepas de microrganismos e como resultado, todas as amostras de mel com concentração de 50% tiveram efeito de antagonismo positivo contra *S. aureus*. O estudo associa esse efeito com as propriedades dos méis de abelha sem ferrão, como a acidez, que pode ter contribuído parcialmente para sua atividade antimicrobiana, visto que, essa espécie apresenta um pH baixo, variando de 3 a 5 e esse nível de acidez pode ser fatal para muitas bactérias. Também, pontua-se acerca do teor de umidade, que quanto mais elevada a umidade maior o estímulo do crescimento de bactérias.

Em relação a compatibilidade microbiológica dos méis e antibióticos usados em associação com a cefazolina, o trabalho de Liu *et al.* (2018) realizou um estudo com mel e quatro antibióticos convencionais para determinar sua resposta contra biofilmes de *S. aureus*. O estudo verificou que a rifampicina e o ácido fusídico apresentaram melhora no tratamento de biofilmes estabelecidos quando combinados com mel e destacou que a rifampicina em associação com o mel impede a aderência das células à superfície, evitando assim a formação de biofilme. Com isso, também é relatado acerca da atividade sinérgica da rifampicina com a cefazolina, o qual são utilizados em terapia combinada e ambos atuam contra *S. aureus*. Assim, a associação de mel e cefazolina também podem apresentar possível compatibilidade, como foi visto no estudo com a rifampicina.

Ao analisar a compatibilidade térmica das amostras de méis com a cefazolina neste estudo, nota-se interações acentuadas entre os compostos, devido ao deslocamento de eventos térmicos característico do fármaco e surgimento de sucessivas etapas em um intervalo menor de temperatura. Todavia, ainda não há dados dispostos na literatura acerca da compatibilidade térmica e microbiológica dos méis em associação com a cefazolina, o que torna complexo discernir se essa interação é positiva ou negativa. No entanto, diante dos testes térmicos realizados neste estudo, observa-se várias interações, que podem servir de auxílio para embasamento de futuros estudos *in vivo*.

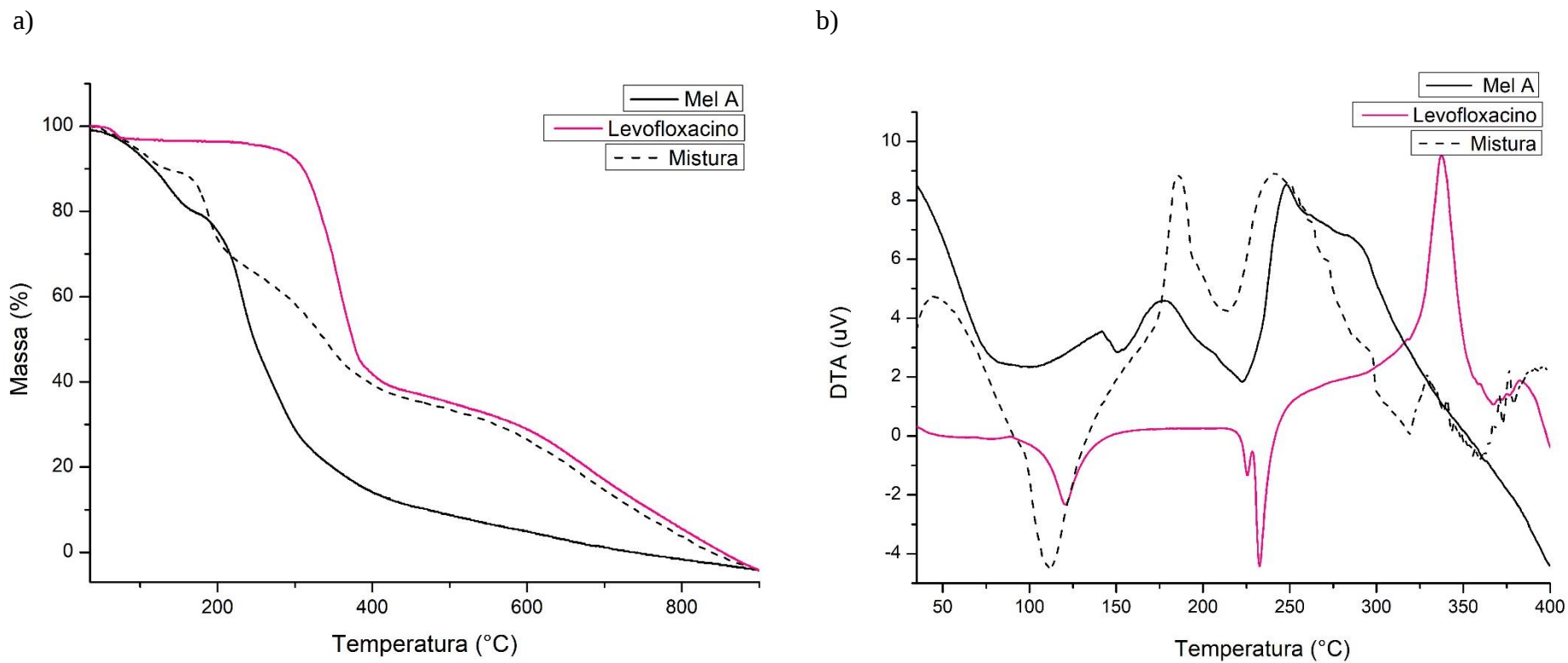
4.1.3 Estudo de compatibilidade térmica entre os méis e levofloxacino

Figura 12- (a) TG do levofloxacino; (b) DTA do levofloxacino.



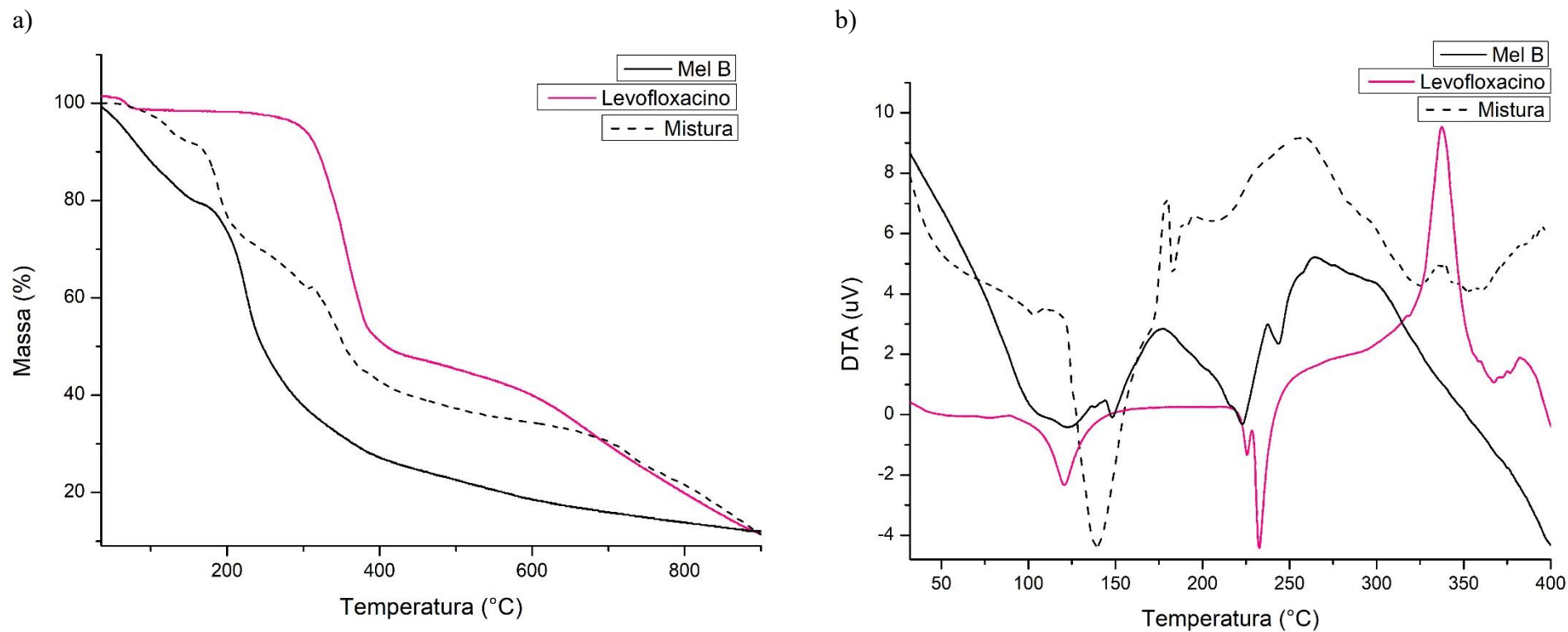
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 13- (a) TG do Mel A, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel A, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1).



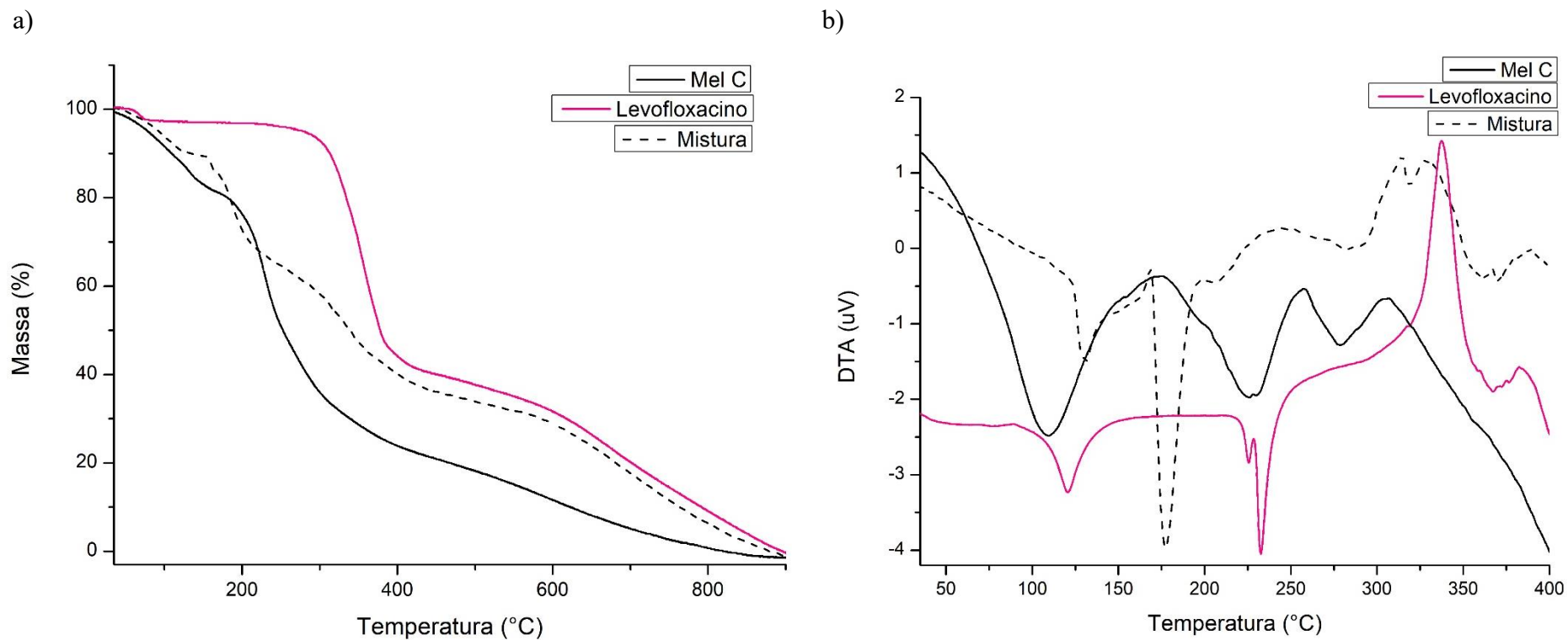
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 14- (a) TG do Mel B, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel B, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1).



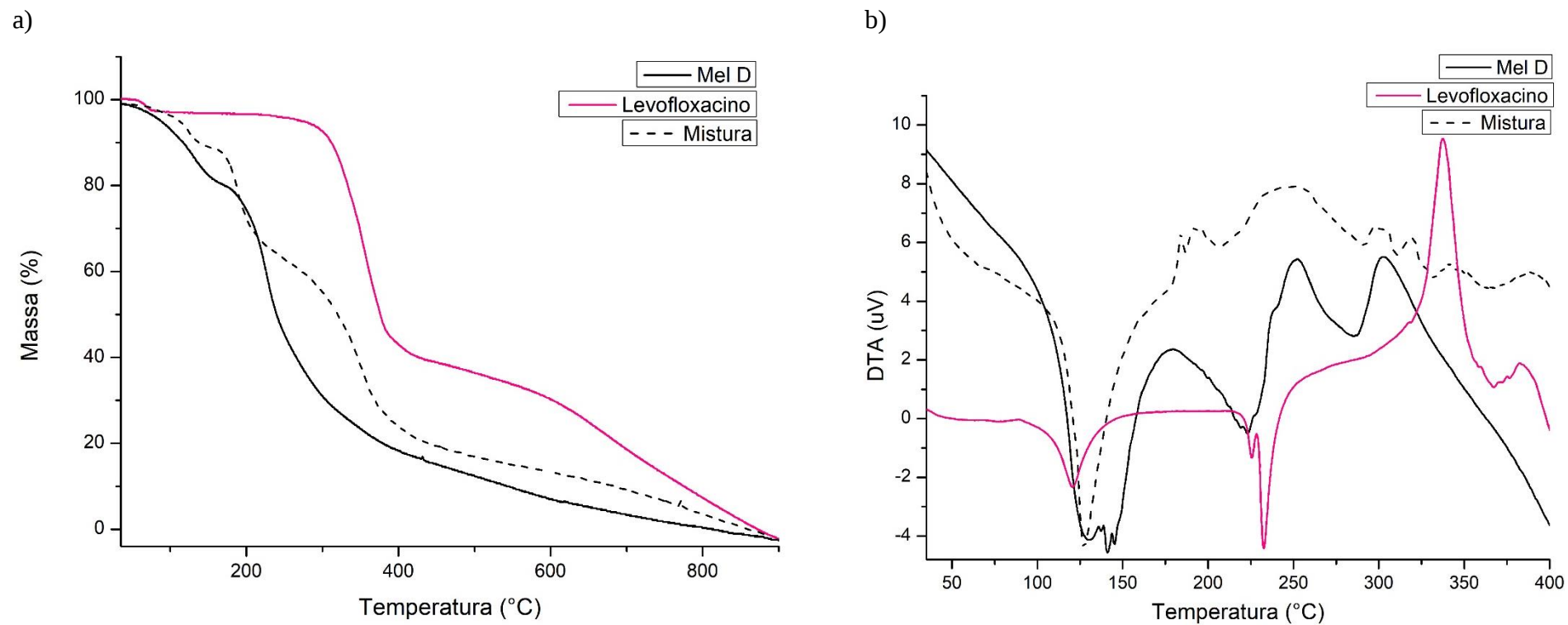
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 15- (a) TG do Mel C, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel C, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Figura 16- (a) TG do Mel D, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1); (b) DTA do Mel D, levofloxacinó e das misturas binárias (1:1).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 16 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas de levofloxacino, na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Levofloxacino	Evento 1	Evento 2	Evento 3
T inicial (°C)	66,19°C	220,94°C	353,65°C
T final (°C)	106,68°C	329,04°C	860,35°C
Perda de massa (%)	3,67%	13,88%	66,14%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 17 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel A (Marmeleiro, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel A+Levofloxacino	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	76,04°C	121,68°C	165,29°C	359,09°C
T final (°C)	108,29°C	163,10°C	349,87°C	886,90°C
Perda de massa (%)	8,29%	3,02%	37,05%	49,39%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 18 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel B (Aroeira, seco), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel B+Levofloxacino	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	108,22°C	127,86°C	176,06°C	315,38°C
T final (°C)	125,17°C	168,17°C	314,95°C	887,59°C
Perda de massa (%)	5,09%	3,81%	27,69%	46,74%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Tabela 19 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de levofloxacino e mel C (Marmeleiro, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel C+ Levofloxacino	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	77,33°C	106,85°C	179,79°C	348,94°C
T final (°C)	103,01°C	181,11°C	344,49°C	891,54°C
Perda de massa (%)	7,62%	10,28%	36,35%	49,35%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Tabela 20 - Etapas térmicas das curvas termogravimétricas da mistura de cefazolina e mel D (Aroeira, chuvoso), na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Mel D+ Levofloxacino	Evento 1	Evento 2	Evento 3	Evento 4
T inicial (°C)	75,86°C	114,89°C	172,75°C	352,04°C
T final (°C)	115,76°C	170,56°C	348,53°C	893,85°C
Perda de massa (%)	6%	5,90%	38,79%	34,05%

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Os eventos térmicos das amostras de levofloxacino, dos méis e suas respectivas misturas, estão apresentados nas tabelas 16, 17, 18, 19 e 20 e as curvas de DTA e TG nas figuras 12, 13, 14, 15 e 16. Com isso, observa-se que o comportamento térmico do hemihidrato de levofloxacino (Figura 12) apresentou três etapas térmicas bem definidas, sendo as duas primeiras etapas endotérmicas, seguida de uma etapa exotérmica. O primeiro evento apresentou na curva de DTA um efeito endotérmico com temperatura de pico em 120,86°C, com perda de massa de 3,67% (66,19-106,68°C), obtida na curva de TG, associado a provável volatilização de água presente na amostra. No segundo evento (220,94- 329,04°C) observa-se uma perda de massa de 13,88% marcado por um pequeno pico endotérmico a 225°C nas curvas de DTA, o qual pode estar relacionado a fusão do fármaco em 218°C. O terceiro evento (353,65- 860,35

°C) apresentou perda de massa acentuada de 66,14% e nas curvas de DTA uma etapa exotérmica e um pico acentuado a 320°C. Essas últimas etapas podem ser atribuídas à fusão da forma cristalina do antibiótico (220-225°C) que foi seguida pela recristalização e fusão do material de alto ponto de fusão. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Cayli *et al.* (2017).

Em concordância com os estudos de Gorman *et al.* (2012), é possível observar na curva de levofloxacino um pico endotérmico acentuado em 240°C (137,25mJ) que pode estar associado ao início de degradação do fármaco. O estudo também pontua uma possível desidratação a 250°C e a presença de três endotermas nas curvas de DTA que se relacionam a fusão das formas anidras do antibiótico. As variações sucessivas de massa durante o aquecimento do antimicrobiano são ocasionadas quando a taxa de aquecimento é alta, em que o equilíbrio é retardado, causando o deslocamento da etapa térmica (Nisar *et al.*, 2020).

O comportamento térmico das misturas com mel B e D foram semelhantes as amostras isoladas. Ao analisar as curvas termogravimétricas, observa-se que a amostra de levofloxacino isolado (Figura 12), apresenta três eventos, enquanto que os méis puros (Figura 1) apresentam quatro eventos. Já na mistura há quatro eventos, sendo o primeiro evento (84,36-113,05°C) característico de uma perda de água, devido a rápida perda de massa (6,75%) no início do aquecimento. Esse evento apresentou efeito endotérmico, comprovado nas curvas de DTA, em todos os méis, com temperatura de pico em 128,12°C. Todavia, no mel A essa etapa iniciou em temperaturas mais baixas (76,04°C) e demonstrou uma maior perda de massa (8,29%) quando comparado aos demais méis, associado possivelmente a maior concentração de água deste mel.

O segundo evento (117,82-170,76°C) coincide com as amostras de méis em análises isoladas, com uma pequena perda de massa (5,75%), observada na mistura com os méis A, B e D em uma pequena variação de temperatura (Tabela 17, 18 e 20). Isso pode ser comprovado nas curvas de DTA da mistura (Figuras 13-b, 14-b e 16-b), em que, esses méis apresentam uma etapa endotérmica, seguido das demais etapas exotérmicas. No entanto, a mistura com o mel C, apresentou uma perda de massa mais acentuada de 10,28% (Tabela 19) e a formação de pico endotérmico acentuado na curva de DTA (figura 15-b-indicado de pontilhado), que pode estar associado a fusão da frutose (100-110°C), possivelmente presente no mel C em maior concentração e início da degradação do fármaco, visto que, coincide com o segundo evento térmico das curvas de DTA da amostra de levofloxacino isolado.

No terceiro evento, nas curvas de TG há uma rápida perda massa (34,97 %) em função da temperatura (173,47-314,46°C), que é evidenciado nas curvas exotérmicas da DTA (figura 13-b, 14-b, 15-b e 16-b), o qual pode estar relacionado a fusão da forma cristalina do fármaco (220-225°C), a fusão da sacarose (185°C) e degradação de proteínas, presentes nos méis. No último evento das misturas (343,86-889,97°C) nota-se nas curvas de TG, uma perda de massa acentuada de 44,88% e nas curvas de DTA, uma sequência de pequenos picos exotérmicos com temperatura *onset* em 292,12°C e temperatura de pico em 297,72°C. Essa etapa demonstra uma forte interação do fármaco e dos méis e possível cristalização das formas α e β do levofloxacino hemidratado, corroborando com os estudos de Gorman *et al.* (2012). Ademais, nas misturas não foi possível observar a última etapa térmica do levofloxacino, o qual apresenta efeito exotérmico bastante significativo. No entanto, nota-se nas misturas, um provável início da formação desse efeito, o que demonstra que possivelmente esse evento ocorra em temperaturas maiores que 400°C.

Segundo Nisar *et al.* (2020), a curva de TG indica que o levofloxacino é termicamente estável até 255 °C e sucessivas perdas de massa ocorrem entre 255 e 600 °C, como pode ser observado neste estudo nas curvas de TG e comprovado nas curvas de DTA (Figuras 13, 14, 15 e 16) sequência de eventos exotérmicos próximo ao fim do aquecimento. Além disso, no estudo citado relata-se uma forte interação do fármaco com a lactose que exibiu incompatibilidade

devido à interação química com o medicamento. Ao comparar com os dados apresentados nesta pesquisa, como citado acima, nota-se uma forte interação do fármaco com o mel, que pode estar relacionado a incompatibilidade com açúcares presente no mel, como a sacarose (PF:185°C) e galactose (PF:167°C), visto que, possuem pontos de fusão próximos ao da lactose (202,08°C).

Em relação a atividade antimicrobiana da interação dos méis com o levofloxacino, Kehkashan *et al.* (2022) realizou testes de compostos totalmente naturais, entre eles, utilizou o mel em combinações com vários antibióticos, incluindo o levofloxacino. Foram utilizados com objetivo de remover biofilmes bacterianos. Como resultado, observou-se que a maioria das combinações com mel e os antibióticos produziram melhores resultados de remoção de biofilme do que os elementos individuais. Com isso, nota-se a vantagem da combinação do mel com o levofloxacino para fins terapêuticos.

No estudo de Guzmán *et al.* (2017) realizou-se uma pesquisa com 821 pessoas e 45% afirmaram que a própolis ou seus produtos são consumidos em doenças respiratórias, e 34% combinaram ciprofloxacina ou levofloxacina com própolis. Também foi relatado que a própolis tem sinergismo apenas quando usada em combinação com outros antibióticos que atuam na parede celular e nas funções ribossômicas. Dessa forma, observa-se que a própolis extraída do mel possui sinergismo com o levofloxacino, atuando como agentes bacterianos de forma mais intensa e específica.

5 CONCLUSÃO

Diante dos dados termoanalíticos obtidos, observou-se que o comportamento térmico dos méis A, B e C puro foram semelhantes, com perdas de massas em temperaturas equivalentes, que foram comprovados pelas curvas de DTA, com os três eventos iniciais endotérmicos e último evento exotérmico. Enquanto que o mel D, diferenciou-se no segundo evento, o qual apresentou efeito endotérmico bem acentuado e uma rápida perda de massa. É possível relacionar à época de coleta chuvosa e a florada de aroeira, com maior teor de umidade e cinzas.

Em relação aos antimicrobianos, todos apresentaram eventos térmicos em concordância com os dados dispostos na literatura. A amoxicilina apresentou quatros eventos térmicos, marcados por etapas endotérmicas e exotérmicas e com ponto de fusão em 194°C. A disposição das curvas térmicas da cefazolina apresentou eventos endotérmicos e um evento exotérmico característico da degradação do fármaco e modificações na sua forma cristalina. O levofloxacino exibiu curvas endotérmicas, sendo uma delas acentuada em 240°C e curvas exotérmicas marcadas pela degradação do fármaco em temperaturas acima de 250°C.

A compatibilidade térmica do antibiótico amoxicilina com os méis demonstrou resultados satisfatórios, visto que, as etapas térmicas das misturas foram semelhantes com os compostos puros e não houve formação de platô em temperaturas distintas. Com isso, nota-se a boa interação físico-química desses compostos e estabilidade térmica quando são associados, que dispõe de dados que podem servir como base para estudos acerca da administração para fins antibacterianos.

A cefazolina demonstrou intensa interação térmica com os méis B e D, pertencentes a florada de aroeira, que possui alta condutividade elétrica e alto teor de cinzas. Com isso, o antibiótico em questão foi compatível termicamente apenas com os méis A e C, pertencentes a florada de marmeleiro que são considerados os menos viscosos e com menor teor de fenóis totais. Assim, é possível inferir que os méis da florada de marmeleiro apresentam características físico-química semelhantes a cefazolina, devido a sua possível composição de metabólitos secundários.

O comportamento do levofloxacino sugeriu melhor conformidade térmica com os méis A, B e D. O mel C apresentou uma perda de massa acentuada no segundo evento, associado a

provável concentração de açúcar em sua composição, devido pertencer a florada de marmeleiro que possui alto teor de sólidos solúveis e ter sido coletado em época chuvosa. Nesse aspecto, observa-se que o levofloxacino é compatível termicamente com os demais méis, que possivelmente apresentam menores teores de açúcar e de água, relacionados a florada e à época de coleta.

Dessa forma, a análise térmica auxiliou na caracterização térmica dos compostos com ênfase nas associações dos méis com os antibacterianos, o qual analisou suas propriedades térmicas. Ademais, foi possível evidenciar a influência dos fatores ambientais e condições de coleta na composição dos méis e interação com os compostos sintéticos, levando em consideração temperaturas de fusão e de degradação.

REFERÊNCIAS

ANDRADE-VELÁSQUEZ, A. *et al.* Honey characterization and identification of fructophilic lactic acid bacteria of fresh samples from *Melipona beecheii*, *Scaptotrigona pectoralis*, *Plebeia llorentei*, and *Plebeia jatifomis* hives. **Frontiers in sustainable food systems**, v. 7, 2023. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/sustainable-food-systems/articles/10.3389/fsufs.2023.1113920/full>>. Acesso em: 9 de jul. de 2024.

ARDELEAN, R. *et al.* New Polymeric Adsorbents Functionalized with Aminobenzoic Groups for the Removal of Residual Antibiotics. **Molecules**, v.27, 2022.

AROUCHA, E.M.M. *et al.* Physicochemical, antioxidants and sensorial properties of *Melipona subnitida* honey after dehumidifying. **Journal of Food Process Technology**. v. 10, n. 3, 2019.

BHALCHANDRA, W.; JOSHI, M. A.; JAWALKAR, N. Effect of storage on various honey quality parameters of *Apis mellifera* honey harvested from Kannad region, Aurangabad. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v.11, 2022.

CAYLI, Y.A. *et al.* Dry powders for the inhalation of ciprofloxacin or levofloxacin combined with a mucolytic agent for cystic fibrosis patients. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 43, 2017.

CHAVES, T.P. *et al.* Evaluation of the interaction between the *Poincianella pyramidalis* (Tul.) LP Queiroz extract and antimicrobials using biological and analytical models. **PLoS One**, 2016.

DE SOUSA, J. M. B. *et al.* Sugar profile, physicochemical and sensory aspects of monofloral honeys produced by different stingless bee species in Brazilian semi-arid region. **LWT - Food Science and Technology**, v.65, 2016.

FAZLI, Y.; SHARIATINIA, Z. Controlled release of cefazolin sodium antibiotic drug from electrospun chitosan-polyethylene oxide nanofibrous Mats. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 71, p. 641–652, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116318835>>. Acesso em: 8 de jul. de 2024.

FERNANDES, F. H. A. Desenvolvimento de forma sólida obtida a partir de extrato seco de *Schinopsis brasiliensis* ENGLER. 112 f. **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações-UEPB**.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

FREITAS, E. P. B. DE *et al.* Caracterização físico-química em méis de abelhas produzidos no município de Cachoeira do Arari – Ilha de Marajó, Pará. **Research, Society and Development**, v. 11, 2022.

FURLANETTO, S., MURA, P., GRATTERI, P., & PINZAUTI, S. Stability Prediction of cefazolin sodium and Cephaloridine in solid state. **Drug Development and Industrial Pharmacy**.2008.

GORMAN, E. M.; SAMAS, B.; MUNSON, E. J. Understanding the dehydration of levofloxacin hemihydrate. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 101, 2012.

GUZMÁN, E. L.; CRUZ, F. J. M. Combinations of extracts of Propolis and other compounds against methicillin-resistant staphylococcus aureus. **Active Ingredients from Aromatic and Medicinal Plants**, 2017. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=bBCQDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA143&dq=+levofloxacin+and+honey+interaction&ots=ay7U697gpw&sig=DFxLIruM182cLnJIQ8IB76y0EZw#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em: 11 de jul. de 2024

GUIMARÃES, N, E. S *et al.* Chemical characterisation, thermal analysis, and antibacterial activity of honeys from Caatinga stingless bees of *Melipona* spp. **Natural Product Research**, p. 1–5, 2024.

HASAN, N. et al. Novel HPLC method for quantitative determination of cefazolin sodium in pharmaceutical formulations. **Research and reports in medicinal chemistry**, p. 21, 2013.

HUEMER, M. *et al.* Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. **EMBO Reports**, 2020.

KAWAMURA, M. *et al.* Overproduction of chromosomal *ampC* β -lactamase gene maintains resistance to cefazolin in Escherichia coli isolates. **Microbiology spectrum**, v. 10, 2022. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/spectrum.00058-22>>. Acesso em: 8 de jul. de 2024.

KEHKASHAN *et al.* Invitro study on the combined effects of natural ingredients and antimicrobial drugs as novel anti biofilm approach: A novel anti biofilm approach. **MARKHOR (The Journal of Zoology)**, 2022. Disponível em: <<https://markhorjournal.com/index.php/mjz/article/view/43>>. Acesso em: 13 de jul. de 2024.

KHAN, M. *et al.* Wild honey facilitates antibacterial efficacy of penicillin and amoxicillin-clavulanic acid. **Journal of apitherapy**, v. 7, 2020.

LILTROP, K. *et al.* Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 55, n. 3, p. 424–428, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073170851100104X>>. Acesso em: 17 de jul. de 2024.

- LIU, M. Y. *et al.* Rifampicin-manuka honey combinations are superior to other antibiotic-manuka honey combinations in eradicating staphylococcus aureus biofilms. **Frontiers in microbiology**, v. 8, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2017.02653/full>>. Acesso em: 15 de jul. de 2024.
- MUTHA, R.E.; TATIYA, A.U.; SURANA, S.J. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 7, n. 1, 2021.
- NABIPOUR, H.; HOSAINI SADR, M.; THOMAS, N. Synthesis, characterisation and sustained release properties of layered zinc hydroxide intercalated with amoxicillin trihydrate. **Journal of experimental nanoscience**, v. 10, 2015. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17458080.2014.998301>>. Acesso em: 8 de jul. de 2024.
- NG, W-J. *et al.* The Antibacterial Potential of Honeydew Honey Produced by Stingless Bee (*Heterotrigona itama*) against Antibiotic Resistant Bacteria. **Antibiotics (Basel)**, 2020.
- NISAR, J. *et al.* Decomposition kinetics of Levofloxacin: Drug-excipient interaction. **Zeitschrift für physikalische Chemie (Frankfurt am Main, Germany)**, v. 234, 2020.
- PALMA, E. *et al.* Calorimetric Evaluation of Amoxicillin Stability in Aqueous Solutions. **Mathews Journal of Pharmaceutical Science**, 2016.
- PAULA, M. *et al.* Metal organic frameworks for selective degradation of amoxicillin in biomedical wastes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbchs/a/KtZXLvWkDCKz7PHDXY36vwJ/#>>. Acesso em: 12 de jul. de 2024.
- ROSLI, F. N. *et al.* Stingless bee honey: Evaluating its antibacterial activity and bacterial diversity. **Insects**, v. 11, n. 8, p. 500, 2020.
- SILVA, I. A. A. *et al.* Thermal degradation of honeys and evaluation of physicochemical properties. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 114, n. 1, p. 353–358, 2013.
- SODHI, K. K.; KUMAR, M.; SINGH, D. K. Insight into the amoxicillin resistance, ecotoxicity, and remediation strategies. **Journal of water process engineering**, v. 39, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214714420307352>>. Acesso em: 8 de jul. de 2024.
- SOUZA, B. A. *et al.* Characterization of honey produced by species of *Melipona* Illiger, 1806 (apidae: meliponini) from northeastern Brazil: 1. Physical-chemical characteristics. **Quim. Nova**, v. 32, 2009.
- SOUZA, S.A.; DA SILVA, T.M.G.; DA SILVA, E.M.S. Characterisation of phenolic compounds by UPLC-QTOF-MS/MS of geopropolis from the stingless bee *Melipona subnitida* (jandaíra). **Phytochemical Analysis**, v. 29, n. 6, p. 549–558, 2018.

VIANA, F. R.; CARMO, L. S. DO; BASTOS, E. M. A. F. Antibacterial activity of Aroeira honeys produced in Minas-Gerais against bacteria of clinical importance. **Acta scientiarum. Biological sciences**, v. 40, 2018.

WANDERLEY, R. O. S. *et al.* Avaliação dos parâmetros de qualidade e estabilidade térmica de méis produzidos na região de Sousa-PB. **ACTA Apicola Brasilica**, v. 3, n. 1, p. 10, 2015.

YANG, LI-HONG; HU, CHANG-QIN. Analysis of the Crystal Modification of Cefazolin Sodium in Solid State. **Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 25, 2005.

Disponível em: <

<https://www.ingentaconnect.com/content/jpa/cjpa/2005/00000025/00000006/art00018>>.

Acesso em: 9 de jul. de 2024.

ZANELLA, F. C. V. The bees of Caatinga: a list of species and comparative notes regarding their distribution. **Apidologie**, v. 31, 2000.

ZHANG, Y. *et al.* Mutations in the antibiotic target genes related to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* strains from children in China. **Infection and drug resistance**, v. 13, 2020. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IDR.S235615>>. Acesso em: 9 de jul. de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me sustentado até aqui e a nossa Senhora do Perpétuo Socorro por toda luz e proteção. Foi através da fé neles que consegui vencer a caminhada e ter direcionamentos na minha vida acadêmica.

Agradeço aos meus pais, Ana e Marcone, por toda educação, apoio, conselhos e por terem abdicado de tantas coisas para construir meu futuro acadêmico. Além de me concederem o dom da vida, eles nunca soltaram minha mão e nunca me deixaram fraquejar, toda minha fé e perseverança vêm deles. Essa conquista é nossa!

Agradeço ao meu namorado, Iuri, por toda paciência, incentivo, amor e por segurar na minha mão em todos os momentos. Por me levantar quando não tenho mais forças, por ser meu maior apoiador, por me ouvir, me aconselhar, por acreditar no meu potencial quando nem eu mesmo acredito e por não ter me deixado desistir desse sonho, quando eu precisava decidir entre trabalhar e estudar. Sem você esse processo seria ainda mais difícil. Como eu te amo!

Agradeço ao meu irmão, Anderson, por todo apoio e ajuda que me concedeu no dia a dia da minha vida acadêmica, mesmo em seu silêncio, consegue transmitir paz e irmandade para os dias agitados.

Aos meus amigos da graduação: Alan, Camila, Joyce, Michelly e Pedro por termos dividido tantos momentos, tantas risadas e alguns aperreios. Por tornarem meus dias acadêmicos mais leves e felizes. Obrigada por terem me acolhido quando eu precisava de um ombro amigo. Agradeço em especial as minhas amigas Joyce, Camila e Michelly por sempre me ouvirem e me aconselharem.

Aos meus companheiros da pesquisa: Jessé, Davi, Rodrigo, Ana Clara e Niedja por terem dividido momentos de aprendizado e dias longos no laboratório, que findavam em risadas e lanches. Agradeço em especial ao meu primo e amigo Jessé, por toda orientação, ensinamentos e direcionamentos.

Agradeço ao meu querido orientador Felipe Hugo, por toda orientação, apoio e ensinamentos. Obrigada por transmitir seus conhecimentos com tamanha leveza, coração bondoso e paciência.

A todos que fazem parte do LABDEM, por fazerem pesquisa com amor e perseverarem todos os dias por inovações farmacêuticas. Esse local enriqueceu minha vida acadêmica e futura caminhada profissional.

Agradeço a Universidade Estadual da Paraíba e a todo corpo docente pela transmissão de conhecimentos. Agradeço aos órgãos de fomento dessa pesquisa: FAPESQ, CNPQ e CIMOL. Agradeço a banca examinadora por todas as considerações e avaliação feita ao meu trabalho.