



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

BIANCA SILVA BRAS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE
NANOPARTÍCULAS DE PRATA OBTIDAS A PARTIR DE
SÍNTESE VERDE, UTILIZANDO EXTRATO SECO DO
FITOTERÁPICO À BASE DE *Avena sativa* L. (NEURAVENA®)**

**Assis/SP
2023**



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

BIANCA SILVA BRAS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE
NANOPARTÍCULAS DE PRATA OBTIDAS A PARTIR DE
SÍNTESE VERDE, UTILIZANDO EXTRATO SECO DO
FITOTERÁPICO À BASE DE *Avena sativa* L. (NEURAVENA®)**

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de Química Industrial do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA, como requisito parcial à obtenção do Certificado de Conclusão.

Orientando(a): Bianca Silva Bras
Orientador(a): Mary Leiva de Faria
Coorientador(a): Regildo Márcio Gonçalves da Silva

**Assis/SP
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

Bras, Bianca Silva

B823a Avaliação da atividade antioxidantes de nanopartículas de prata obtidas a partir de síntese verde, utilizando extrato seco do fitoterápico à base de *Avena sativa* L. (Neuravena[®]) / Bianca Silva Bras. – Assis, 2023. - - 65p. : il. -- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) -- Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis (IMESA), 2023. -- Orientadora: Profa. Dra. Mary Leiva de Faria. -- Coorientador: Prof. Dr. Regildo Márcio Gonçalves da Silva.

1. Síntese química. 2. Inibidores químicos. 3. Fitoterapia. I Faria, Mary Leiva de. II Silva, Regildo Márcio Gonçalves da. III Título.

CDD 546.654

Avaliação da atividade antioxidante de nanopartículas de prata obtidas a partir de síntese verde, utilizando extrato seco do fitoterápico à base de *Avena sativa* L. (Neuravena®)

BIANCA SILVA BRAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação, avaliado pela seguinte comissão examinadora:

Orientador: _____
Mary Leiva de Faria

Examinador: _____
Patrícia Cavani Martins de Mello

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, Edivaldo e Tatiane e ao meu irmão, Higor que me acompanharam durante essa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por guiar meus passos ao longo dessa trajetória acadêmica. Para mim, a orientação, a sabedoria e a força Divina, foram fundamentais em cada etapa desse processo.

Agradeço à minha família, minha base sólida, meu pilar de apoio incansável - meu sincero obrigado! Meus pais, Edivaldo e Tatiane, meu irmão Higor, que permaneceram e sempre permanecem ao meu lado, me incentivando, oferecendo palavras de encorajamento e carinho. O amor de vocês me impulsionou a superar desafios e acreditar em mim mesma.

Meus sinceros agradecimentos aos meus padrinhos Jadir e Josita por cada gesto de carinho, por cada ligação ou mensagem, por cada palavra de conforto e cada voto de confiança, que mesmo de longe nunca esqueceram de mim. Saibam que levarei comigo esse sentimento de gratidão por vocês em todas as etapas que ainda estão por vir.

Minha querida orientadora, Professora Dra. Mary Leiva de Faria, sua dedicação, paciência e constante motivação foram essenciais para que eu pudesse alcançar meu melhor desempenho. Obrigada por me ajudar a lapidar meus conhecimentos, transformando a minha pesquisa em algo que me enche de orgulho.

Um agradecimento especial ao Professor Dr. Regildo Márcio Gonçalves da Silva, não há palavras suficientes para expressar minha gratidão, agradeço por me proporcionar a oportunidade de trabalhar em seu laboratório de Fitoterápicos e Produtos Naturais – FitoLab da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Sua confiança em mim e sua orientação foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

Meus amigos do FitoLab, vocês foram uma verdadeira família nessa jornada de pesquisa. Com os braços abertos, me receberam e me ajudaram em cada detalhe. Cada conselho, cada ideia compartilhada, foram peças valiosas para aprimorar a minha pesquisa. Um agradecimento especial à minha querida amiga Laura Camargo Zibordi, que me apoiou em vários momentos da minha trajetória.

Enfim, este trabalho não é resultado apenas do meu esforço, mas de um esforço coletivo de todos que me cercaram e acreditaram em mim. Se hoje me vejo com um TCC concluído e com orgulho do que alcancei, devo isso, também, a cada um de vocês.

Com o coração transbordando de gratidão, reafirmo meu compromisso de sempre honrar o apoio que recebi, levando-o adiante em minha trajetória profissional. Cada palavra de incentivo, cada gesto de carinho, ficarão eternamente gravados em minha memória.

Que possamos celebrar juntos não apenas a conclusão deste TCC, mas todas as conquistas que virão em nossas vidas. Meu eterno agradecimento a todos!

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei
nos ombros de gigantes”

- Isaac Newton

(1643-1727)

RESUMO

O fitoterápico a base de *Avena sativa* L. (Neuravena®) destaca-se por possuir relatos na literatura científica, demonstrando a presença de ativos antioxidantes como avenantramidas, passíveis de serem estudados para obtenção de nanopartículas de prata (AgNPs) a partir de síntese verde. Métodos para sintetizar nanopartículas (NPs) são caros e podem causar consequências negativas para o meio ambiente devido a utilização de substâncias tóxicas e perigosas. Como resultado, tecnologias de síntese verde de AgNPs foram criadas. A biossíntese de nanopartículas é um tipo de abordagem onde a principal reação que ocorre é a de redução/oxidação. Os extratos vegetais, com suas propriedades antioxidantes ou redutoras, são geralmente responsáveis pela redução dos compostos metálicos em suas respectivas NPs. O objetivo desse estudo foi obter AgNPs por meio de síntese verde, utilizando *Avena sativa* L. (Neuravena®) como fitoterápico e avaliar a atividade antioxidante por meio do teste *in vitro* de sequestro de radical livre estável DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) destas nanopartículas. Para a formação das AgNPs testou-se a variação da concentração de AgNO₃, extrato, pH, temperatura e tempo. Por meio da técnica espectrofotométrica UV-Vis foi possível a confirmação da banda na região de 400 nm, a qual indica a formação de AgNPs, conforme descreve a literatura. Para a atividade antioxidante foi aplicado o teste de DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil). O melhor perfil da solução coloidal de prata resultou da condição de 1,0 mg/mL de extrato, 10 mmol/L de AgNO₃ em pH 10 a 30°C por 60 min. Para o teste de DPPH o extrato a 1,0 mg/mL apresentou 19,67±0,65 de atividade antioxidante e as AgNPs 42,98±1,31. De acordo com os resultados obtidos é possível concluir que a metodologia utilizada para obtenção das AgNPs mostrou-se eficiente. Como as nanopartículas de prata exibiram altas propriedades antioxidantes, as mesmas podem ser utilizadas no tratamento de doenças causadas por estresse oxidativo e também para o desenvolvimento de antioxidantes mais potentes.

Palavras-chave: Síntese química, Inibidores químicos, Fitoterapia.

ABSTRACT

The herbal medicine based on *Avena sativa* L. (Neuravena®) stands out for having reports in the scientific literature, demonstrating the presence of active antioxidants such as avenanthramides, which can be studied to obtain silver nanoparticles (AgNPs) from green synthesis. Methods for synthesizing nanoparticles (NPs) are expensive and can cause negative consequences for the environment due to the use of toxic and dangerous substances. As a result, green AgNP synthesis technologies were created. Nanoparticle biosynthesis is a type of approach where the main reaction that occurs is reduction/oxidation. Plant extracts, with their antioxidant or reducing properties, are generally responsible for the reduction of metallic compounds in their respective NPs. The objective of this study was to obtain AgNPs through green synthesis, using *Avena sativa* L. (Neuravena®) as herbal medicine and to evaluate the antioxidant activity through the in vitro stable free radical scavenging test DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) of these nanoparticles. For the formation of AgNPs, variations in the concentration of AgNO₃, extract, pH, temperature and time were tested. Using the UV-Vis spectrophotometric technique, it was possible to confirm the band in the 400 nm region, which indicates the formation of AgNPs, as described in the literature. For antioxidant activity, the DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) test was applied. The best profile of the colloidal silver solution resulted from the condition of 1.0 mg/mL extract, 10 mmol/L AgNO₃ at pH 10 at 30°C for 60 min. For the DPPH test, the extract at 1.0 mg/mL showed 19,67±0,65 antioxidant activity and the AgNPs 42,98±1,31. According to the results obtained, it is possible to conclude that the methodology used to obtain AgNPs proved to be efficient. As silver nanoparticles exhibited high antioxidant properties, they can be used to treat diseases caused by oxidative stress and also for the development of more potent antioxidants.

Keywords: Chemical synthesis, Chemical inhibitors, Phytotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Aveia (<i>Avena sativa</i> L.)	22
Figura 2:	Estrutura do ácido ferúlico e caféico	23
Figura 3:	Estrutura do ácido fítico	24
Figura 4:	Estrutura da vitamina E - Tocoferol	24
Figura 5:	Estrutura de Avenantramidas na aveia	25
Figura 6:	Estrutura das β -glucanas encontradas na aveia	26
Figura 7:	Reação de formação do peroxinitrito	28
Figura 8:	Estrutura básica dos flavonoides	30
Figura 9:	Reação entre o radical livre e o antioxidante resveratrol	31
Figura 10:	Taça de <i>Lycurgus</i> sob diferentes iluminações	32
Figura 11:	a) Espectro de UV-visível das AgNPs; b) Imagens de MET das AgNPs	35
Figura 12:	Aplicações usuais das AgNPs	36
Figura 13:	Reação por síntese química	38
Figura 14:	Diborano à ácido bórico	38
Figura 15:	Esquema de crescimento das AgNPs	40
Figura 16:	Esquema representativo do mecanismo do crescimento de nanopartículas de prata por síntese verde utilizando extrato de planta.....	40
Figura 17:	A - somente solução de nitrato de prata; B - solução de Neuravena com solução de nitrato de prata; C - após ajuste de pH	46
Figura 18:	Espectro de extinção da variação de concentração de extrato	47

Figura 19: Espectro de extinção da variação de concentração de nitrato de prata	47
Figura 20: Espectro de extinção da variação de pH	48
Figura 21: Espectro de extinção da variação de temperatura e tempo...	49
Figura 22: Espectro de Extinção de AgNPs obtidas com o fitoterápico Neuravena® sintetizado na condição ideal. (AgNO ₃ a 10 mmol/L ⁻¹ , extrato a 1,0 mg/mL, pH 10 a 30°C durante 60 min)	50
Figura 23: Reação do mecanismo do DPPH com antioxidante	51
Figura 24: Teste antioxidante com o radical estável DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil)	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Atividade antioxidante do Extrato Seco Padronizado Neuravena® (ESPN), solução de nitrato de prata (AgNO ₃) e as Nanopartículas de Neuravena® (AgNPs)	52
------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNO ₃	Nitrato de Prata
AgNPs	Nanopartículas de Prata
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AuNPs	Nanopartículas de Ouro
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
ESPN	Extrato Seco Padronizado Neuravena®
HCl	Ácido Clorídrico
NaOH	Hidróxido de Sódio
NPMs	Nanopartículas Metálicas
NPs	Nanopartículas
PVP	Polivinilpirrolidona
pH	Potencial Hidrogeniônico
SPR	Surface Plasmon Resonance
UV-VIS	Ultravioleta Visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. FITOTERÁPICOS	19
2.1. NEURAVENA®	20
3. AVEIA (<i>Avena sativa</i> L.)	22
3.1. ANTIOXIDANTES EM AVEIA	22
3.2. B-GLUCANAS.....	25
4. ESTRESSE OXIDATIVO	27
4.1. RADICAIS LIVRES	27
4.2. ANTIOXIDANTES	29
5. NANOTECNOLOGIA	32
5.1. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS (NPMs)	33
5.1.1. Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR)	34
5.2. NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs)	36
5.2.1. Síntese Verde de Nanopartículas de Prata (AgNPs).....	37
6. MATERIAS E MÉTODOS	42
6.1. MATERIAIS.....	42
6.1.1. Utensílios	42
6.1.2. Reagentes	42
6.1.3. Equipamentos	42
6.2. METODOLOGIA	43
6.2.1. Obtenção do fitoterápico e preparo em diferentes concentrações..	43
6.2.2. Síntese das nanopartículas de prata (AgNPs)	43
6.2.3. Atividade antioxidante sequestradora do radical DPPH	44
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
7.1. SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs).....	46
7.2. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO FITOTERÁPICO, DAS AgNPs DE NEURAVENA® E DA SOLUÇÃO DE AgNO ₃ SEM EXTRATO.....	51
8. CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

Uma classe de medicamento importante para o tratamento de diferentes doenças são os fitoterápicos, os quais são obtidos exclusivamente de matérias-primas vegetais e podem ser simples (proveniente de uma planta) ou composto (de mais de uma planta) (FERREIRA et al., 2014). Estes passam por processos farmacêuticos industriais de produção, seguem rigorosos controles de qualidade e precisam ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2018). A velocidade e intensidade de ação dos fitoterápicos dependem de vários fatores como: os ativos e suas concentrações, doses, horário de administração e interação medicamentosa, assim como ocorre com os medicamentos sintéticos (FAUSTINO et al., 2010). A eficácia deste tipo em questão não é maior ou menor que a dos sintéticos, a diferença é que os fitoterápicos apresentam concentrações de princípios ativos normalmente menores, o que pode diminuir os seus efeitos adversos, em comparação com medicamentos sintéticos. Porém, os fitoterápicos também são aptos a apresentar efeitos colaterais, contraindicações e efeitos tóxicos, sendo assim, devem ser prescritos pelo médico e utilizados com responsabilidade (AMEH et al., 2010).

O estresse oxidativo ocorre a partir da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em decorrência da formação em excesso de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção dos mesmos. Esse processo leva à oxidação de biomoléculas com conseqüente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, provocado por dano oxidativo potencial contra células e tecidos (BARBOSA et al., 2010).

Esse processo em questão possui aspectos relacionados ao processo etiológico de várias doenças crônicas não transmissíveis, incluindo transtornos neurodegenerativos, câncer, aterosclerose, obesidade e diabetes. Estudos comprovam que a geração de radicais livres desencadeia eventos patológicos que estão relacionados a processos cardiovasculares, carcinogênicos e neurodegenerativos (BARBOSA et al., 2010).

Os mecanismos de defesa antioxidantes decorrem da produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos. Os mecanismos de defesa têm por objetivo limitar os níveis intracelulares dessas espécies reativas e controlar possíveis ocorrências de danos ao metabolismo (BARBOSA et al., 2010).

Estudos têm demonstrado a importância da investigação de novos compostos antioxidantes para o controle e tratamento de enfermidades correlacionadas ao estresse oxidativo causado principalmente por radicais livres. Um antioxidante é qualquer substância que, em baixas concentrações tem o poder de retardar a oxidação de moléculas (DE OLIVEIRA et al., 2021). Essa propriedade pode ser encontrada em moléculas ativas de origem vegetal, principalmente em plantas consideradas medicinais ou com potencial em produzir compostos ativos de interesse farmacológico, cosmético e/ou nutricional. Neste contexto, o fitoterápico a base de *Avena sativa* L. (Neuravena[®]) destaca-se por possuir relatos e dados na literatura científica demonstrando a presença de ativos antioxidantes, como a avenantramida-C, que representa 30% do total da avenantramidas no grão de aveia, passíveis de serem estudados para obtenção de nanopartículas metálicas a partir de síntese verde (WONG et al., 2013).

Extensivas pesquisas foram realizadas nas últimas décadas, com ênfase no estudo sobre o efeito de nanopartículas (NPs) em sistemas vivos, incluindo plantas e outros organismos. As NPs são amplamente utilizadas no dia a dia, como na ciência médica, agricultura, meio ambiente e outras áreas sob ciência e tecnologia, devido a propriedades físicas específicas (VISHWAKARMA et al., 2017).

Métodos para sintetizar nanopartículas são caros e podem causar consequências negativas para o meio ambiente devido a utilização de substâncias tóxicas e perigosas. Como resultado, tecnologias de síntese verde de nanopartículas foram criadas. Esse método utiliza sistemas biológicos como leveduras, fungos, bactérias e extratos de plantas, tornando-se uma alternativa mais segura e ecológica às abordagens químicas. Os extratos vegetais são amplamente utilizados por uma variedade de razões, incluindo, distribuição global, diversidade de espécies, manuseio seguro, disponibilidade de uma gama diversificada de metabólitos com alto potencial de redução, baixo desperdício e

custos de energia (YAZDANIAN et al., 2022). A nanotecnologia é uma ferramenta confiável e favorável ao meio ambiente para a síntese de partículas em nanoescala, segue características específicas físico-químicas, como alta superfície relação área/volume, o que potencialmente resulta em alta reatividade. A biossíntese de nanopartículas é um tipo de abordagem onde a principal reação que ocorre é a de redução/oxidação. Os extratos vegetais, com suas propriedades antioxidantes ou redutoras, são geralmente responsáveis pela redução dos compostos metálicos em suas respectivas nanopartículas. (OJHA et al., 2013). A síntese verde fornece avanços sobre produtos químicos e método físico, pois é rentável e favorável ao meio ambiente e oferece melhor manipulação. Isso motivou um aumento em pesquisas sobre as rotas sintéticas que permitem melhor controle de forma e tamanho para diversas aplicações nanotecnológicas (OJHA et al., 2013).

Diante do exposto, a obtenção de nanopartículas de prata (AgNPs) por meio de síntese verde é de grande importância, pois além dessas nanopartículas apresentarem possível aplicação na indústria farmacológica, alimentícia e cosmetológica, sabe-se que não existem atualmente dados na literatura sobre síntese verde dessas nanopartículas, utilizando *Avena sativa* L. (Neuravena®) como fitoterápico.

Assim, o presente trabalho teve por objetivo obter nanopartículas de prata por meio da síntese verde, utilizando *Avena sativa* L. (Neuravena®) como fitoterápico e avaliar a atividade antioxidante por meio do teste *in vitro* de sequestro de radical livre estável DPPH destas nanopartículas.

2. FITOTERÁPICOS

De acordo com a legislação brasileira, fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais (BRASIL, 2014). A utilização desses medicamentos, se apresenta cada vez mais crescente nos últimos anos, especialmente em países como o Brasil, que possui uma flora extremamente rica e diversa, proporcionando a maior parcela da biodiversidade do mundo, que constitui a matéria-prima essencial para a produção desses medicamentos. (LOURENZANI, W.; LOURENZANI, A.; BATALHA, 2004). O mercado global de fitoterápicos movimenta cerca de US\$ 22 bilhões anualmente, com a Alemanha liderando o maior mercado mundial (VARELA; AZEVEDO, 2014).

Conforme informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial utiliza produtos à base de plantas para tratar condições de saúde (LEITE, 2013). A importância dos fitoterápicos reside em sua eficácia e segurança quando utilizados corretamente. As plantas medicinais possuem compostos químicos naturais que apresentam propriedades terapêuticas, como anti-inflamatórias, analgésicas, antivirais, antioxidantes, entre outras (DE CROCE, 2020). Esses medicamentos são comumente utilizados como uma alternativa aos fármacos sintéticos convencionais, que muitas vezes podem apresentar efeitos colaterais (LOURENZANI, W.; LOURENZANI, A.; BATALHA, 2004).

De acordo com o conceito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o medicamento fitoterápico é obtido a partir de matérias primas vegetais, caracterizado por meio do conhecimento da eficácia e dos riscos de sua utilização, reprodutibilidade e constância de sua qualidade. A eficácia e segurança dos fitoterápicos são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3 (NICOLETTI et al., 2007). Passam por processos farmacêuticos industriais de produção, seguem rigorosos controles de qualidade e precisam ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2018).

Os avanços nas pesquisas com fitoterápicos permitiram constatar que estes apresentam um mecanismo de ação total ou parcialmente esclarecido a nível farmacológico, toxicológico e molecular, com avaliação toxicológica segura e estudos de farmacologia pré-clínica e farmacologia clínica realizados conforme as normas que regem os processos de validação de fármacos puros (YUNES; PEDROSA; FILHO, 2001).

No Brasil, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) tem como objetivo promover a utilização adequada de plantas medicinais e fitoterápicos, ampliar o acesso da população a esses produtos, apoio à pesquisa científica e ao desenvolvimento da indústria nacional (BRASIL, 2021).

2.1. NEURAVENA®

Neuravena® é um fitoterápico produzido a partir do extrato da parte aérea da aveia verde silvestre. Estudos recentes sugeriram que o mesmo pode melhorar a função cognitiva, como a memória e a atenção, além de reduzir o estresse e aprimorar a disposição mental (WONG et al., 2013). Esses resultados demonstram uma possível utilização desse medicamento natural como uma alternativa para o tratamento de transtornos cognitivos e estresse, pois também auxilia na capacidade de concentração em indivíduos saudáveis e em pessoas que sofrem de transtornos cognitivos. Ademais, o fitoterápico tem sido considerado uma opção segura e bem tolerada, com poucos efeitos colaterais relatados (KENNEDY et al., 2020).

Aydogan, Schellekens e Wullschleger (2009) estudaram o extrato de aveia verde silvestre patenteado Neuravena® afim de verificar o controle de funções como o aprendizado, aumento do estado de alerta, gerenciamento do estresse, estimulação de habilidades e influência da atividade cerebral *in vivo*. Os estudos realizados validaram os efeitos benéficos de Neuravena® referente a função cognitiva e corroboraram as propriedades mediadoras estimulantes do extrato, a melhora da função cognitiva como, concentração, aprendizado e estado de alerta sob situações de pressão.

O fitoterápico Neuravena® demonstrou melhora na otimização dos recursos neurais e de forma positiva influenciou o desempenho cognitivo em tarefas associadas ao desempenho na execução de funções, bem como, velocidade de processamento e atenção (JIBRIL et al., 2023).

Em um estudo realizado por Martinez-Horta et al. (2021) a Neuravena® está associada à otimização dos recursos neurais e comprova-se o aumento da eficiência em termos de desempenho e atividade cerebral em indivíduos saudáveis. Outro estudo realizado por Kennedy et al. (2020) comprovou os resultados positivos ao fitoterápico, incluindo o desempenho de uma tarefa de recordação de palavras em termos de diminuição do tempo de raciocínio e tempo de conclusão geral e aumento da extensão de memória de trabalho.

O fitoterápico Neuravena® combina dois diferentes mecanismos que otimizam a saúde mental e possui também ações exclusivas devido às variedades de bioativos na sua composição. Possui capacidade de inibir a enzima fosfodiesterase tipo 4 (PDE4), o que promove neuroproteção e otimização da memória de longo prazo e também é inibidora da monoamina-oxidase B (MAOB), o que previne a degradação da dopamina, melhora do estado de alerta mental, depressão, doença de Parkinson e Alzheimer. É recomendado em todas as situações em que se busca melhorar a cognição e aumentar o desempenho mental, incluindo situações de transtornos cognitivos, com proeminência para déficits de memória e dificuldades de concentração (NEURAVENA 2019).

3. AVEIA (*Avena sativa* L.)

A aveia, *Avena sativa* L., (Figura 1), é um cereal pertencente à família *Poaceae*, classificada como um alimento funcional (KLAJN et al., 2012; MARTINES, 2018), é cultivada mundialmente com 60% da produção na Europa e 25% nas Américas, sendo a Federação Russa e o Canadá os maiores produtores de grão de aveia (MAHADEVAN et al., 2016).



Figura 1: Aveia (*Avena sativa* L.) (In: Fluido da Vida)

Este cereal é amplamente cultivado no Brasil e no mundo, dispõe de várias utilidades, podendo ser empregado na alimentação humana e animal, além de ser utilizado na fabricação de produtos cosméticos (MALANCHEN et al., 2019).

A composição da aveia contém nutrientes que são benéficos à saúde humana, como compostos fenólicos, antioxidantes, β -glucanas (fonte de fibra alimentar), aminoácidos, fibras e carboidratos. É importante ressaltar que essa composição pode variar de acordo com fatores como método de produção, processamento, tratamento térmico e forma de consumo (MALANCHEN et al., 2019).

3.1. ANTIOXIDANTES EM AVEIA

A aveia (*A.sativa*) é fonte de fitoquímicos ativos em especial os compostos fenólicos que proporcionam atividade antioxidante evidenciadas *in vitro* e *in vivo*. Foram identificados diversos compostos antioxidantes na aveia em diversos estudos. Os compostos inicialmente identificados e estudados são os ácidos

ferúlico e caféico (figura 2). Além desses, a vitamina E (tocoferol), ácido fítico e avenantramidas são os antioxidantes mais abundantes encontrados na aveia. Estão presentes também flavonoides e esteróis (KLAJN et al., 2012). Os compostos fenólicos da aveia consistem em uma mistura de derivados dos ácidos benzóico e cinâmico, quinonas, flavonóis, flavononas, antocianinas e aminofenólicos (NOVELLO, 2015).

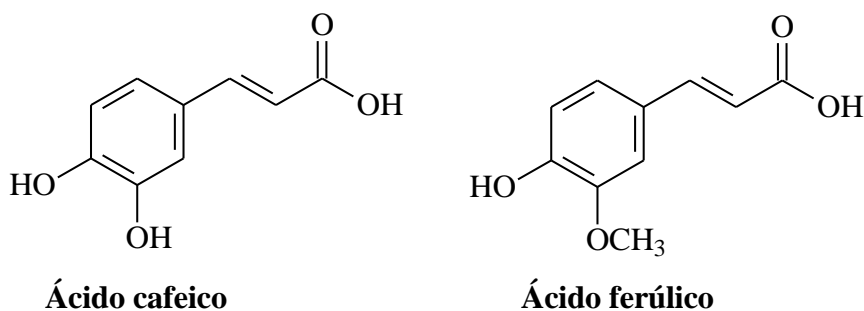


Figura 2: Estrutura do ácido ferúlico e caféico (de OLIVEIRA e BASTOS, 2011, p. 1052)

O ácido caféico (figura 2), é um polifenol amplamente distribuído em plantas como forma livre, glicosídeos ou ésteres, é um fitocomposto que por sua alta atividade antioxidante é altamente estudado por técnicas eletroquímicas (BORGES et al., 2011).

O ácido ferúlico (figura 2) é um ácido fenólico vastamente distribuído no reino dos vegetais. Apresenta uma gama de possibilidades de efeitos terapêuticos no tratamento do câncer, diabetes, doenças pulmonares e cardiovasculares, bem como efeitos hepáticos e neurológicos (LIMA et al., 2021).

O ácido fítico (Figura 3) é encontrado em altas quantidades nos cereais. Vários estudos pesquisaram o potencial antioxidante do ácido fítico em sistemas alimentares. Como o ácido fítico oferece potencial para quelar ferro, ele suprime a catálise desse íon nas reações oxidativas e gera uma forte função antioxidante na preservação de sementes (QUIRRENBACH et al., 2009).

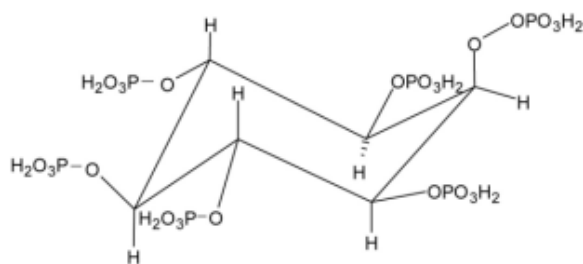


Figura 3: Estrutura do ácido fólico (BONIN e SARTOR, 2011, p. 25).

Pesquisas têm apontado o efeito benéfico do ácido fólico (figura 3) para a saúde humana, devido seu efeito antioxidante, como a diminuição do risco de doenças cardiovasculares e diversos tipos de cânceres. Estudos realizados com ácido fólico relatam que em ratos diabéticos houve a diminuição dos níveis sanguíneos de glicose, podendo assim auxiliar no controle de diabetes (BONIN e SARTOR, 2011).

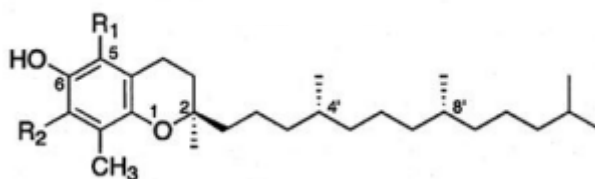


Figura 4: Estrutura de Vitamina E - Tocoferol (GREGÓRIO, 2010, p. 8)

A vitamina E (Figura 4) é um importante antioxidante, capaz de prevenir o dano tissular causado por radicais livres, principalmente em lipídios insaturados. Hoje em dia, vitamina E é um termo comum para todos os tocoferóis e seus derivados tendo a atividade biológica do RRR- α -tocoferol, o estereoisômero naturalmente presente e ativo (GREGÓRIO, 2010).

As avenantramidas (Figura 5) são compostos fenólicos especiais da aveia, ocorrem como componentes constitutivos de grãos de aveia e são considerados como compostos centrais do mecanismo de defesa da planta. As avenantramidas são conjugados substituídos do ácido hidroxicinâmico, que apresenta propriedade antioxidante, denominados como fitoalexinas com potencial de promover benefícios à saúde. (SANDRIN, 2013)

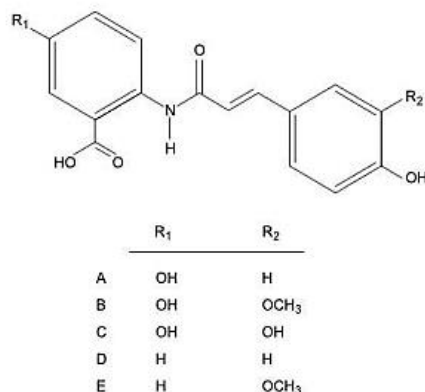


Figura 5: Estrutura de Avenantramidas na aveia (In: KLAJN et al., 2012, p. 295)

Avenantramidas (figura 5) são uma família de fitoquímicos formados por um ácido antranílico ligado com um meio de ligação peptídica a um ácido hidroxicinâmico, encontrado apenas na aveia. Sua atividade antioxidante é 10 a 30 vezes maior do que a de outros compostos fenólicos. Além do mais, têm propriedades anti-inflamatórias e diminui a aterosclerose (CRUZ-GUERRERO e ALATORRE-SANTAMARÍA, 2023; GARCIA, RIBEIRO e REZENDE, 2020).

Em um estudo realizado por Bahraminejad et al. (2008), na detecção de flavonoides por meio do teste de cromatografia líquida de alta eficiência da parte aérea da *A. sativa* L. (parte utilizada para desenvolver o fitoterápico Neuravena®), os flavonoides detectados foram: luteolina-C-hexosídeo-O-pentosídeo, apigenina-C-hexosídeo-O-pentosídeo e O-metil-apigenina-C-desoxihexosídeo-O-hexosídeo. Os flavonoides são um amplo grupo de metabólitos secundários com papéis variados e importantes na fisiologia vegetal (BAHRAMINEJAD et al., 2008).

3.2. B-GLUCANAS

As β -Glucanas (Figura 6) são polímeros lineares constituídos por unidades de D-glicose ligadas por meio de ligações glicosídicas do tipo β , as encontradas na aveia têm ligações β -(1 \rightarrow 3) e β -(1 \rightarrow 4) (CRUZ-GUERRERO e ALATORRE-SANTAMARÍA, 2023).

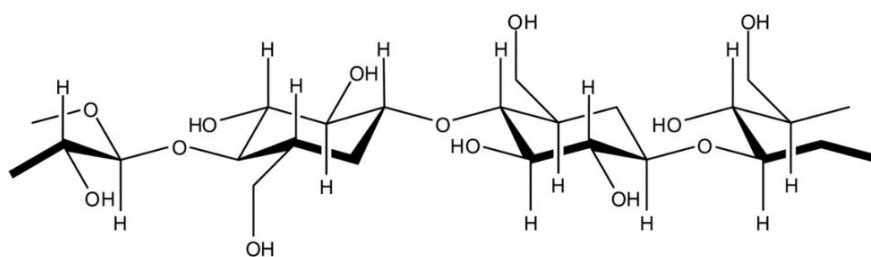


Figura 6: Estrutura das β -glucanas encontradas na aveia. (In SINGH, DE e BELKHEIR, 2013, p. 127).

O conteúdo de β -glucanas pode ser afetado devido a variedade da aveia, bem como por fatores ambientais como a germinação, irrigação da lavoura, entre outros fatores, contudo o teor médio encontrado é de 4 e 7% (CRUZ-GUERRERO e ALATORRE-SANTAMARÍA, 2023). De acordo com Sandhu et al. (2017) as β -glucanas variam de 1,8 a 7,5 g a cada 100 g de aveia.

Os benefícios das β -glucanas para a saúde envolvem a redução dos níveis de colesterol no sangue, desempenhando um papel fundamental na prevenção de doenças cardiovasculares (HALIMA et al., 2015). Além disso, podem ter propriedades anticancerígenas, reduzindo compostos que são agentes causadores de câncer de cólon. Esses oligossacarídeos são considerados ingrediente alimentar funcional que, quando consumido diariamente, auxilia na redução de doenças crônicas (CRUZ-GUERRERO e ALATORRE-SANTAMARÍA, 2023).

4. ESTRESSE OXIDATIVO

Em condições celulares normais, existe o equilíbrio entre a produção de radicais livres e a neutralização por sistemas antioxidantes. No entanto, quando esse equilíbrio se inclina a uma produção em excesso de radicais livres ou para uma falta dos sistemas antioxidantes, surge a condição de estresse oxidativo, que é prejudicial as células e indivíduos como um todo (MARTELLI e NUNES, 2014). A maioria dos radicais livres reagem com defesas antioxidantes da célula como enzimas e moléculas não enzimáticas. Quando a produção de radicais livres excede a capacidade das defesas antioxidantes ocorre uma série de lesões aos constituintes celulares, como a peroxidação dos lipídeos de membrana; oxidação de receptores hormonais e enzimas; e lesões no material genético, bem como oxidações de bases do DNA, que podem resultar em processos mutagênicos e tumorais (MARTELLI e NUNES, 2014; OLIVEIRA, 2021).

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) desempenham uma função importante na fisiologia celular, onde podem atuar, por exemplo, como um mecanismo inflamatório de defesa contra microrganismos, sob controle de moléculas sinalizadoras específicas. Apesar de serem uma parte importante do processo fisiológico, as EROs e ERNs possuem elétrons desemparelhados, que são moléculas altamente reativas e interagem com componentes celulares produzindo vários danos oxidativos, que podem culminar na indução de morte celular. Desse modo, ocorrem alterações nos mecanismos de produção ou de metabolização de EROs e ERNs causando um aumento da concentração dessas espécies, assim, o sistema biológico estará diante de uma situação de estresse oxidativo (TELES et al., 2015).

4.1. RADICAIS LIVRES

O termo radical livre significa que um átomo ou uma molécula apresenta em sua órbita mais externa um ou mais elétrons não-pareados. O não emparelhamento de elétrons na última camada confere alta reatividade aos átomos e moléculas,

visto que esses possuem forte tendência em doar ou receber elétrons a fim de emparelha-los novamente (MARTELLI e NUNES, 2014).

A maioria dos radicais livres são formados à base de oxigênio e nitrogênio. De acordo com Mendes, Pereira e Angelis-Pereira (2020) "Algumas espécies químicas podem ser formadas a partir desses radicais, e apesar de não apresentarem elétrons desemparelhados, a estrutura instável as tornam moléculas reativas." Sendo assim, os termos ERO e ERN são utilizados para designar radicais livres e as espécies não radicalares com instabilidade estrutural (MENDES, PEREIRA e DE ANGELIS-PEREIRA, 2020).

As EROs são formadas no organismo a partir do oxigênio durante as reações que ocorrem nas mitocôndrias e peroxissomos. São originadas por meio da excitação do oxigênio, formando o oxigênio singlete (1O_2), ou por adições sucessivas de elétrons ao O_2 , formando os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroperoxila (HO_2^{\cdot}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}). Outras EROs compreendem o radical alcóxil (RO^{\cdot}), radical peróxil (ROO^{\cdot}) e o hidroperóxido orgânico (ROOH) (MENDES, PEREIRA e DE ANGELIS-PEREIRA, 2020).

Dentre as ERNs, um dos principais exemplos é o óxido nítrico ($\cdot NO$) que é formado a partir do metabolismo normal do organismo. O óxido nítrico apresenta uma função importante de promover o relaxamento dos vasos sanguíneos, evitando o aumento da pressão sanguínea. Porém, pode reagir com as EROs e formar o radical livre denominado peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) (figura 7). Outro exemplo de ERN é o dióxido de nitrogênio ($\cdot NO_2$) que também atua como agente oxidante nos sistemas biológicos (MENDES, PEREIRA e DE ANGELIS-PEREIRA, 2020; DOS SANTOS, 2002).



Figura 7: Reação de formação do peroxinitrito (In: SANTOS, 2002, p. 7)

Os radicais livres são naturalmente produzidos por meio do metabolismo dos seres vivos. As mitocôndrias são a maior fonte endógena de produção de

radicais livres nos eucariotos. O ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é o mais comumente produzido, a partir de elétrons que escapam da cadeia transportadora das mitocôndrias e reduzem o O_2 presente nas células. Outra fonte endógena de radicais livres são células do sistema imunológico, produtoras de enzimas NADPH Oxidase (Nox). Essas produzem uma grande quantidade de $O_2^{\cdot-}$ que são capazes de matar microrganismos invasores. As células nervosas, epiteliais, endoteliais e macrófagos produzem a enzima óxido nítrico sintetase, responsável por produzir o NO. As fontes externas para radicais livres, podem incluir a radiação UV, tabagismo, poluentes, drogas, dietas muito calóricas, excesso de exercícios físicos, pesticidas e solventes industriais (MARTELLI e NUNES, 2014).

4.2. ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes são compostos que protegem os sistemas biológicos. São substâncias capazes de impedir a oxidação ou que mesmo em baixas concentrações conseguem minimizar ou inibir a oxidação. Biologicamente, os antioxidantes são compostos que protegem os sistemas biológicos contra os efeitos negativos das reações que levam a oxidação de estruturas celulares ou moléculas (PREVEDELLO e COMACHIO, 2021).

O organismo humano apresenta um sistema antioxidante para modificar e eliminar essas espécies reativas que estão em excesso, de modo a impedir que causem efeitos nocivos ao organismo. Esse sistema é estruturado por antioxidantes e pelo sistema exógeno, o qual é constituído por antioxidantes provenientes da dieta. Em conjunto com as defesas antioxidantes endógenas, os compostos antioxidantes da alimentação atuam para evitar a sobrecarga de espécies reativas no organismo. Como destaque estão os compostos fenólicos, principalmente os flavonoides, além das vitaminas C e E, o β -caroteno (provitamina-A) e selênio, provenientes da alimentação. Esses compostos podem ser encontrados, especialmente, em alimento de origem vegetal como as frutas, os vegetais, os grãos integrais e as oleaginosas (MENDES, PEREIRA e DE ANGELIS-PEREIRA, 2020; PORSCHE, SIMAS e GRANZOTI, 2019).

Acredita-se que com uma dieta rica em alimentos presentes em plantas com funções antioxidantes, faz-se possível inibir os danos da oxidação e desse modo a geração excessiva de radicais livres que contribuem com o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis (PREVEDELLO e COMACHIO, 2021).

Os flavonoides pertencem à classe dos compostos fenólicos, sendo os mais abundantes encontrados em frutas, hortaliças, cereais e sementes. Apresentam como estrutura básica anéis aromáticos (figura 8) com um ou mais grupos hidroxilas, conferindo assim, importante capacidade antioxidante aos compostos fenólicos, pois os tornam importantes doadores de hidrogênio (MENDES, PEREIRA e DE ANGELIS-PEREIRA, 2020).

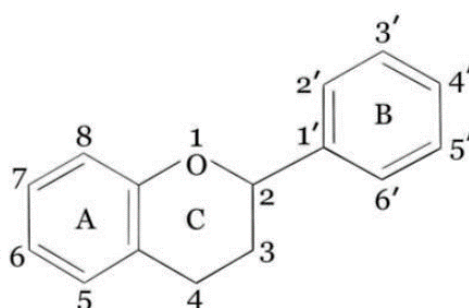


Figura 8: Estrutura básica dos flavonoides (In: MORAES et al., 2022, p. 2)

Os antioxidantes podem ser produzidos por meio do organismo, como enzimas Glutathione peroxidase (GPx), a Catalase (CAT) e a Superóxido dismutase (SOD), e os peptídeos Glutathione (GSH) (PORSCH, SIMAS e GRANZOTI, 2019).

Os antioxidantes possuem dois tipos de propriedades protetivas contra o processo oxidativo que são divididas em primária e secundária. Nas propriedades protetivas primárias, os compostos antioxidantes estabilizam os radicais livres por meio de doação de átomos, que podem ser elétrons ou hidrogênios. Já nas propriedades protetivas secundárias, esses compostos são capazes de retardar a reação dos radicais livres por meio de mecanismos como complexação de metais, sequestro de oxigênio, decomposição de hidroperóxidos, levando assim a formação de espécies não radicais e por absorção da radiação ultravioleta (OLIVEIRA, 2021).

Um exemplo de como ocorre a reação entre um radical livre e um sistema antioxidante pode ser observado na figura 9. O resveratrol é um antioxidante presente na semente da uva (OLIVEIRA, 2021).

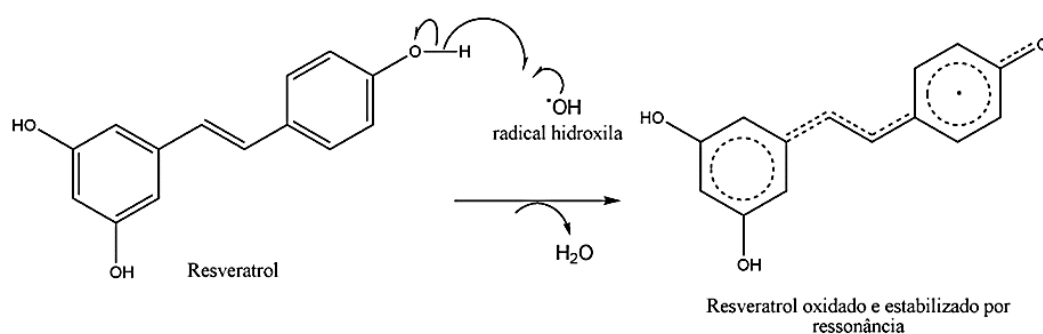


Figura 9: Reação entre o radical livre e o antioxidante resveratrol (In: OLIVEIRA, 2021, p. 31).

É possível observar que o radical livre é estabilizado por meio do antioxidante que passa a ser um radical, porém diferentemente do outro, ele é altamente estável devido a ressonância dos elétrons presentes no anel benzênico, atribuindo estabilidade a molécula (OLIVEIRA, 2021).

5. NANOTECNOLOGIA

A palavra nano, deriva do termo grego “anão”, prefixo utilizado no sistema métrico para representar um fator de 10^{-9} que se refere a um bilionésimo de alguma medida. Para ser classificado em nanoescala, um material deve possuir em suas dimensões a faixa de 1 e 100 nanômetros (nm). Com a utilização desses materiais, podem ser realizadas novas aplicações, pois esses materiais adquirem propriedades físico-químicas novas, tornando-se possível o emprego de uma quantidade menor quando comparados aos seus equivalentes macroestruturais, o que corresponde a um menor impacto ambiental e custos reduzidos com essa faixa de tamanho (ALBERNAZ, 2014; TAPUDIMA, 2022).

Historicamente, materiais organizados em nanoescala já eram utilizados desde o tempo dos Romanos em 400 d.C., como a taça de Lycurgus (figura 10), que alterava sua cor verde para vermelho quando iluminada internamente. Hoje em dia, sabe-se que esse efeito estava relacionado à presença de nanopartículas de ouro (AuNPs) e prata (AgNPs) contidos em sua composição (PEREIRA, 2019).



Figura 10: Taça de Lycurgus sob diferentes iluminações (In: ALBERNAZ, 2014. p. 17)

Além de contribuições na área tecnológica, a nanotecnologia pode ser considerada uma categoria de pesquisa. “Há muito espaço lá dentro”, frase dita por Richard P. Feynman na conferência clássica do encontro anual da *American Physical Society* no *California Institute of Technology (Caltech)*. Essa frase

reflete uma ampla possibilidade de pesquisas e aplicações que trabalham com as propriedades especiais da matéria que ocorrem em nanoescala (SILVA, 2014).

Mediante integração entre tecnologia e ciência, a nanotecnologia trabalha com a matéria em nível atômico, molecular e macromolecular, com objetivo de criar diversos dispositivos, materiais, aplicações variadas e sistemas que dispõem de propriedades otimizadas (TAPUDIMA, 2022).

A nanotecnologia é um campo em crescimento, que tem despertado o interesse da comunidade científica nos últimos anos. Desse modo, existe um aumento em investimentos e um maior número de publicações e patentes nesta área. Esse campo em crescimento pode ser acompanhado por métodos de Síntese Verde, visto que nos esforços globais para reduzir os resíduos perigosos produzidos, a química "verde" está cada vez mais integrada com o desenvolvimento de processos químicos na indústria (SANTIN et al., 2016).

O interesse no estudo das nanopartículas provém em virtude de apresentarem propriedades físicas, químicas e/ou biológicas únicas, em comparação a partículas macroestruturadas. Devido ao seu tamanho em nanoescala, a razão entre a área de superfície e o volume das nanopartículas (NPs) aumenta, tornando-as mais reativas (ALBERNAZ, 2014).

As NPs também ganharam atenção considerável em pesquisas devido as suas propriedades químicas e físicas e por apresentarem importante aplicação em biomedicina, catálise, cosméticos, meio ambiente e embalagens de alimentos (MELO, 2015 e SILVA, 2014).

5.1. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS (NPMs)

Em 1857, foi realizada pela primeira vez a síntese de nanopartículas metálicas (NPMs) de modo intencional, quando o físico e químico Michael Faraday sintetizou nanopartículas de ouro (AuNPs) dispersas em suspensão coloidal (ALBERNAZ, 2014).

As NPMs dispersas em solvente aquoso são consideradas coloides metálicos que apresentam propriedades importantes e são aplicáveis em diversos campos da ciência (TAPUDIMA, 2022).

As NPMs apresentam propriedades físicas, químicas, fotoeletroquímicas, mecânicas, eletrônicas, magnéticas, ópticas e biológicas únicas. Desse modo, essas propriedades às conferem diversas opções de aplicação na medicina (diagnóstico e tratamento), na farmácia (sistemas de entrega de medicamentos), na área cosmética (protetores solares), na indústria alimentícia e têxtil (embalagens e tecidos com propriedades antimicrobianas), na engenharia (painéis solares), entre outros. As NPMs são agentes versáteis por conterem propriedades únicas. Logo, nanopartículas de prata (AgNPs) e de ouro (AuNPs) são constantemente utilizadas no diagnóstico do câncer por imagem devido às suas propriedades ópticas. Ademais, as NPMs podem ser empregadas no tratamento do câncer como sistemas de liberação de medicamentos inibidores de angiogênese ou inibidores do crescimento tumoral, entre outros (OMBREDANE, 2016).

5.1.1. Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR)

As NPs geralmente são encontradas na forma de soluções coloidais, essas apresentam fenômenos de superfície característicos, como a ressonância plasmônica de superfície (SPR, do inglês *surface plasmon resonance*). Esse fenômeno está associado à absorção nas regiões do UV-Vis do espectro eletromagnético, devido a oscilação coletiva de elétrons de superfície do metal em fase com a radiação eletromagnética incidente. A interação pode variar de acordo com o metal analisado, o solvente do meio, o tamanho e a distribuição das NPs (RAOTA, 2018).

O método mais utilizado para a caracterização de NPs é a espectroscopia eletrônica de absorção molecular no ultravioleta e visível (UV-Vis), que permite a identificação do fenômeno conhecido como ressonância de plasmon de superfície (SPR), que pode ser observado em estruturas, como o ouro, a prata, cobre, platina e paládio. Devido à ressonância de plasmon de superfície, as AgNPs apresentam uma cor marrom amarelado a marrom escuro, dependendo

do seu tamanho e forma. A SPR ocorre quando uma onda eletromagnética com comprimento de onda na região do visível incide sobre uma nanopartícula metálica e provoca a oscilação coletiva da nuvem eletrônica da banda de condução do sistema nanoestruturado, que transforma a energia das ondas eletromagnéticas em energia térmica (TAPUDIMA, 2022).

Metais como a prata, o ouro, a platina e o cobre se destacam, pois exibem uma banda de SPR intensa, tornando-os compostos alvos de pesquisas na área de nanotecnologia (RAOTA, 2018). Especificamente para as AgNPs o máximo de absorbância para o sinal de SPR se situa em 400 nm nos espectros de UV-Vis, como pode ser observado na figura 11 a). A figura 11 b) ilustra imagens de Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) em um estudo realizado por Narciso et al. (2019).

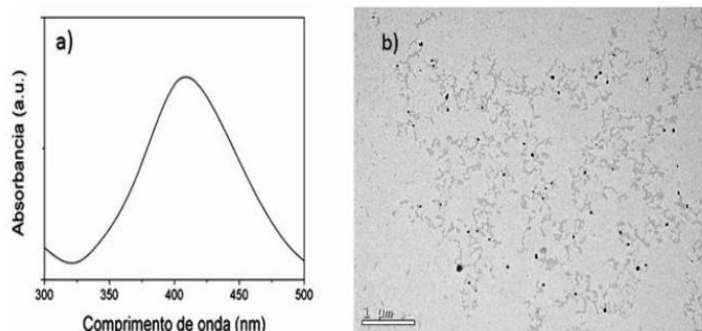


Figura 11: a) Espectro de UV-visível das AgNPs; b) Imagens de MET das AgNPs (In: NARCISO et al., 2019, p. 71)

O monitoramento dos espectros UV-Vis dos meios reacionais em função do tempo, permite avaliar a estabilidade dos coloides obtidos (a redução do sinal SPR em tempos mais longos indica uma diminuição da quantidade de nanoestruturas dispersas em meio aquoso, que pode ser associado à possível precipitação após aglomeração das estruturas ou presença de um fenômeno denominado de adsorção das NPs com o recipiente que se encontra a dispersão) e investigar a cinética de formação de NPs (o aumento da intensidade do SPR está diretamente relacionado com a presença de uma quantidade maior de nanoestruturas dispersas em meio aquoso) (TAPUDIMA, 2022).

5.2. NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs)

Atualmente, as AgNPs são consideradas as NPs mais produzidas e utilizadas. Elas têm sido objeto de intensas pesquisas por possuírem características particulares, como o alto potencial bactericida, elevada atividade fotoelétrica e catalítica, alta condutividade elétrica e superior poder de redução. Cerca de 53% das aplicações são voltadas à saúde (Figura 12), como no tratamento de câncer e diabetes, na cicatrização de feridas e úlceras, na liberação controlada de drogas e na odontologia. Apresenta fácil incorporação em polímeros, permitindo a utilização em tecidos, tintas e até mesmo produtos hospitalares, como em cateteres. Um exemplo de emprego das AgNPs na área alimentícia é a incorporação das mesmas em filtros para desinfecção do ar utilizado no processo de embalagem de alimentos (RAOTA, 2018).

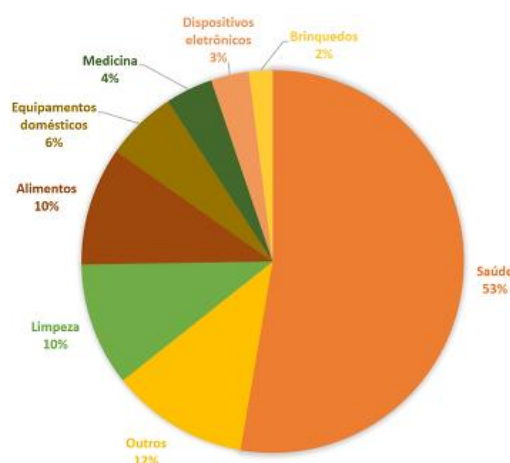


Figura 12: Aplicações usuais das AgNPs (In: RAOTA, 2018, p. 42).

Uma das primeiras aplicações das AgNPs na saúde aconteceu por sua ação antibacteriana efetiva que possibilitou sua utilização em revestimentos de próteses ósseas, dispositivos cirúrgicos, cateteres, sistemas de infusão e compósitos dentários. O aumento das pesquisas sobre as potenciais aplicações das AgNPs levou à identificação de várias atividades biológicas além da antibacteriana, como a fungicida, larvicida, antiangiogênica, anti-inflamatória e antiproliferativa. Seu incrível potencial terapêutico instiga pesquisas de novas aplicações biológicas, principalmente na forma de NPs (OLIVEIRA, 2018).

A prata, especialmente, é de grande interesse devido as suas propriedades distintas como condutividade, estabilidade química, atividades catalíticas, antimicrobianas, antioxidantes, antivirais, anti-inflamatórias e ainda na potencialização da cicatrização de feridas (TOLEDO, 2021).

5.2.1. Síntese Verde de Nanopartículas de Prata (AgNPs)

As abordagens que trabalham com os princípios da Química Verde dispõem de vantagens em relação aos métodos convencionais por sintetizar produtos menos nocivos e por favorecer a utilização de fontes renováveis de matéria-prima no processo de síntese (TAPUDIMA, 2022).

Em razão do alto crescimento da utilização de AgNPs em diversas áreas, metodologias de síntese verde foram criadas, pois os métodos mais comumente utilizados são os físicos e químicos. Contudo, esses métodos utilizam de reagentes dispendiosos e/ou nocivos ao meio ambiente. Desta forma, tornar possível a sua substituição por síntese verde, que são funcionais e que não causam danos ao meio ambiente, é uma alternativa vantajosa. A síntese verde utiliza extratos de plantas que são capazes de gerar NPs de tamanho e morfologia bem definidos (DIAS et al., 2021).

Extratos provenientes de plantas têm sido os mais citados na literatura, pois podem atuar como agentes químicos redutores de sais metálicos contidos em sua composição. Alguns desses compostos também podem agir como agentes estabilizantes das AgNPs, recobrando a superfície das NPs, limitando o seu crescimento e evitando que se agreguem (ALBERNAZ, 2014).

A síntese de AgNPs na ausência de síntese verde é comumente realizada em meio aquoso, onde é utilizado um precursor metálico, geralmente o nitrato de prata (AgNO_3) devido à sua alta solubilidade nesse meio, juntamente com agentes redutores como o boroidreto de sódio e a hidrazina, e de agentes estabilizadores como o citrato de sódio e também surfactantes como o polivinilpirrolidona (PVP). No entanto, essas substâncias são tóxicas e podem causar impactos à saúde humana e ao meio ambiente. Sendo assim, é denominado síntese verde quando esses agentes redutores e estabilizadores

são substituídos por substâncias de origem natural, como flavonoides, antocianinas, taninos e ácidos hidroxibenzoicos. Essa síntese é mais segura e menos nociva que os métodos tradicionais, pois apresenta vantagem de ser um processo ambientalmente correto e de baixo custo (RAOTA, 2018).

O processo químico de síntese de AgNPs, que se baseia na redução de íons metálicos ao estado de oxidação zero, utiliza AgNO_3 , o agente redutor boroidreto de sódio e o surfactante PVP para interromper a reação e estabilizar as NPs em suspensão coloidal (figura 13). (RAOTA, 2018).

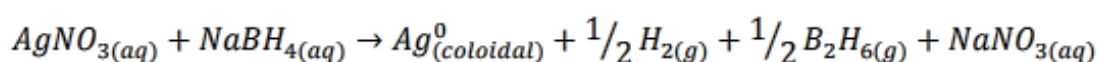


Figura 13: Reação por síntese química (In: RAOTA, 2018, p.39)

Ainda que, os produtos da reação sejam inócuos, o diborano (B_2H_6), é rapidamente decomposto em ácido bórico (figura 14). É comum que o excesso de reagentes permaneça no meio reacional, contudo esses são considerados tóxicos, irritantes e perigosos, o que leva a limitar a sua aplicação nas áreas farmacêuticas e clínicas (ALBERNAZ, 2014).

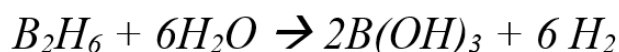


Figura 14: Diborano à ácido bórico (Fonte: elaboração própria)

A síntese verde exige um pré-requisito, em que é necessário a presença de compostos com atividade redutora, tais como flavonoides, terpenoides, taninos, compostos fenólicos, antocianinas e ácidos orgânicos (ALBERNAZ, 2014). É possível variar as condições de síntese para ajustar o processo de formação das NPs devido à composição única de cada extrato, visando assim, à obtenção de diferentes características das NPs (RAOTA, 2018).

De acordo com Raota (2018), “A possibilidade de realizar a síntese de acordo com os preceitos da Química Verde as tornam ainda mais atrativas, ampliando as possibilidades de aplicação”.

Diferentes fatores podem influenciar na formação de AgNPs, como o pH, temperatura, tempo de reação e concentração de reagentes, que altera

significativamente o tamanho, a forma e a morfologia dessas nanoestruturas. É possível entender os efeitos dessa variável nos termos do princípio apresentado por Henri-Louis Le Châtelier, onde é afirmado que se um sistema em equilíbrio é perturbado por uma variação na concentração de um dos componentes, o sistema em que estava em equilíbrio, deslocará sua posição de forma a neutralizar o efeito do distúrbio. Logo, o pH e temperatura da reação desempenham um papel significativo no controle do processo de nucleação de formação de NPs (TAPUDIMA, 2022).

A força do agente redutor influencia no diâmetro das NPs, quanto maior a força, menor serão as nanopartículas. O pH é um fator influenciável no meio reacional, pois o meio alcalino é mais favorável a formação de nanopartículas menores (MELO, 2015).

É possível observar que nem sempre o aumento de temperatura poderá gerar um aumento na quantidade de AgNPs formadas, pois na síntese verde, as biomoléculas dos extratos vegetais podem ser degradadas e ter a sua capacidade antioxidante e/ou de atuação como agente estabilizante comprometida. Com relação ao aumento da concentração do extrato, geralmente ocorre um aumento no valor da absorbância, que pode estar relacionado à quantidade de NPs na dispersão em intervalos mais curtos (TAPUDIMA, 2022).

A redução do íon (Ag^+) para a sua forma metálica (Ag^0) é realizada de forma rápida em condições normais de temperatura e pressão. Alguns autores denominam essa redução de biorredução, provavelmente porque ocorre por agentes redutores de origem biológica, como as plantas. A vantagem deste método comparado ao químico tradicional é que as plantas são capazes de produzir biomoléculas funcionais que reduzem os íons metálicos e aderem à superfície dessas NPs conferindo-as características diferenciais como proteção e estabilidade (MELO, 2015).

Para a síntese verde de NPs utilizando extrato de plantas, de modo geral, o extrato é misturado com uma solução aquosa de sal metálico, normalmente AgNO_3 , onde ocorre a redução química ou biorredução. O esquema de síntese verde de AgNPs pode ser visualizado na figura 15. Como citado anteriormente,

fatores como a natureza e concentração do extrato, a concentração de AgNO_3 , pH e temperatura podem afetar a velocidade da reação, a quantidade obtida, a estabilidade das NPs, tal como, outras características das mesmas (MELO, 2015).

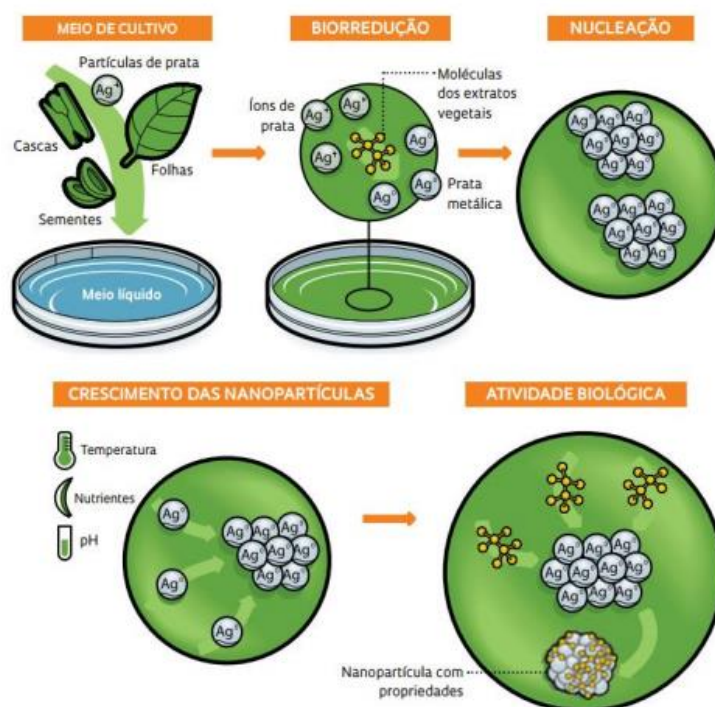


Figura 15: Esquema de crescimento das AgNPs (In: MELO, 2015, p. 13)

A figura 16 demonstra um esquema geral das etapas envolvidas na formação de AgNPs por meio da síntese verde (ALBERNAZ, 2014).

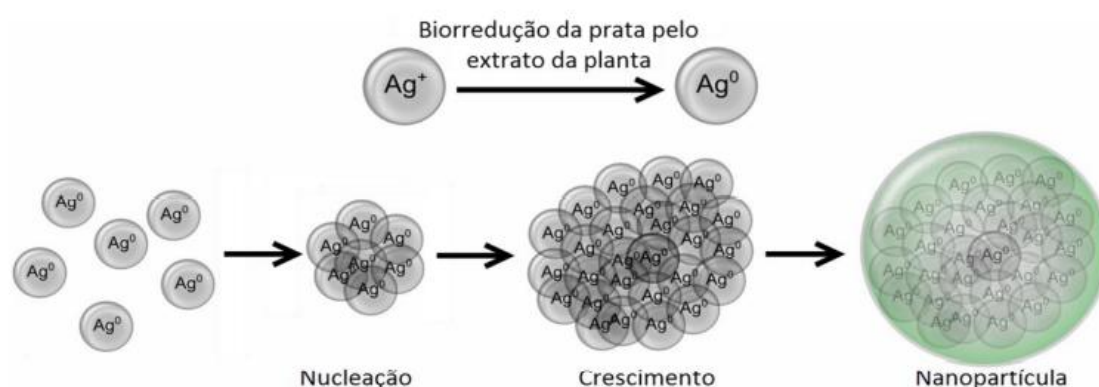


Figura 16: Esquema representativo do mecanismo do crescimento de nanopartículas de prata por síntese verde utilizando extrato de planta (In: ALBERNAZ, 2014, p.24).

A figura 16 representa o mecanismo do crescimento de AgNPs por meio de Síntese Verde. Inicialmente o extrato atua na redução do sal metálico utilizado. Com esse processo, são formados átomos neutros. Esses átomos colidem e formam um núcleo estável, apresentado na figura como o processo de nucleação, seguido do crescimento, onde os átomos colidem e formam partículas maiores. A estabilização ocorre a partir do esgotamento dos íons metálicos na solução ou por meio do recobrimento da nanopartícula devido compostos presentes no extrato da planta utilizada, de modo a impedir a aglomeração (ALBERNAZ, 2014).

6. MATERIAS E MÉTODOS

6.1. MATERIAIS

6.1.1. Utensílios

- Balança Analítica (Shimadzu, AUY220);
- Barra Magnética;
- Béqueres de vidro;
- Cubeta de quartzo;
- Cubeta de vidro;
- Micropipetas;
- Pipeta Pasteur;
- Ponteiras;
- Suportes para tubos de ensaio;
- Tubos de ensaio.

6.1.2. Reagentes

- Nitrato de prata (Sigma-Aldrich);
- DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) (Aldrich Chemistry);
- Etanol P.A (ACS Científica);
- Fitoterápico a base *de Avena Sativa* L. (Neuravena®);
- Ácido clorídrico (Reagentes Analíticos Impex);
- Hidróxido de sódio (Vetec);
- Tampão acetato.

6.1.3. Equipamentos

- Agitador magnético (Logen Scientific, Stirring Hot Plate);
- Banho de ultrassom (Ya Xun, YX-3060);
- Banho-maria (CIENLAB);

- Espectrofotômetro de absorção molecular (Bel Photonics, UV-M51)
- PHmetro (MS TECNOPON Instrumentação, Mpa210).

6.2. METODOLOGIA

As metodologias empregadas para o desenvolvimento desse trabalho foram realizadas no laboratório de fitoterápicos e produtos naturais da UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

6.2.1. Obtenção do fitoterápico e preparo em diferentes concentrações

O fitoterápico a base de *Avena sativa* L. (Neuravena[®]) foi adquirido na Pharmacia Antiga, laboratório farmacêutico da cidade de Assis, fornecedor de medicamentos com o respectivo laudo de qualidade química e microbiológica.

O fitoterápico foi avaliado em diferentes concentrações, sendo elas: 0,1 mg/mL, 0,5 mg/mL e 1,0 mg/mL para fins de realização dos testes biológicos e síntese verde.

6.2.2. Síntese das nanopartículas de prata (AgNPs)

A síntese de AgNPs foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Figueiredo et al. (2023), onde o AgNO₃ foi utilizado como solução reagente e a solução extratora Extrato Seco Padronizado de Neuravena[®] (ESPN) como agente estabilizante e redutor. Foram realizados testes para avaliar a formação de AgNPs, variando as concentrações de ESPN (0,1; 0,5 e 1,0 mg/mL), AgNO₃ (1, 5 e 10 mmol/L), pHs (4, 6, 10 e 13) e temperatura/tempo (30° C por 60 min e 50°C por 30 min). A mistura foi diluída com água ultrapura até um volume final de 20 mL, onde utilizou-se 10 mL de solução de ESPN e 10 mL de solução de AgNO₃ para todas as variações, a mudança de cor (amarelo para marrom escuro) foi considerada indicativa de formação de AgNPs.

A influência da concentração dos extratos na preparação das AgNPs foi avaliada nas concentrações de 0,1 mg/mL; 0,5 mg/mL e 1,0 mg/mL, por meio de diluições

do extrato em água ultrapura em temperatura ambiente, essas soluções foram levadas ao banho de ultrassom por 5 minutos a 50 W. A concentração de AgNO_3 foi mantida fixa em 2,5 mmol/L. O pH do extrato e da água utilizados foram previamente ajustados em 8, uma vez que nesta condição é favorecida a formação de AgNPs com uniformidade de tamanhos de acordo com Velgosová et al. (2016).

A solução de AgNO_3 foi avaliada nas concentrações de 1; 5 e 10 mmol/L, por meio de diluições em água ultrapura. A concentração do extrato foi igualmente mantida fixa em 0,5 mg/mL, o pH em 8 em temperatura ambiente.

O pH do extrato foi avaliado em 3; 6; 10 e 13. Foi corrigido com HCl 0,1 mol/L e NaOH 0,1 mol/L. A concentração de extrato foi mantida fixa em 0,5 mg/mL e a de AgNO_3 em 2,5 mmol/L em temperatura ambiente.

A variação de tempo e temperatura foi avaliada nas condições de 30°C por 60 minutos e 50°C por 30 minutos. A concentração do extrato foi mantida fixa em 0,5 mg/mL, a de AgNO_3 em 2,5 mmol/L e pH 8.

As AgNPs foram analisadas por espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis, no intervalo de 300 a 650 nm, com 1,0 nm de intervalo de leitura, onde foi utilizada a cubeta de vidro.

6.2.3. Atividade antioxidante sequestradora do radical DPPH

A metodologia descrita por Rufino et al. (2010) foi utilizada para esta análise. Para o branco foi adicionado aos tubos de ensaio: 1,25 mL de etanol P.A. e 1 mL de tampão acetato (pH 5,5 e 100 mM). Para o controle foi adicionado: 1,25 mL de etanol P.A., 1 mL de tampão acetato e 250 μL de solução de DPPH (500 μM).

Para as amostras foram adicionados aos tubos de ensaio: 1,25 mL de etanol P.A., 1 mL de tampão acetato, 250 μL de solução de DPPH (500 μM) e 50 μL de amostra. A solução de DPPH foi pipetada em ambiente de baixa luminosidade. Posteriormente, os tubos foram agitados no vórtex e levados à uma câmara escura para reagir durante o período de 30 minutos, em seguida as amostras foram submetidas ao espectrofotômetro UV-Vis a um comprimento de onda de

517 nm, onde foi utilizada a cubeta de quartzo para a leitura. O espectrofotômetro foi zerado com o branco.

Foram avaliadas as atividades antioxidantes dos extratos secos padronizados, das AgNPs sintetizadas a partir de síntese verde e da prata, os experimentos foram realizados em triplicata para fins estatísticos.

O cálculo da atividade antioxidante foi realizado de acordo com as seguintes equações:

Eq. 1

$$\textit{Atividade antioxidante (\%)} = [(A_{\text{controle}} - A_{\text{amostra}}) / A_{\text{controle}}] \times 100$$

Onde:

A_{controle} é a absorbância do controle

A_{amostra} é a absorbância do radical na presença das soluções de ESPN; das AgNPs em sua condição ideal e da solução de AgNO₃.

Posteriormente, foi realizado a média de porcentagem de redução de DPPH obtidas, e foi realizado o cálculo do desvio padrão das amostras de acordo com a equação 2.

Eq. 2

$$D_p = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Onde:

X_i: valor individual da absorbância da amostra

\bar{X} : valor da média da absorbância das amostras

n: número das amostras

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1. SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs)

A síntese das AgNPs foi evidenciada pela alteração de cor da solução de tons de amarelo para marrom. A figura 17 indica as mudanças de coloração das soluções de AgNO_3 após a aplicação do ESPN (figura 17 B) e após ajuste de pH em 8 (figura 17 C). O pH foi ajustado em 8 nos estudos da influência da concentração do extrato, da concentração de AgNO_3 , da influência do tempo e temperatura, uma vez que, de acordo com Velgosová et al. (2016), neste pH é favorecida a formação de AgNPs com uniformidade de tamanhos.

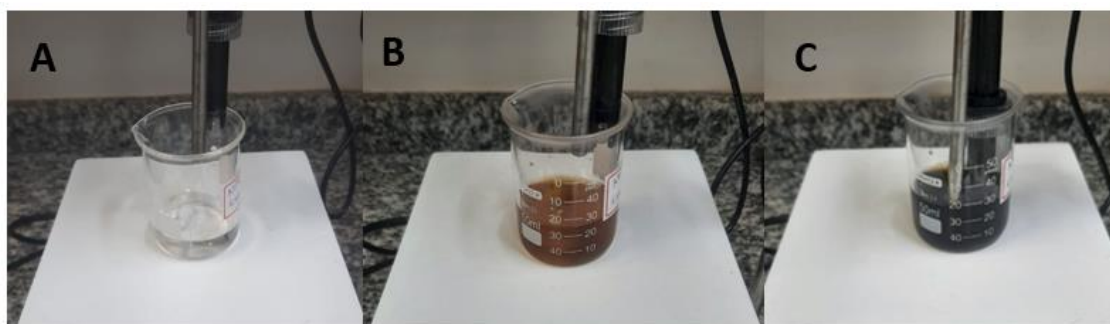


Figura 17: A – somente solução de nitrato de prata; B – solução de Neuravena com solução de nitrato de prata; C – após ajuste de pH.

As mudanças de coloração observadas na síntese verde, ocorrem porque a adição da solução de ESPN à solução de AgNO_3 e ajuste de pH, fazem com que as NPs geradas se aglomerem e se tornem maiores (ALMEIDA et al., 2015).

Os gráficos de espectro de extinção a seguir indicam os resultados de síntese verde de AgNPs quanto a variação da concentração de ESPN, variação da concentração de AgNO_3 , variação de pH, temperatura e tempo, onde pode ser observado que as AgNPs apresentam uma forte banda de absorvância em 400 nm para todas as variações.

De acordo com Linardi, Zibordi e Lopes (2022), o fato de a solução aquosa de AgNPs apresentar uma banda de absorção próximo a 400 nm indica a obtenção

de NPMs com morfologias esféricas, que possuem plasmon de superfície nessa região do espectro.

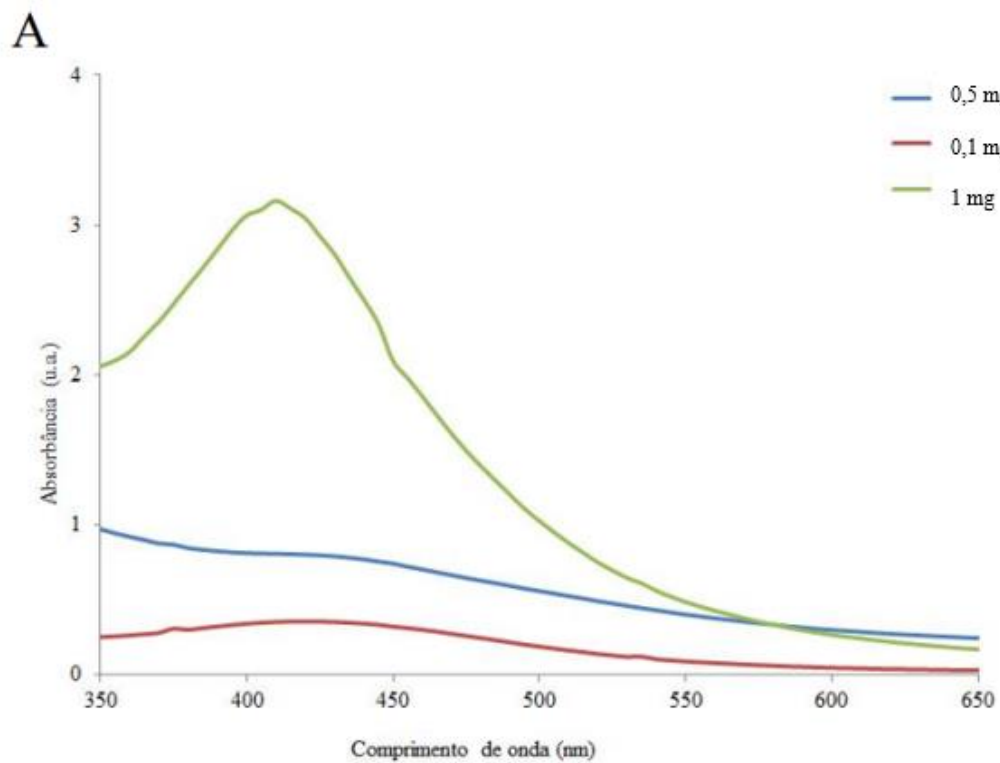


Figura 18: Espectro de extinção da variação de concentração de extrato.

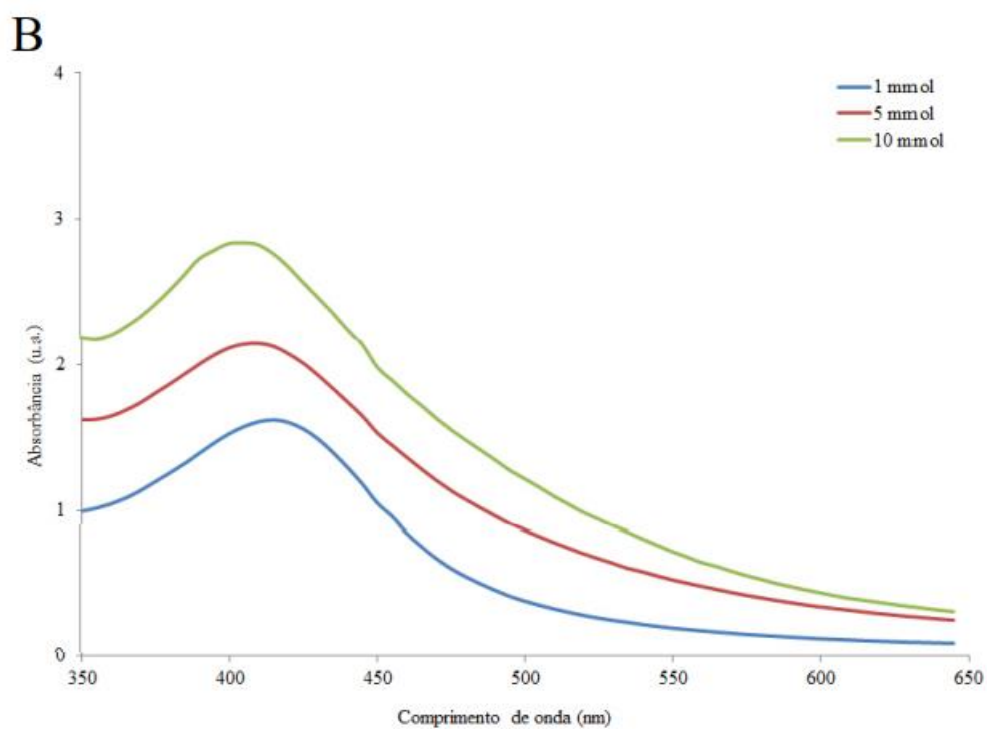


Figura 19: Espectro de extinção da variação de concentração de nitrato de prata.

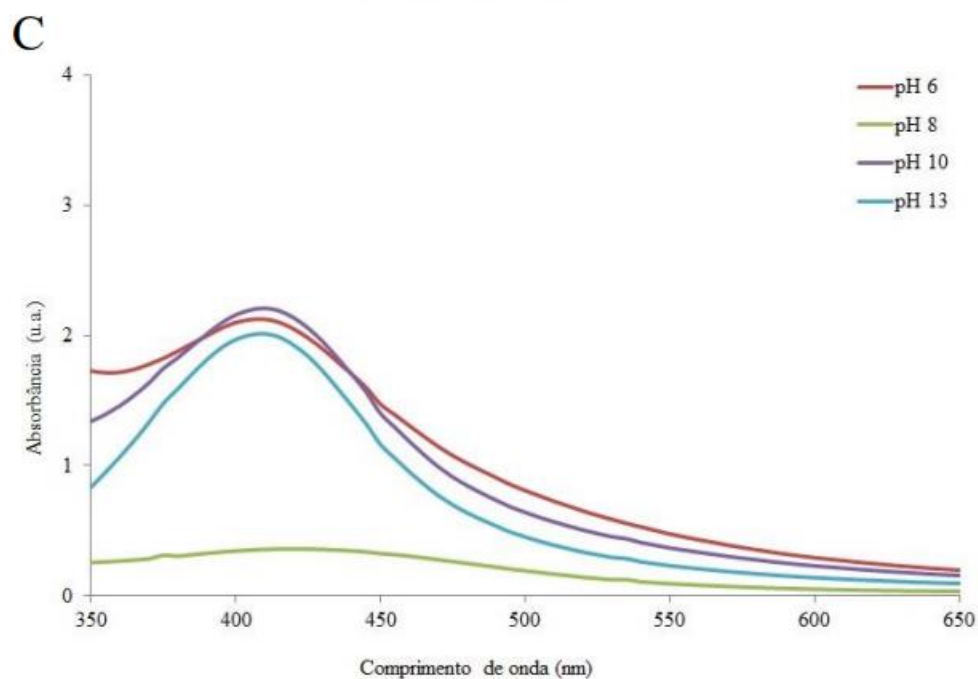


Figura 20: Espectro de extinção da variação de pH.

Embora Velgosová et al. (2016) afirmem que o pH 8 favorece a formação de AgNPs com uniformidade de tamanhos, esta condição tomada como padrão pode variar de acordo com o extrato utilizado. Por esta razão foi realizado um estudo de variação de pH para verificar qual o melhor para a formação de AgNPs quando se utiliza o ESPN.

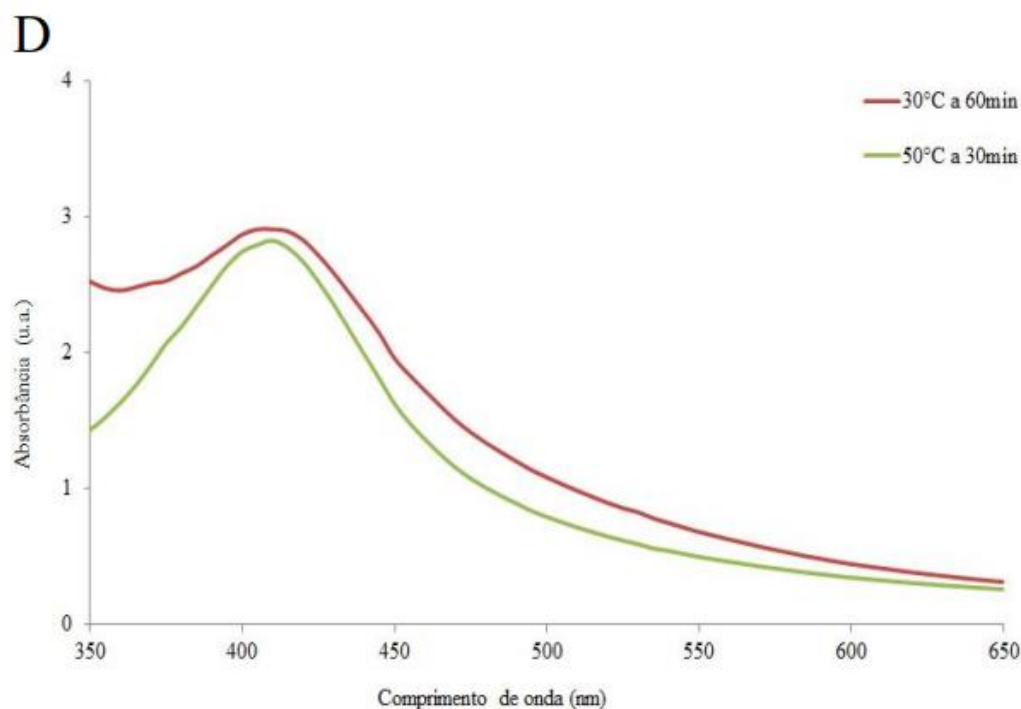


Figura 21: Espectro de extinção da variação de temperatura e tempo.

Os resultados dos gráficos de espectro de extinção indicaram que a condição ideal para a síntese verde de AgNPs é AgNO_3 a 10 mmol/L^{-1} , extrato seco padronizado de Neuravena (ESPN) a $1,0 \text{ mg/mL}$, pH 10 a 30°C durante 60 min.

De acordo com Almeida et al. (2015) os comprimentos de onda máximos e largura da banda são dependentes do tamanho, da morfologia e da composição dos extratos. As bandas indicam o resultado de uma combinação de absorção e espalhamento de luz devido às interações com o campo de plasmon. Para AgNPs menores do que cerca de 40 nm de diâmetro, o gráfico irá mostrar uma forte banda localizada na faixa entre 380 a 420 nm. Esta banda foi observada no espectro de extinção de AgNPs quando utilizou-se as condições ideais para sua síntese. A figura 22 abaixo, representa o espectro de extinção da condição ideal de síntese de AgNPs obtido para o ESPN, que apresenta um pico de absorbância em 400 nm.

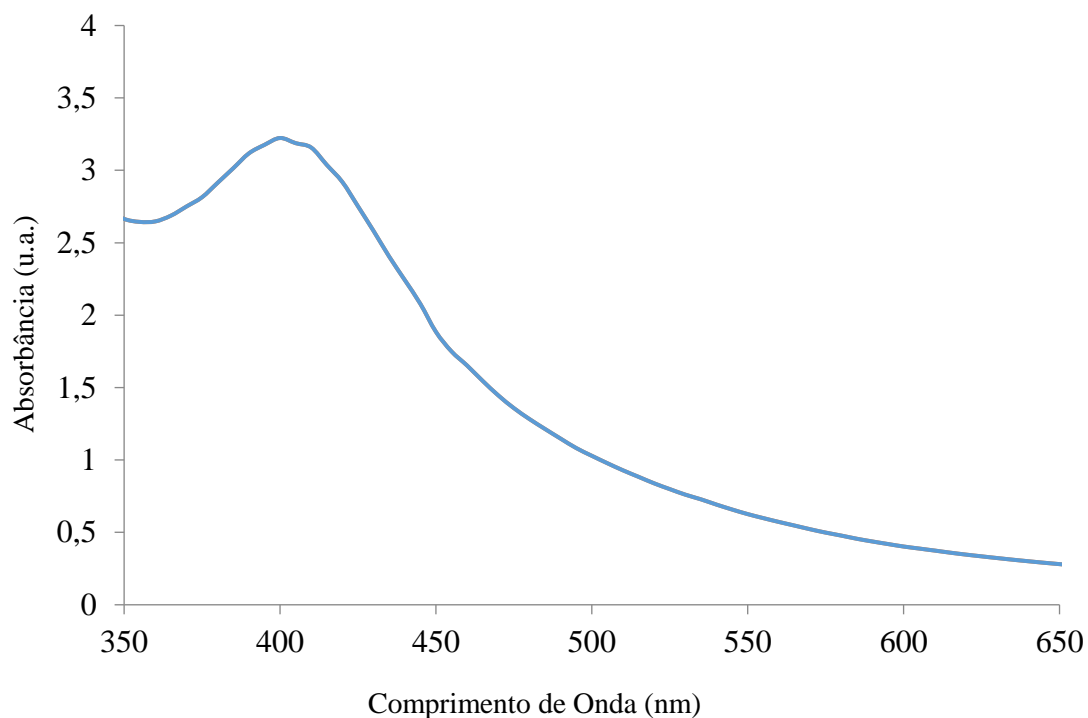


Figura 22: Espectro de Extinção de AgNPs obtidas com o fitoterápico Neuravena® sintetizado na condição ideal. (AgNO_3 a 10 mmol/L^{-1} , extrato a $1,0 \text{ mg/mL}$, pH 10 a 30°C durante 60 min).

As NPs exibem uma forte banda de absorção no espectro UV-Visível devido a LSPR (Ressonância de Plasmons de Superfície Localizado). A espectroscopia UV-Visível é a técnica mais eficiente para avaliar qualitativamente a ocorrência, o tamanho médio e a distribuição de tamanhos das NPMs por meio dos valores de máximo e de largura à meia altura da banda plasmônica (KLEIN, 2017).

O valor de absorbância indica a quantidade de NPs presentes na solução, ou seja, quanto maior a absorção óptica, maior será a quantidade de NPs formadas. Sendo assim, utilizou-se esse critério para a escolha da melhor variação de síntese, ou seja, a melhor variação de síntese é aquela que atingiu a maior absorbância (VIANA et al. 2021).

De acordo com Viana et al. (2021) quando a banda apresenta um comprimento de onda mais longo indica que houve formação de AgNPs com tamanho aproximado de 20 nm e formato esférico.

Em todas as sínteses pôde-se observar nitidamente as bandas de plasmon de superfície (SPR) e seus picos estáveis de máxima absorbância em 380 a 400 nm. Portanto, os resultados obtidos indicam um sinal espectroscópico espontâneo para formação de NPs de 20 nm de diâmetro, demonstrando a redução de prata em AgNPs, o que corrobora a capacidade redutora do extrato seco padronizado do fitoterápico Neuravena® a base de *A. sativa*.

7.2. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO FITOTERÁPICO, DAS AgNPs DE NEURAVENA® E DA SOLUÇÃO DE AgNO₃ SEM EXTRATO

De acordo com Xin, Perveen e Khan (2022) o teste de DPPH visa empregar 2,2 difenil-1-1-picrilhidrazil (DPPH; C₁₈H₁₂N₅O₆) para determinação da atividade antioxidante dos compostos. DPPH é um radical livre estável, que apresenta um elétron desemparelhado em um átomo de nitrogênio. Onde consiste, na capacidade de um antioxidante doar um radical hidrogênio ou um elétron ao radical DPPH, que apresenta cor violeta. Quando na presença de um antioxidante, os radicais DPPH são reduzidos à hidrazina correspondente, e a solução passa de violeta (picrilhidrazil) para amarelo (picrilhidrazina) (figura 23) de maneira depende da concentração.

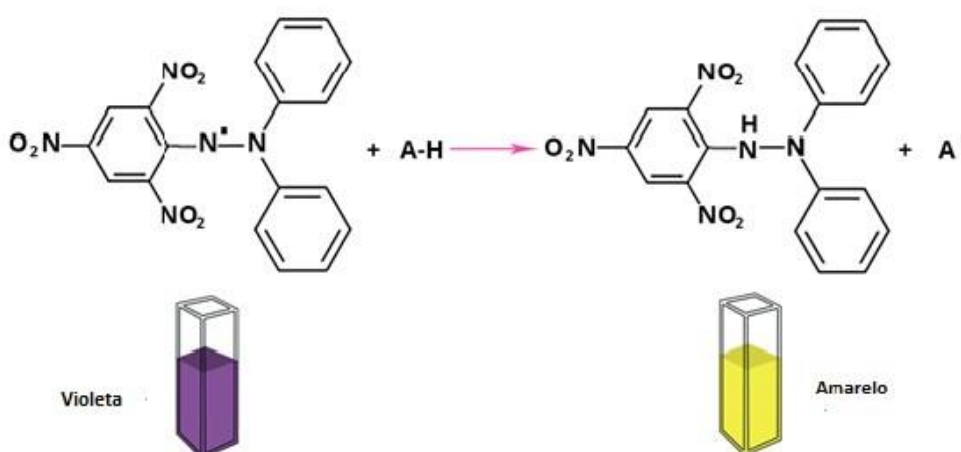


Figura 23: Reação do mecanismo do DPPH com antioxidante (In: XIN, PERVEEN e KHAN, 2022, p. 37663)

Desse modo, se pode observar a mudança de coloração no teste de DPPH com evidência no tubo de ensaio referente as AgNPs obtidas na melhor condição. Os

tubos de ensaio A1, A2 e A3, indicam, respectivamente, 0,1 mg/mL, 0,5 mg/mL e 1,0 mg/mL do fitoterápico Neuravena[®]. Os tubos NP indicam a condição ideal de síntese de nanopartículas de prata para o fitoterápico Neuravena[®] (1,0 mg/mL de extrato; 10 mmol/L de AgNO₃; pH 10 e 30°C por 60 minutos) e os tubos Ag foram denominados para análise de AgNO₃.

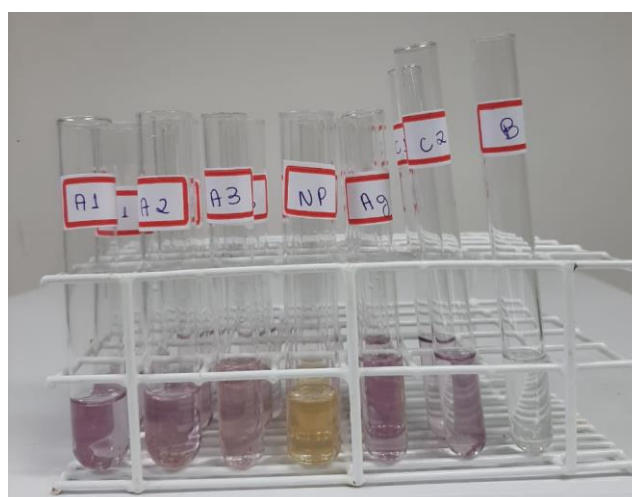


Figura 24: Teste antioxidante com o radical estável DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil).

A tabela 1 apresenta os resultados de redução de DPPH pelo ESPN, pelas AgNPs de Neuravena[®] e pela solução de AgNO₃ sem extrato. Observa-se uma porcentagem maior de redução para a concentração de 1,0 mg/mL do ESPN e uma capacidade redutora maior das AgNPs sintetizadas na condição ideal. A solução de AgNO₃ sem extrato não apresentou atividade antioxidante.

Tabela 1: Atividade antioxidante do Extrato Seco Padronizado Neuravena[®] (ESPN), solução de nitrato de prata (AgNO₃) e as Nanopartículas de Neuravena[®] (AgNPs).

Tratamento	Concentração	DPPH
ESPN	0,1 mg/mL	1,57±2,30
	0,5 mg/mL	6,67±2,27
	1,0 mg/mL	19,67±0,65
AgNO ₃	10 mmol/L	-
AgNPs	10 mmol/L (AgNO ₃) + 1,0 mg/mL	42,98±1,31

DPPH = (porcentagem de redução)

A maior atividade antioxidante, calculada pela porcentagem de redução de DPPH, apresentada pelo extrato de ESPN foi quando utilizou-se 1,0 mg/mL. A atividade antioxidante encontrada foi de $19,67\% \pm 0,65$ no tempo de 30 minutos. Os valores de porcentagem de redução de DPPH encontrados estão dentro do esperado, conforme relato da literatura. Werlang et al. (2015), obtiveram uma variação de 8,43 a 24,09% de inibição de DPPH nos 4 cultivares diferentes de *A. sativa* estudados.

Os resultados da atividade antioxidante das AgNPs sintetizadas a partir de síntese verde e do ESPN revelaram um aumento na capacidade percentual de eliminação de radicais livres pelas AgNPs, cerca de 23,31% a mais, em comparação com o extrato sozinho. A maior atividade antioxidante das fitonanopartículas de prata em comparação ao extrato vegetal sozinho, também foi observada por Fafal et al. (2017), quando os autores estudaram uma fitossíntese rápida de AgNPs utilizando extrato das partes aéreas de *Asphodelus aestivus* Brot.

8. CONCLUSÃO

A metodologia utilizada para obtenção das AgNPs a partir de síntese verde com o ESPN mostrou-se eficiente. Por meio da técnica espectrofotométrica UV-Vis foi possível a confirmação da banda na região de 400 nm, a qual indica a formação de AgNPs, conforme descreve a literatura.

Os resultados indicaram que as AgNPs geradas a partir do ESPN apresentaram maior atividade antioxidante do que o ESPN somente. O resultado da capacidade antioxidante das AgNPs em sua condição ideal foi de $42,98 \pm 1,31$, um resultado satisfatório, comprovando a potencialidade antioxidante referente as AgNPs geradas a partir do fitoterápico Neuravena[®]. Como as AgNPs exibiram altas propriedades antioxidantes, as mesmas podem ser utilizadas no tratamento de doenças causadas por estresse oxidativo e também para o desenvolvimento de antioxidantes mais potentes.

REFERÊNCIAS

ALBERNAZ, V. L. **Síntese verde de nanopartículas de prata com extrato aquoso de folhas de *Brosimum gaudichaudii*, caracterização fisicoquímica, morfológica e suas aplicações no desenvolvimento de um nanobiossensor eletroquímico.** 2021. 121p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia – Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

ALMEIDA, I. C. B.; PALÁCIO, S. M.; FERREIRA, L. K.; DEON, M. T. M.; CAMPOS, E. A.; KERBER, K. C. Síntese e caracterização de nanopartículas de prata. **XXXVII Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados**, v. 2, 2015. p. 2040-2038. São Carlos, 2015.

AMEH, S.J.; OBODOZIE, O.O.; INYANG, U.S.; ABUBAKAR, M.S.; GARBA, M. Current phytotherapy - A perspective on the science and regulation of herbal medicine. **Journal of Medicinal Plants Research**. v. 4, nº. 2, 2010, p. 72-81.

ANVISA: **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**, 1ª edição 2018 Primeiro Suplemento. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Suplemento+FFFB.pdf/478d1f83-7a0d-48aa-9815-37dbc6b29f9a>>, acesso em: 02 dez. de 2022.

ANVISA: **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**, 1ª edição 2018 Primeiro Suplemento. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Suplemento+FFFB.pdf/478d1f83-7a0d-48aa-9815-37dbc6b29f9a>>. Acesso em: 02 dez. de 2022.

AVEIA, AVENA SATIVA. **Fluido da Vida**. Disponível em: <<http://fluidodavida.com.br/aveia-100ml-avena-sativa>> Acesso em: 26 jun. 2023.

AYDOGAN, C.; SCHELLEKENS, C.; WULLSCHLEGER, C. Efeitos de um Extrato de aveia verde selvagem no desempenho mental: um estudo clínico

humano usando análise de densidade de fonte do EEG Humano. **Jornal Africano de Medicinas Tradicionais, Complementares e Alternativas**, v. 6, 2009, p. 478–479.

BAHRAMINEJAD, S.; ASENSTORFER, R. E.; RILEY, T. I. SCHULTZ, C.J. Análise da atividade antimicrobiana de flavonoides e saponinas isoladas da parte aérea da aveia (*Avena sativa* L.). **Journal of Phytopathology**, v. 156, n. 1, 2008, p. 1-7.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, 2010, p. 629-643.

BONIN, E.; SARTOR, S. **Avaliação da atividade antioxidante do ácido fítico e do farelo de arroz em linguiça de frango**. 2011. 60 p. Trabalho de Conclusão de Curso – Tecnologia de Alimentos - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, 2011.

BORGES, L. L.; LÚCIO, T. C.; GIL, E. de S.; BARBOSA, E. F. Uma Abordagem sobre métodos analíticos para determinação da atividade antioxidante em produtos naturais. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, v. 7, n. 12, 2011, p. 1-20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_26_2014_COMP.pdf/7c2f2e14-1ccf-4031-8e21-d15e9f5609b7 . Acesso em: 22 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/componentes-da-assistencia-farmaceutica-no-sus/cbaf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos>>. Acesso em: 20 out. 2022.

BRATT, K.; SUNNERHEIM, K.; BRYNGELSSON, S.; FAGERLUND, A.; ENGMAN, L.; ANDERSSON, R. E.; DIMBERG, L. H. Avenantramidas em Aveia (*Avena sativa* L.) e Relações Estrutura-Atividade Antioxidante. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, nº. 3, 2003, p. 594-600.

CRUZ-GUERRERO, A. E.; ALATORRE-SANTAMARÍA, S. La importancia de la avena en la salud. **Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería**, n. 128, 2023, p. 70-74.

DE CROCE, G. N. A. **Diálogo intercultural no estudo de plantas medicinais na aldeia Guarani Itaty, Morro dos Cavalos**. 2020. 127p. Trabalho de conclusão de curso – Instituto Federal de Educação Técnica Campus São José, São José, Santa Catarina, 2020.

DE OLIVEIRA, C. L. S.; VIEL, A. M.; FIGUEIREDO, C. C. M.; DA SILVA, R. M. G. Atividade Antioxidante do Extrato do Fruto de *Plinia Glomerata*. **Revista Multidisciplinar de Educação e Meio Ambiente**, v. 2, nº. 3, 2021, p. 24-24.

DE OLIVEIRA, D. M.; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de Ácidos Fenólicos. **Quím. Nova**, v. 34, n. 6, 2011, p.1051-1056.

DIAS, D. V. S.; ZANCANELLA, C. A.; BANDEIRA, D. M.; CORREA, J. M.; PINTO, F. G. da S. Síntese verde de nanopartículas de prata utilizando extrato metanólico de *Podocarpus lambertii* Klotzch ex Endl. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, nº. 4, 2021, p. 42062-42072.

FAFAL, T.; TASTAN, P.; TÜZÜN, B. S.; OZYAZICI, M.; KIVCAK, B. Síntese, caracterização e estudos da atividade antioxidante de nanopartículas de prata utilizando *Asphodelus aestivus* Brot. Extrato da parte aérea, **Jornal Sul-Africano de Botânica**, v. 122, 2017, p. 346-353.

FAUSTINO, T. T.; ALMEIDA, R. B.; ANDREATINI, R. Plantas medicinais para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão de estudos clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, 2010, p. 429-436.

FERREIRA, T. S.; MOREIRA, C. Z.; CÁRIA, N. Z.; VICTORIANO, G.; SILVA Jr, W. F.; MAGALHÃES, J.C. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s. v. 16, nº. 2, 2014, p. 290-298.

FIGUEIREDO, C. C. M. GOMES, A. da C.; ZIBORDI, L. C.; GRANERO, F. O.; XIMENES, V. F.; PAVAN, N. M.; SILVA, L. P.; SONVESSOD C. da S. M.; JOB, A. E.; NICOLAU-JUNIORE, N. SILVA, R. M G. da. Biossíntese de nanopartículas de prata do suplemento alimentar *Tribulus terrestris* e avaliação da atividade antioxidante e inibição das enzimas colagenase, elastase e tirosinase: Abordagens *in vitro* e *in silico*. **Food and Bioproducts Processing**, v. 138, 2023, p. 150-161.

GARCIA, J. P. N.; RIBEIRO, V. M.; REZENDE, P. A. F. **Os efeitos da aveia na saúde cardiovascular e intestinal: uma revisão**. 2020. 25p. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário de Brasília – Uniceub Faculdade de Ciências da Educação e Saúde Curso de Nutrição, Brasília, 2020.

GREGÓRIO, B. B. **Avaliação De Gastrocitoproteção, Mecanismo de Ação e Comparação do Efeito da Vitamina E (A-Tocoferol) nas Formas Natural e Sintética**. 2010. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso - Ciências Biomédicas. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, 2010.

HALIMA, N. B.; SAAD, R. B.; KHEMAKHEN, B.; FENDRI, I.; ABDELKAFI, S. Aveia (*Avena sativa* L.): Valorização de compostos de óleo e nutrientes para uso potencial em aplicações industriais. **Journal of Oleo Science**, v.64, n. 9, 2015, p. 915-932.

JIBRIL, A. T.; ARERO, A. G., KAMKAM, S. B.; FUSEINI, M. Effect of *Avena sativa* (Oats) on cognitive function: A systematic review of randomized controlled trials, **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 53, 2023, p.144-150.

KENNEDY, D. O.; JACKSON, P. A.; FORSTER, J.; KHAN, J.; GROTHE, T.; PERRINJAQUET-MOCCHETTI, T.; HASKELL-RAMSAY. Efeitos agudos de um extrato de aveia verde selvagem (*Avena sativa*) na função cognitiva em adultos de meia-idade: um estudo duplo-cego, controlado por placebo, dentro dos indivíduos. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, nº. 2, 2017, p.135-151.

KLAJN, V. M.; GUTKOSKI, L. C.; FIORENTINI, A. M.; ELIAS, M. C. Compostos antioxidantes em aveia. **R. Bras. Agrociência**, v.18, n.4, 2012, p.292-303.

KLEIN, R. S. **Obtenção de Sensores Plasmônicos Baseados em Nanopartículas de Prata**. 2017. 41p. Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Apucarana, Paraná, 2017.

LEITE, I. A. **Levantamento Etnobotânico de Plantas Medicinais em Comunidade Indígena no Município de Baía de Traição – PB**. 2013. 79p. Trabalho de Conclusão de Curso - Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, 2013.

LIMA, Â. C. O.; DIAS E. R.; REIS, I. M. A.; CARNEIRO, K. O.; PINHEIRO, A. M. NASCIMENTO, A. S.; SILVA, S. M. P. C.; CARVALHO, C. A. L.; MENDONÇA, A. V. R.; VIEIRA, I. J. C.; BRAZ FILHO, R.; BRANCO, A. Ferulic acid as major antioxidant phenolic compound of the *Tetragonisca angustula* honey collected in Vera Cruz - Itaparica Island, Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, n. 2024, 2021, p. 1-10

LINARDI, L. H.; ZIBORDI, E. R.; LOPES, J. R. Síntese de Nanopartículas de Prata (Npsag) em Solução Aquosa de Biopolímero. **FOCO: Caderno de estudos e pesquisas**, nº. 18, 2022, p. 81-102.

LOURENZANI, W. L.; LOURENZANI, A. E. B. L; BATALHA, M. O. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. **Informações Econômicas**, v. 34, nº. 3, 2004, p. 15-25.

MAHADEVAN, M.; CALDERINI, D. F.; ZWER, P. K.; SADRAS, V. O. The critical period for yield determination in oat (*Avena sativa* L.). **Science Direct**, v. 199, 2016, p. 109-116.

MALANCHEN, B. E.; DA SILVA, F. A.; GOTTARDI, T.; TERRA, D. A.; BERNARDI, D. M. Composição e propriedades fisiológicas e funcionais da aveia. **Fag Journal of Health**, v.1, n.2, 2019, p. 185-200.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais Livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, nº. 3, 2014, p. 54-57.

MARTINES, Leticia Saraiva. **Elaboração e aceitabilidade de biscoitos enriquecidos com farinha de casca de maçã (*pirus malus*, l.) e farelo de aveia (*avena sativa* l.)**. 2018. 31p. Trabalho de conclusão de curso – Centro Universitário Toledo, São Paulo, Araçatuba, 2018.

MARTINEZ-HORTA, Saul; IVANIR, Eran; PERRINJAQUET-MOCSETTI, Tania; KEUTER, Matthias Heinrich; KULISEVSKY, Jaime. Efeitos de um extrato de erva de aveia verde no desempenho cognitivo e na atividade neurofisiológica: um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021. p. 748188.

MELO, G. B. **Síntese verde e caracterização de nanopartículas de prata usando extrato aquoso de erva mate (*ilex paraguariensis*)**. 2015. 38p. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia de Alimentos) – Departamento de Engenharia de Alimentos – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2015.

MENDES, A. P. A.; PEREIRA, R. C.; DE ANGELIS-PEREIRA, M. C. Estresse oxidativo e sistemas antioxidantes: conceitos fundamentais sob os aspectos da nutrição e da ciência dos alimentos. In: **Tecnologia De Alimentos: Tópicos Físicos, Químicos e Biológicos**. Editora Científica São Paulo, 2020. p. 296-312.

MORAES, G. V.; JORGE, G. M.; GONZAGA, R. V.; SANTOS, D. A. dos. Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. **Research, Society and Development**, v. 11, nº. 4, 2022, p. 1-12.

NARCISO, A.; PAIM, B.; ROSA, C. G. da; PAES, J. V. NUNES, M. R. MASIERO, A. V. Síntese verde de nanopartículas de prata para uso em biomateriais odontológicos. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde da UNIARP**, v.9, nº.2, 2019, p. 64-73.

NEURAVENA® (Frutarom/Israel) Aumento da performance cognitiva na memória recente e tardia. **Informe Científico Galena**, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/jadir%20aparecido%20bras/Google%20Drive/TCC%20BIANCA/Levantamento/GALENA%20-%20INFORME%20CIENTIFICO.pdf >. Acesso em: 26 jun. 2023.

NICOLETTI, M. A.; JÚNIOR, M. A. O.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVERES, A. P. L. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v.19, nº. 1/2, 2007, p. 32-40.

NOVELLO, Z. **Extração e Caracterização Química de Extratos Obtidos de Matrizes Vegetais Utilizando N-Butano Pressurizado como Solvente**. 2015. 63 p. Tese (Doutorado). Engenharia de Alimentos - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Rio Grande do Sul, 2015.

OJHA, A. K.; ROUT, J.; BEHERA, S.; NAYAK, P. L. Green Synthesis and Characterization of Zero Valent Silver Nanoparticles from the Leaf Extract of *Datura Metel*. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**. v.2, nº.1, 2013, p. 31-35.

OLIVEIRA, G. Z. da S. **Síntese verde de nanopartículas de prata utilizando extrato aquoso e metabólito secundário (quercetina) das folhas de *Pterodon emarginatus* (sucupira branca) direcionadas para aplicações biomédicas e agrícolas**. 2018. 220p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia – Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

OLIVEIRA, L. G. **Estudo da Atividade Antioxidante do Óleo Essencial de Alecrim (*Rosmarinus Officinalis* L.) no Tratamento ao Estresse Oxidativo na Doença de Alzheimer.** 61p. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Química Industrial) - Fundação Educacional do Município de Assis, Assis, 2021.

OMBREDANE, A. S. **Síntese verde de nanopartículas de prata a partir de extrato aquoso do tubérculo de *Curcuma longa* associadas à quitosana e avaliação da atividade antitumoral in vitro em câncer de pele não melanoma (linhagem A431).** 2016. 146p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia – Universidade de Brasília. Brasília – Distrito Federal, Brasília, 2016.

PEREIRA, T. de M. **Produção e modulação de características físico-químicas de nanopartículas de prata via síntese verde utilizando extratos aquosos de tecidos naturais e obtidos por propagação vegetativa a partir de diferentes espécies de Ipês.** 2019. 88p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia – Universidade de Brasília. Brasília – Distrito Federal, Brasília, 2019.

PORSCH, L; SIMAS, L. A. W.; GRANZOTI, R. O. C. Estresse Oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Natural Sciences.** v. 2, nº. 2, 2019, p. 80-85.

PREVEDELLO, M. T.; COMACHIO G. Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development,** v. 7, nº. 6, 2021, p. 55244-55285.

QUIRRENBACH, H. R.; KANUMFRE, F.; ROSSO, N. D.; CARVALHO FILHO, M. A. Comportamento do ácido fítico na presença de Fe(II) e Fe(III). **Ciênc. Tecnol. Aliment.,** v. 29, n.1, 2009, p.24-32.

RAOTA, C. S. **Síntese verde de nanopartículas de prata a partir do extrato do bagaço de *Vitis labrusca* (Cultivar Ives), caracterização e aplicação na desinfecção de efluentes industriais.** 2018. 109p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2018.

RUFINO, M. S. M.; ALVES, R. E.; BRITO, E. S.; PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURACALIXTO, C. F.; MANCINI-FILHO, J. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chem**, v. 121, n.º. 4, 2010, p. 996–1002.

SANDHU, K. S.; GODORA, P.; KAUR, M.; PUNIA, S. Effect of toasting on physical, functional and antioxidant properties of flour from oat (*Avena sativa* L.) cultivars. **Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences**, v. 16, n. 2, 2017, p. 197-203.

SANDRIN, R. **Caracterização Físico-Química de Diferentes Frações da Aveia (*Avena Sativa* L.) e Atividade Antioxidante de seus Extratos**. 2013. p.161. Dissertação (Mestrado) - Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2013.

SANTIN, J. G. B.; PEREIRA, B. S.; NISHI, L.; BERGAMASCO, R.; FERNANDES, D. M.; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Síntese verde de nanopartículas de prata com polvilho azedo. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS, 22, 2016. Natal. **22º CBECiMat**, novembro, 2016, p. 3967 – 3976.

SANTOS, Célio Xavier da Costa dos. **Oxidação de urato e tirosina por peroxinitrito: Implicações para o desenvolvimento de sequestradores e biomarcadores de peroxinitrito**. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo - Instituto de Química Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

SILVA, L. D. da. **Síntese verde, caracterização e atividade biológica de nanopartículas de prata obtidas utilizando extratos de *Hancornia speciosa* Gomes - Apocynaceae (mangabeira)**. 2014. 101p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia – Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

SINGH, R.; DE, S.; BELKHEIR, A. Avena sativa (Oat), a potential nutraceutical and therapeutic agent: an overview. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 53, n. 2, 2013, p. 126-144.

TAPUDIMA, M. A. C. **Síntese verde de nanopartículas de prata mediada por extratos vegetais de *Astrocaryum aculeatum* (TUCUMÃ)**. 2022. 39p. Trabalho de Conclusão de Curso (Química Industrial) – Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia – Universidade Federal do Amazonas, Itacoatira, 2022.

TELES, Y. C. F.; MONTEIRO, R. P.; OLIVEIRA, M. da S. O.; RIBEIRO-FILHO, J. O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 33, 2015, p. 89-93.

TOLEDO, A. C. O. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação das atividades biológicas de nanopartículas de prata e de ouro, obtidas por síntese verde, a partir do extrato aquoso das sementes de *Pterodon emarginatus* vogel (fabaceae) associadas à gentamicina e ao ácido hialurônico**. 2021. 169p. Tese (Doutorado) – Universidade estadual de Ponta Grossa, área de fármacos, medicamentos e biociências aplicadas à farmácia, Ponta Grossa, 2021.

VARELA, D. S. S.; AZEVEDO, D. M. de. Saberes e práticas de médicos na estratégia saúde da família. **SciELO Brasil - Trab. Educ. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 12, nº. 2, maio/ago., 2014, p 273-290.

VELGOSOVÁ, O.; MRAŽÍKOVÁ, A.; MARCINČÁKOVÁ, R. Influence of pH on green synthesis of Ag nanoparticles. **Materials Letters**, v. 180, 2016, p. 336-339.

VELGOSOVÁ, O.; MRAŽÍKOVÁ, A.; MARCINČÁKOVÁ, R. Influence of pH on green synthesis of Ag nanoparticles. **Materials Letters**, v. 180, 2016, p. 336-339.

VIANA, A. V.; VIANA, D. dos S. F.; FIGUEIREDO, G. S. de; BRITO, J. E. de; VIANA, V. G. F. Síntese verde e caracterização de nanopartículas de prata em curcumina e extrato de cajueiro (*Anacardium occidentale*), **Research, Society and Development**, v. 10, nº. 6, 2021, p. 1-8.

VISHWAKARMA, K.; SHWETA; UPADHYAY, N.; SINGH, J.; LIU, S.; SINGH, V. P.; PRASAD, S. M.; CHAUHAN, D. K.; TRIPATHI, D. K.; SHARMA, S. Impacto fitotóxico diferencial de nanopartículas de prata mediadas por plantas (AgNPs) e nitrato de prata (AgNO₃) em Brassica sp. **Frontiers in Plant Science**, v. 8, n°. 1501, 2017, p.1-12.

WERLANG, S.; BRESSIANI, J.; ORO, T.; KLAJN, V.; GUTKOSKI, L. C. Compostos fenólicos e atividade antioxidante de diferentes cultivares de aveia. In: IX Simpósio de Alimentos, 9., 2015, Rio Grande do Sul. **Anais [...]**. Passo Fundo: Universidade de Passo Fundo, 2015. p. 1-6.

WONG, R. H. X.; HOWE, P. R. C., COATES, A. M., BUCKLEY, J., D.; BERRY, N. M. Chronic consumption of a wild green oat extract (Neuravena) improves brachial flow-mediated dilatation and cerebrovascular responsiveness in older adults. *J Hypertens*. **PubMed. Estado**, v.31, n°. 1, 2013, p.192-200.

WONG, R. H. X.; HOWE, P. R. C.; COATES, A. M.; BUCKLEY, J. D.; BERRY, N. M. O Consumo crônico de um extrato de aveia verde selvagem (Neuravena) melhora a dilatação mediada pelo fluxo braquial e a capacidade de resposta cerebrovascular em adultos mais velhos. **Journal of hypertension**, v. 31, n°. 1, 2013, p. 192-200.

YAZDANIAN, M. ROSTAMZADEH, P.; RAHBAR, M.; ALAM, M.; ABBASI, K.; TAHMSEBI, E.; TEBYANIYAN, H.; RANJBAR, R.; SEIFALIAN, A. Y. A aplicação potencial de nanopartículas metálicas sintetizadas em verde na odontologia: uma revisão abrangente. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2022, 2022, p. 1-27.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; FILHO, V. C. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química nova**, v. 24, 2001, p.147-152.