

Genotoxicidade das nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcolóico de *Mentha Piperita L* para tratamento da depressão

Genotoxicity of silver nanoparticles stabilized in hydroalcoholic extract of *Mentha Piperita L* for the treatment of depression

Genotoxicidad de nanopartículas de prata estabilizadas en extracto hidroalcohólico de *Mentha Piperita L* para el tratamiento de la depresión

Recebido: 10/11/2022 | Revisado: 20/11/2022 | Aceitado: 22/11/2022 | Publicado: 29/11/2022

Lisiane Pires Martins dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-1939>
Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil
E-mail: Lisianesantos609@gmail.com

Alice Lima Rosa Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-9647>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: alice_lima@hotmail.com

Leandro Josuel da Costa Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-2540>
Universidade da Paraíba, Brasil
E-mail: leandrosantos.eeuc@gmail.com

Vicente Galber Freitas Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6974>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: galber@ifpi.edu.br

Deuzuíta dos Santos Freitas Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-6505>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: deuzuitasfv@gmail.com

Suely Moura Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9996-0850>
Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil
E-mail: suelymelo6@gmail.com

Resumo

Objetivo: avaliar a genotoxicidade das nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcolóico de *Mentha Piperita L* para tratamento da depressão. **Metodologia:** Na síntese de nanopartículas em uma solução utilizou-se 25 mL de nitrato de prata (1,0 mmol/L) e 75 mL de Borohidreto de sódio (2,0 mmol/L). Essas duas substâncias foram misturadas à temperatura ambiente, sob agitação magnética. Em outra solução utilizou-se 100 mL de nitrato de prata (1,0 mmol/L) até alcançar a temperatura de ebulição e 5 mL de citrato de sódio (1%) sobre agitação magnética. O extrato seco hidroalcolóico de *Mentha Piperita L*, foi obtido a partir de folhas secas e álcool 70%. **Resultados e discussão:** O extrato hidroalcolóico apresentou 2% de mortalidade, o que está bem abaixo do esperado na taxa de mortalidade para essa concentração, já que era estimada uma mortalidade em torno de 50%. **Conclusão:** Para as duas soluções (citrato/borohidreto) identificou-se a formação de nanopartícula de prata com extrato hidroalcolóico a partir da *Mentha Piperita L* indicada, após os testes, sua utilização para o tratamento da depressão.

Palavras-chave: Depressão; Extrato hidroalcolóico; Genotoxicidade; *Mentha Piperita L*.

Abstract

Objective: To develop silver nanoparticles stabilized in the hydroalcoholic extract of *Mentha Piperita L* for the adjuvant treatment of depression. **Methodology:** In the synthesis of nanoparticles in a solution, 25 mL of silver nitrate (1.0 mmol/L) and 75 mL of sodium borohydride (2.0 mmol/L) were used. These two substances were mixed at room temperature under magnetic stirring. Another solution used 100 mL of silver nitrate (1.0 mmol/L) until boiling temperature was reached and 5 mL of sodium citrate (1%) was added under magnetic stirring. The hydroalcoholic dry extract of mint was obtained from dried leaves and 70% alcohol. **Results:** The isolated analyzes of the solutions showed absorbance peaks from 266 to 420 nm. When mixing the solutions, it was noted that in the presence of sodium borohydride the maximum absorbance peaks were higher. **Conclusion:** For both solutions (with citrate/borohydride) the formation of silver nanoparticles was identified, indicating that the mint extract is able to stabilize AgNps.

Keywords: Silver nanoparticles; Plant extract; Depression; *Mentha Piperita L*.

Resumen

Introducción: Las nanopartículas de plata son cada vez más relevantes en la práctica médica. Cabe señalar que la síntesis de nanopartículas metálicas a base de plantas es un enfoque emergente en la síntesis de nanopartículas. **Objetivo:** Desarrollar nanopartículas de plata estabilizadas en el extracto hidroalcohólico de *Mentha Piperita L.* para el tratamiento adyuvante de la depresión. **Metodología:** En la síntesis de nanopartículas en solución se utilizaron 25 mL de nitrato de plata (1,0 mmol/L) y 75 mL de borohidruro de sodio (2,0 mmol/L). Estas dos sustancias se mezclaron a temperatura ambiente con agitación magnética. En otra solución se utilizaron 100 mL de nitrato de plata (1,0 mmol/L) hasta alcanzar la temperatura de ebullición y se añadieron 5 mL de citrato de sodio (1%) bajo agitación magnética. El extracto seco hidroalcohólico de menta se obtuvo a partir de hojas secas y alcohol al 70%. **Resultados:** Los análisis aislados de las soluciones mostraron picos de absorbancia de 266 a 420 nm. Al mezclar las soluciones, se observó que en presencia de borohidruro de sodio los picos máximos de absorbancia eran más altos. **Conclusión:** Para ambas soluciones (con citrato/borohidruro) se identificó la formación de nanopartículas de plata, lo que indica que el extracto de menta es capaz de estabilizar AgNps.

Palabras clave: Nanopartículas de plata; Extracto de plantas; Depresión; *Mentha piperita L.*

1. Introdução

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) censo de 2013, uma amostra nacionalmente representativa, mostrou que a prevalência de transtorno depressivo maior, foi mais pronunciada entre as mulheres da zona urbana, com menor escolaridade e com condições médicas crônicas. Exemplos da literatura incluem hipertensão e diabetes (Lopes *et al.*, 2016). Dados da mesma pesquisa, ainda revelaram desigualdades no acesso aos cuidados de saúde mental. Constatou-se que, a maioria dos brasileiros (78,8%) com sintomas depressivos clinicamente relevantes, não recebeu nenhum tipo de tratamento. Visto que, a própria depressão é uma das principais causas de incapacidade no mundo, limitando o funcionamento físico, pessoal e social (Lopes *et al.*, 2016; Gomes, 2019).

Já os resultados de um estudo transversal de base populacional mostraram que, a prevalência de depressão entre adultos brasileiros foi de 9,7% (IC95% 9,2 - 10,2) com algum grau de depressão e 3,9% (IC95% 3,6 - 4,2) com depressão do transtorno depressivo maior (Barros *et al.*, 2017).

A hortelã é uma planta aromática mista das famílias *menta* e *labiata*, uma das principais plantas medicinais e uma das maiores de todas as angiospermas. Sua nomenclatura popular em português é *Peppermint* ou hortelã-pimenta (MELO *et al.*, 2018). É uma espécie produtora de terpenóides que é amplamente explorada comercialmente e é uma rica fonte de mentol. É uma das ervas mais populares e é utilizada na forma de chá para tratar dores de cabeça, distúrbios gastrointestinais e respiratórios (Benitez; *et al.*, 2016; Lee; Hyun, 2017).

Mentha Piperita L é uma planta perene, de 50 a 90 cm de altura, geralmente quadrangular. Muitas vezes, as hastes ramificadas são geralmente roxas ou arroxeadas, mas às vezes branco-acinzentadas. As folhas verde-escuras ou verde-claras apresentam pecíolos ovais longos curtos e serrilhados com bordas serrilhadas (Abdel-Hameed *et al.*, 2018).

As flores são roxas ou rosadas, com pontas falsas com numerosas brácteas discretas e raramente produzem sementes. A planta é geralmente estéril e se espalha por meio de corredores. A planta cresce em um lado ensolarado e prefere solos ácidos, neutros e básicos, leves e médios, mas também pode crescer em solos argilosos pesados (Abdel-Hameed *et al.*, 2018).

O óleo essencial dessa espécie é destinado principalmente ao mercado interno do país. Assim, os constituintes mais importantes do óleo essencial de *Mentha Piperita L* são pulegona, alfa-pineno, sapineno, beta-pineno, 3-octanol, 1,8 cineol, limoneno, piperonona, acetato de neomentila, acetato de mentila, cariofileno terciário, farneseno, isomentona, neomentol, isomentol, mentol furano, mentol e mentona. Este óleo pode ser utilizado para combater a fadiga digestiva, as dores de estômago, as cólicas, as doenças hepáticas, a bronquite crônica, tem ação calmante, atua como rejuvenescedor, antidepressivo, antialérgico, carminativo, hipotensor, tônico geral, antiespasmódico, antiespasmódico, antiemético, estomacal, e como broncodilatador e estimulante do sistema nervoso (Gonçalves, 2017).

De acordo com Siqueira *et al.*, (2017), a *Mentha Piperita L* ainda pode ser usada para tratar cólicas, flatulência e problemas hepáticos, mas tem fortes contra-indicações durante a obstrução do ducto biliar, danos graves no fígado e amamentação. Recomenda-se consultar um profissional de saúde antes de usar.

Apesar dos muitos benefícios do uso da *Mentha Piperita L*, alguns cuidados precisam ser tomados, principalmente ao tomar esta hortelã-pimenta ao mesmo tempo que a medicação recomendada para alguma enfermidade, pois estudos experimentais mostraram que a absorção de proteínas sanguíneas de ferro é prejudicada quando o chá de hortelã-pimenta é usado. Deve-se ter cautela ao administrar esta erva a pacientes anêmicos ou crianças (Benitez; et al., 2016; Melo *et al.*, 2018).

No tocante às nanopartículas de prata embora o método de redução química com agentes redutores fortes tenha provado ser eficiente para a síntese de AgNPs, este possui custos elevados e, ainda, seu uso contínuo representa grande ameaça à saúde humana e ao meio ambiente, dado que os agentes químicos utilizados nessas metodologias são substâncias altamente perigosas, sendo associados à toxicidade, apresentando riscos ambientais e biológicos, que podem gerar em alguns casos subprodutos tóxicos, que tendem a ligar-se à superfície das nanopartículas obtidas afetando o caráter e o desempenho das mesmas (Ortega et al., 2017).

Desse modo, há um aumento de interesse na fusão dos princípios de química verde com a nanotecnologia na última década. A fim de minimizar os efeitos tóxicos dos demais métodos para a síntese de AgNPs, a “síntese verde” de nanopartículas metálicas tem recebido uma crescente atenção no ramo das ciências dos materiais, como uma tecnologia ecológica mais “amiga do ambiente” (Venugopal et al., 2017).

Oluwafemi et al. (2013) relataram uma síntese verde a partir de AgNPs usando maltose como agente redutor e gelatina como agente estabilizante. A concentração do agente precursor foi variada e também, o tempo de reação. Obtiveram partículas menores com diâmetro médio de $3,76 \pm 1,00$ nm e $4,09 \pm 1,83$ nm após 24 h de reação e com concentrações de íons prata de 1,0 M e de 0,5 M respectivamente. Desse modo, a genotoxicidade é a capacidade de certas substâncias induzirem modificações no material genético de organismos expostos a elas que são responsáveis pelo aparecimento de câncer e doenças hereditárias. Diferentes testes de genotoxicidade detectam mutações genéticas e cromossômicas (Kolling *et al.*, 2006). Dessa maneira, o objetivo deste trabalho reside em avaliar a genotoxicidade das nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcolólico de *Mentha Piperita L* para tratamento da depressão.

2. Metodologia

A pesquisa é de caráter corporativo e experimental com delineamento de casualidade. Nesse sentido, os experimentos foram realizados no laboratório da UniFacid em Teresina-Piauí tendo parceria com o da Universidade Federal do Piauí (UFPI) e o do Instituto Federal do Piauí (IFPI). A realização dos experimentos foi de abril a maio de 2022 sendo respeitadas todas as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), referente ao distanciamento social, devido à pandemia do COVID-19, cumprindo os protocolos de segurança estabelecidos pelas autoridades locais e nacionais.

As amostras das folhas de hortelã, foram compradas em um mercado municipal central da cidade de Teresina-PI e levadas para o laboratório multidisciplinar I da UniFacid e as folhas foram colocadas para secar e logo em seguida foram trituradas até obter-se 200g de pó seco da amostra e foi misturada em álcool (70%) em proporção soluto-solvente de 1:5 por cerca de 24 horas de extração. Diante disso, o extrato hidroalcolólico das folhas de *Mentha Piperita L*, foi filtrado utilizando um funil de algodão e esse procedimento foi repetido quatro vezes, sendo centrado sob baixa pressão e obteve-se o extrato seco.

Para a realização da síntese de nanopartículas de prata (AgNPs), na presença de Borohidreto de sódio, utilizou-se 75 mL de Borohidreto de sódio (2,0 mmol/L) e 25 mL de nitrato de prata (1,0 mmol/L). As duas substâncias foram misturadas à temperatura ambiente entre 20°C e 30°C, sobre agitação magnética por 15 minutos. Para o favorecimento da formação das

AgNPs, utilizou-se 25mL da solução estabilizadora de hortelã e quando foi adicionada formaram-se, então, as nanopartículas de prata na solução da *Mentha Piperita L.*

Diante disso, para a realização da síntese de nanopartículas de prata na presença de citrato de sódio foi utilizado cerca de 100mL da solução de nitrato de prata (1,0 mol/L) e aqueceu-se sob agitação até atingir o ponto de ebulição. Ao atingir essa temperatura, adicionou-se 5 mL de citrato de sódio (1%) sob agitação magnética. As AgNPs de prata formaram-se e em seguida foram resfriadas, posteriormente acrescentou-se 100 mL da solução de hortelã. Depois da síntese, a solução nitrato de prata/citrato/folha de hortelã foi caracterizada por espectroscopia infravermelho e por UV-vis.

3. Resultados e Discussão

A *Mentha Piperita L* é uma planta medicinal utilizada há milhares de anos devido às suas diversas propriedades aromáticas e curativas, que fazem dela uma das plantas odoríferas mais procuradas do planeta. Popularmente conhecida como hortelã-pimenta, é altamente utilizada na culinária, na produção de essências e cosméticos, dispondo ainda de múltiplas aplicações como na medicina popular, aromaterapia e fitoterapia (Abbasi-Malekia *et al.*, 2017; Anon *et al.*, 2016; Fejér *et al.*, 2018).

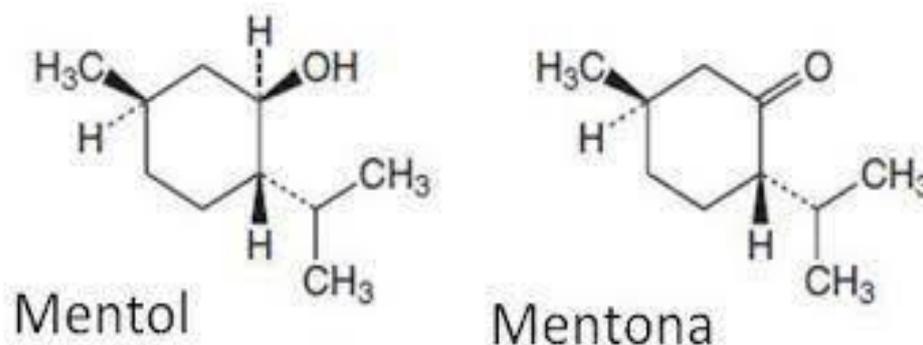
Assim, da *Mentha*, o principal produto extraído é o óleo essencial, que não é tóxico para o corpo humano e possui atividades antibacterianas, antivirais e antifúngicas, relacionadas principalmente aos seus compostos principais, entre eles o mentol, a mentona, o acetato de metila e a isomentona (Barros, 2017).

A administração tópica de óleo de hortelã e 5-fluorouracil aumentou a absorção antitumoral. Além disso, pode apresentar interações leves com antiácidos, interações moderadas com ciclosporina, substratos do citocromo P450 e alterações nos níveis de hormônio folículo-estimulante (FHS), hormônio luteinizante (LH) e hormônios testosterona (Melo *et al.*, 2018).

Registrada como fitoterápico simples na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a hortelã está classificada de acordo com suas propriedades terapêuticas como antiespasmódico e expectorante. Ademais, a *Mentha Piperita L.* compõe a Relação Nacional de Plantas Medicinais do Sistema Único de Saúde (RENISUS), que tem como finalidade orientar estudos de pesquisa e desenvolvimento (BRASIL, 2016). Os componentes químicos das folhas da *Mentha Piperita L* variam de acordo com a maturidade da planta, variedade, região geográfica e as condições de processamento. Eles são o mentol (30-55%) e mentona (14-32%) (Melo *et al.*, 2018).

Assim, o mentol ocorre principalmente na forma de álcool livre, com pequenas quantidades como o de etilo (3-5%) e ésteres de valerato. Outros monoterpenos presentes incluem isomentona (2-10%), 1,8-cineol (6-14%), α -pineno (1,0-1,5%), β -pineno (1-2%), limoneno (1-5%), neomentol (2,5-3,5%), mentofurano (1-9%), acetato de mentilo (3-5%), carvona (não mais do que 1,0%) e pulegona (não mais de 4,0%). A Figura 2 mostra o comparativo da estrutura química do mentol e mentona (Benítez; *et al.*, 2016).

Figura 2 - Estrutura química do mentol e mentona.



Fonte: Arquivos de Saúde do Governo.

Desse modo, sobre os resultados da toxicidade do extrato hidroalcolico de hortelã, as partículas sintetizadas pelo método de redução com citrato de sódio apresentaram uma coloração marrom que é característica de nanopartículas de prata com tamanho nanométrico (Lemes; et al., 2017).

A Tabela 1 apresenta os resultados da toxicidade do extrato hidroalcolico de hortelã e nanopartícula de Ag a uma concentração de 1000 µg/mL, adicionado a uma solução salina de DMSO 1% por 24h. Pode-se observar que a mortalidade correspondeu a 2% na totalidade do experimento, enquanto na Tabela 2, o extrato aquoso de hortelã com nanopartícula de Ag submetido ao mesmo experimento não ocorreu mortalidade e assim podendo ser considerados ambos os extratos atóxicos.

Tabela 1 - Solução hidroalcolico de hortelã com nanopartícula de Ag. Teresina, Piauí, Brasil, 2022.

Amostras	01	02	03	04	05	\bar{x}	CN	CP
N	10	10	10	10	10	10	10	10
n ₋	-	1	-	-	-	0,2	-	10
n ₋ (%)	-	10	-	-	-	2	-	100

Legenda: N = número de Nauplios; n₋ = mortes; n₋(%) = porcentagem; \bar{x} = média; CN = controle negativo; CP = controle positivo.
 Fonte: Autores.

Tabela 2 - Solução aquosa de hortelã com nanopartícula de Ag. Teresina, Piauí, Brasil, 2022.

Amostras	01	02	03	04	05	\bar{x}	CN	CP
N	10	10	10	10	10	10	10	10
n ₋	-	-	-	-	-	-	-	10
n ₋ (%)	-	-	-	-	-	-	-	100

Legenda: N = número de Nauplios; n₋ = mortes; n₋(%) = porcentagem; \bar{x} = média; CN = controle negativo; CP = controle positivo.
 Fonte: Autores.

A relação entre o grau de toxicidade é descrita por Amarante (2011) e a concentração letal média (CL50) apresentada por extratos de plantas sobre essas larvas, tanto extratos orgânicos, quanto extratos aquosos com valores de CL50 acima de 1000 µg/mL, estes, são considerados atóxicos, baixa toxicidade quando a CL50 for superior a 500µg/mL; moderada para CL50 entre 100 a 500µg/mL e muito tóxico quando a CL50 foi inferior 100 µg/mL.

De acordo com Meyer e colaboradores (1982), para se considerar um extrato tóxico em extratos de plantas sobre a *A. salina*, deve haver uma mortalidade superior a 50% desses microcrustáceos em uma concentração abaixo de 1000 µg/mL (1 mg.mL⁻¹) o que se caracterizaria como a concentração letal ou CL50.

Apesar do extrato hidroalcolico ter apresentado 2% de mortalidade, ainda assim está muito abaixo da mortalidade esperada para essa concentração, revelando que para se alcançar uma estimativa para CL50 ou mortalidade de 50% a partir desses extratos, essa concentração deveria ser muito maior, essa percentagem de morte pode estar relacionada com o manuseio na transferência das *A. salinas* da cuba para os tubos de ensaio, tendo em vista que o evento ocorreu em apenas um dos tubos de ensaio. Demonstrando assim a baixa toxicidade da composição desse estudo.

4. Conclusão

As nanopartículas de prata estão sendo utilizadas de maneira ampla na prática médica, em especial na nanomedicina devido às propriedades complementares e inéditas em diferentes medicamentos.

Esse trabalho apresentou uma possibilidade para as nanopartículas de AgNp provenientes do processo de síntese verde que utilizou borohidreto de sódio e citrato de sódio, posteriormente estabilizadas pela adição de extrato seco hidroalcolico de hortelã. Esse extrato seco de hortelã, quando testado, apresentou uma taxa de apenas 2% de mortalidade, sendo considerado atóxico quando comparado às normas de toxicidade.

Dessa forma, nesse estudo, a associação da utilização de hortelã às AgNp mostrou-se eficiente quanto à formação e estabilização fato identificado pelo ultravioleta visível, tendo como vantagem uma baixa toxicidade. Entretanto, sugere-se mais pesquisas a fim de verificar tanto os efeitos bem como a eficácia das nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcolico de *Mentha piperita* como coadjuvante no tratamento de enfermidades como a depressão.

Referências

- Abbasi-Malekia, S. B. *et al.* (2017) Involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the crude extract of *Mentha piperita* (Lamiaceae) in the forced swimming test in mice. *Synergy*. 12(13), 21-28. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213713017300263>>
- Abdel-Hameed, El-S. S., *et al.* Chemical Composition of Hydrodistillation and Solvent Free Microwave Extraction of Essential Oils from *Mentha piperita* L. Growing in Taif, Kingdom of Saudi Arabia, and their Anticancer and Antimicrobial Activity. *Oriental Journal Of Chemistry*. 34(1), 222-33. https://www.researchgate.net/publication/323396236and_Antimicrobial_/link/5ab807f6a6fdcc46d3b853fc/download.
- Amarante, C. B., *et al.* (2011) Estudo fitoquímico biomonitorado pelos ensaios de toxicidade frente à *Artemia salina* e de atividade antiplasmódica do caule de aninga (*Montrichardia linifera*). *Acta Amazônica*. 41(3), 431-34.
- Anon, R. T., *et al.* (2016) A profile of the South African essential oils market value chain. Directorate. Marketing of the Department of Agriculture, Forestry and Fisheries, Republic of South Africa. *Essential Oils: Market and Legislation*, 111, 1-24, <<http://webapps.daff.gov.za/AmisAdmin/upload/Esse.pdf>>.
- Barros, M. B. A., *et al.* (2017) Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros – PNS 2013. *Rev. Saúde Pública*. 51(1). <https://www.scielo.br/j/rsp/a/rJgc4vNn6tKZXqTSvV5DXMb=pdf>.
- Barros, B. S. (2017) Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Mentha piperita* L. sobre cepas de *Candida albicans*. 2017. 40p. Monografia (Graduação). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3720/1/BSB07122017.pdf>>
- Benitez, L. B., Silva, C. M., & Alvares, L. C. (2016) Utilização da hortelã-pimenta como agente no controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). *Scientia Plena*. 12(12), 1-9. <https://www.scientiaplena.org.br/sp/article/view/2910/1602>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista DCB Plantas Medicinais atualizada em dezembro 2016.
- Fejér, J. G., *et al.* (2018) *Mentha* × *piperita* L. nodal segments cultures and their essential oil production. *Industrial Crops & Products*, 12(13), 550-55 <https://www.researchgate.net/publication/322500343_Menthapiperita_L_n>.
- Gomes, A. *et al.* (2019) A efetividade do exercício físico no tratamento da depressão. *Rev. Port. Enferm. de Saúde Mental*. (22), 58-64 <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-109924>>.
- Gonçalves, F. C. M. *Menta* (*Mentha* × *piperita* L.) cultivada com aplicação de ácido salicílico: avaliações fotossintéticas e bioquímicas. 2017. 129 f. Dissertação (Mestrado Agronomia-Horticultura)-Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2017. <<https://repositorio.unesp.br/bits11449/150459pdf?s>>.

- Kooling, D. J., *et al.* (2006) Padronização in vitro da técnica do micronúcleo em células vero para detecção de genotoxicidade. D. Ciências da Saúde. http://www.sbpnet.org.br/livro/58ra/senior/resumos/resumo_1406.html#:~:text=Genotoxicidade%20%C3%A9%20a%20capacidade%20que,detectam%20muta%C3%A7%C3%B5es%20g%C3%AAnicas%20e%20cromoss%C3%B4micas.
- Lee, S. H., Hyun, B., & Silver (2019) Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 20(4), 865-89. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412188/>>.
- Lopes, C. S., *et al.* (2016) Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS. *Int J Equity Health.* 15(2), 154-61, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112732/>>.
- Melo, W. F., *et al.* (2018) Propriedades físico-químicas da hortelã (*Mentha piperita* L.) e seus benefícios à saúde. *INTESA – Informativo Técnico do Semiárido. Pombal-PB, 12(2), 08-13* <<https://gvaa.com.br/revista/index.php/INTESA/article/view/8519/7992>>.
- Meyer, B. N., *et al.* (1982) Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta médica, 45(05), 31-34* <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007971236>>.
- Oluwafemi, O. R., *et al.* (2013) O padrão atual de parâmetros antropométricos relacionados à idade gestacional de recém-nascidos nigerianos a termo. *Revista Sul-Africana de Saúde Infantil.* 7(3), 95-99, 2013.
- Ortega, D. B., *et al.* (2017) Análise de eventos adversos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Acta Paulista de Enfermagem.* 30(2), 168-173. <<https://doi.org/10.1590/1982-0194201700026>>
- Siqueira, J. B. Vasconcellos., *et al.* (2017) Uso de plantas medicinais por hipertensos e diabéticos de uma estratégia saúde da família rural. *Revista Contexto & Saúde, 17(32).* <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoes>.
- Venugopal, K., *et al.* (2017) The impact of anticancer activity upon *Beta vulgaris* extract mediated biosynthesized silver nanoparticles (ag-NPs) against human breast (MCF-7), lung (A549) and pharynx (Hep-2) cancer cell lines. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology.* 173, 99-107.