

Potencial antibiótico de nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcolico de matrúz (*Chenopodium ambrosioides*)

Antibiotic potential of silver nanoparticles stabilized in hydroalcoholic extract of matrúz (*Chenopodium ambrosioides*)

Potencial antibiótico de nanopartículas de prata estabilizada em extracto hidroalcolico de matrúz (*Chenopodium ambrosioides*)

Recebido: 08/09/2022 | Revisado: 28/09/2022 | Aceitado: 29/09/2022 | Publicado: 07/10/2022

Camyla Carvalho Almeida Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6813-6092>
Centro Universitário UniFacid, Brasil
E-mail: camyla.pinto.97@hotmail.com

Vicente Galber Freitas Viana Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3772-7751>
Centro Universitário UniFacid, Brasil
E-mail: vicentevjr123@gmail.com

Vicente Galber Freitas Viana

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

Deuzita dos Santos Freitas Viana

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

Resumo

A resistência bacteriana é um dos maiores desafios da saúde global, impactando cerca de 700.000 mortes por ano, além de consequências dramáticas em âmbito hospitalar e social. Embora seja um problema crescente e altamente ameaçador, o número de medicamentos eficazes disponíveis para o combate à essas superbactérias está cada vez mais limitado, tornando enfático a importância da busca de novas opções para antibioticoterapia. Esse estudo teve como objetivos produzir nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcolico de matrúz; caracterizá-las através do Ultravioleta Visível (UV- Vis); avaliar estabilidade das nanopartículas de prata após 48h e 72h, caracterizar o extrato hidroalcolico de matrúz através do estudo espectrofotométrico e analisar o potencial bactericida das nanopartículas de prata. Foram desenvolvidas as nanopartículas de prata através da síntese verde, posteriormente foram caracterizadas através da Análise Ultravioleta Visível (UV- Vis) e aplicadas em culturas de bactérias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) e Gram positivas (*Staphylococcus aureus*). As nanopartículas foram produzidas através da síntese verde, apresentaram pico de absorção máxima de 400 nm no estudo espectrofotométrico, e mantiveram-se estáveis após 48h e 72h da síntese. O extrato hidroalcolico de matrúz apresentou dois picos de absorção máxima (332 nm e 674 nm) na análise espectrofotométrica. Também foi observada, a atividade bactericida das nanopartículas de prata, através da presença de halos de inibição de aproximadamente 14 mm nas culturas testadas.

Palavras-chave: Farmacorresistência bacteriana; Nanopartículas metálicas; *Chenopodium ambrosioides*.

Abstract

Bacterial resistance is one of the biggest global health challenges, impacting around 700.000 deaths per year, in addition to dramatic consequences in the hospital and social spheres. Although it is a growing and highly threatening problem, the number of effective drugs available to combat these superbugs is increasingly limited, making the importance of the search for new options for antibiotic therapy emphatic. This study aimed to produce silver nanoparticles stabilized in hydroalcoholic extract of matrúz; to characterize them through of Visible Ultraviolet (UV- Vis); evaluate the stability of silver nanoparticles after 48h and 72h; characterize the hydroalcoholic extract of matrúz through spectrophotometric study and analyze the bactericidal potential of silver nanoparticles. Silver nanoparticles were developed through green synthesis, later characterized by Spectrophotometric Visible Ultraviolet (UV- Vis) and applied to cultures of Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) and Gram positive (*Staphylococcus aureus*). The nanoparticles were produced through green synthesis, showed a maximum absorption peak of 400 nm in the spectrophotometric study, and they remained stable after 48h

and 72h. The hydroalcoholic extract of mastruz showed two peaks of maximum absorption (332 nm and 674 nm) in the spectrophotometric analysis. Also, the bactericidal activity of the silver nanoparticles was observed, through the presence of inhibition halos of approximately 14 mm in the tested cultures.

Keywords: Bacterial drug resistance; Metal nanoparticles; *Chenopodium ambrosioides*.

Resumen

La resistencia bacteriana es uno de los mayores desafíos de la salud mundial, impactando alrededor de 700.000 muertes por año, además de consecuencias dramáticas en los hospitales y la sociedad. Aunque es un problema creciente y altamente amenazante, la cantidad de medicamentos efectivos disponibles para combatir estas superbacterias es cada vez más limitada, lo que enfatiza la importancia de buscar nuevas opciones para la terapia con antibióticos. Este estudio tuvo como objetivo producir nanopartículas de plata estabilizadas en extracto hidroalcohólico de mastruz; caracterizarlos a través del Ultravioleta Visible (UV-Vis); evaluar la estabilidad de las nanopartículas de plata a las 48h y 72h, caracterizar el extracto hidroalcohólico de mastruz mediante el estudio espectrofotométrico y analizar el potencial bactericida de las nanopartículas de plata. Las nanopartículas de plata fueron desarrolladas a través de síntesis verde, posteriormente caracterizadas por Análisis Ultravioleta Visible (UV-Vis) y aplicadas a cultivos de bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) y Gram positivas (*Staphylococcus aureus*). Las nanopartículas fueron producidas a través de la síntesis verde, mostraron un pico máximo de absorción de 400 nm en el estudio espectrofotométrico y se mantuvieron estables a las 48h y 72h de la síntesis. El extracto hidroalcohólico de mastruz mostró dos picos de máxima absorción (332 nm y 674 nm) en el análisis espectrofotométrico. También se observó la actividad bactericida de las nanopartículas de plata, mediante la presencia de halos de inhibición de aproximadamente 14 mm en los cultivos ensayados.

Palabras clave: Farmacorresistencia bacteriana; Nanopartículas metálicas; *Chenopodium ambrosioides*.

1. Introdução

A resistência antimicrobiana causa cerca de 700.000 mortes por ano em todo mundo. Estima-se que cerca de 2,4 milhões de pessoas até 2050 irão a óbito. Isso apenas em países mais desenvolvidos, caso não seja abordada de maneira precoce e efetiva. Estima-se que a ascensão das superbactérias poderá causar 10 milhões de mortes em todo o mundo até o ano de 2050, sendo 392.000 óbitos apenas na América Latina (WHO, 2015).

Sabe-se que a produção de novos antibióticos é um processo longo, levando cerca de 10 anos para entrar na prática clínica, e oneroso custando em média 800 milhões a 1 bilhão de dólares para inserção do novo medicamento no mercado (Lobanovska & Pilla, 2017). Segundo informações da World Health Organization (WHO, 2015) dentre os 60 medicamentos em desenvolvimento (50 antibióticos e 10 biológicos) poucos trazem benefícios em relação aos produtos já existentes e poucos são eficazes contra bactérias gram – negativas resistentes, ou seja, as bactérias mais críticas. Nesse âmbito, ressalta-se a importância da busca de novas medidas para antibioticoterapia.

A fitoterapia corresponde a uma das opções promissoras para antibioticoterapia. No Brasil, essa terapêutica vem ganhando cada vez mais expressividade na prática clínica representado pelo aumento expressivo de programas de fitoterapia no SUS desde a criação do Plano Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em 2006 (Ribeiro, 2019). O mastruz corresponde a uma das 71 plantas listadas na Relação Nacional de Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) (Gois et al., 2016).

Essa planta apresenta diversas propriedades farmacológicas relevantes como atividades leishmanicida (de Queiroz et al., 2014), antiamebíca (Ávila-Blanco et al., 2014), fungicida (Zago et al., 2019), antitumorigênica (Nascimento et al., 2006), cicatrizante (Souza, 2014), anti-inflamatória, anti-nociceptiva (Grassi et al., 2013), osteoindutora (Penha et al., 2017), antiviral, dentre outros (Knauth et al., 2018). Em relação à propriedade antibiótica, apresenta atividade antibactericida contra as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (Bezerra et al., 2019), *Enterococcus faecalis*, *Salmonella tophymurium* (Knauth et al., 2018), *Mycobacterium tuberculosis* (Jesus et al., 2018), *Helicobacter Pylori* e suas formas resistentes (Ye et al., 2015), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus retgerii* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (Boutkhil et al., 2009).

Outra opção promissora são as nanopartículas metálicas. As nanopartículas de prata apresentam cada vez mais relevância na prática médica ao atuar de maneira eficaz em vários subcampos da Nanomedicina, dentre eles pode-se citar

nanoeletrônica, diagnóstico, imagem molecular e biomedicina (Lee & Jun, 2019). Em relação às suas propriedades farmacológicas, apresenta atividade antiplaquetária (Hajtuch et al., 2019), antitumoral (Prabhu et al., 2013), antiviral (Sharma et al., 2019), antifúngica (Mallmann et al., 2015), cicatrizante e anti-inflamatória (Zhang et al., 2020).

As nanopartículas de prata também apresentam boa atividade antibiótica, apresentando atividade contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, (Santana et al., 2015), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (Lkhagvajav et al., 2011), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina cita, *Enterobacteria* portadora de carbapenemase, *Acinetobacter* portadora de oxacilinases, e *Pseudomonas aeruginosa* portadora de metalo-beta- lactamases (Cavassin et al., 2015).

Esta pesquisa teve como objetivo geral: avaliar o efeito bactericida das nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcoólico de mastruz contra cepas padrão das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. E como objetivos específicos: sintetizar as nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcoólico de mastruz. Caracterizar e avaliar a estabilidade das nanopartículas de prata por espectroscopia do Ultravioleta Visível (UV- Vis), após a síntese e depois de 48h e 72h.

2. Metodologia

Esta pesquisa foi realizada conforme as normas técnicas do decreto 93.933 de 14/01/1987 em laboratório básico de microbiologia. No estudo foram utilizados microorganismos de grupo de risco I e II nas dependências do laboratório básico de microbiologia da Faculdade Integral Diferencial - FACID/Wyden. As nanopartícula de prata estabilizadas em matruz foram sintetizadas no laboratório de química do Instituto Federal do Piauí, localizados na cidade de Teresina-PI. A pesquisa utilizou Placas de Petri com a presença de Ágar Mueller-Hinton, para a cultura de bactérias. Na análise bactericida foram usadas cepas padrão de: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. A pesquisa não necessitou ser submetida ao CEUA (Comitê de Ética em Uso de Animais), nem ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), por não ser tratar de uma pesquisa com seres humanos nem animais. Respeitando assim os procedimentos éticos exigidos no trabalho.

2.1 Extrato hidroalcoólico de mastruz

As folhas do mastruz foram secas e depois trituradas até se obter 200g de pó grosso, este foi amassado em álcool (70%) em proporção soluto - solvente de 1:5 por 24 horas. Depois o extrato hidroalcoólico de mastruz foi filtrado usando um funil de algodão quatro vezes, e por fim foi centrado sob baixa pressão obtendo-se o extrato seco. Essa extração seguiu metodologias adotadas em outros trabalhos com extratos vegetais (de Brito, et al., 2022; Viana et al., 2021).

2.2 Síntese e Caracterização das nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcoólico de mastruz

Para o preparo da solução de nanopartículas de prata, 125 mL de nitrato de prata 1,0 mmol/L foi aquecida sob agitação magnética numa chapa aquecedora até entrar em ebulição. Atingida a temperatura de ebulição, foi misturado gota a gota 5 mL de citrato de sódio 1% na solução de nitrato de prata. O gotejamento ocorreu numa taxa de 1 gota por segundo, sob aquecimento e agitação magnética. A mistura foi mudando de cor até atingir a coloração amarelo-esverdeada. Essa coloração indica a redução da prata com formação de nanopartículas. Após atingir essa coloração, foi desligado o aquecimento da chapa aquecedora, no entanto, a solução foi mantida em agitação magnética. Após a solução contendo as nanopartículas atingir a temperatura ambiente (25 graus celsius), foi adicionado a mistura a solução de mastruz previamente produzida. Após 15 minutos, a solução nitrato de prata/citrato/mastruz foi armazenada num fraco âmbar. Depois da síntese, a solução nitrato de prata/citrato/mastruz foi caracterizada por espectroscopia UV-Vis (de Brito, et al., 2022; Viana et al., 2021).

2.3 Preparo, inoculação e incubação das cepas bacterianas

Foi utilizado o método de suspensão direta. As cepas foram semeadas no meio *Tryptic Soy Agar*. Depois o inóculo foi preparado em solução salina 0,85% (cloreto de sódio). Foi obtido a turbidez padrão que corresponde a 0,5 da escala de McFarland. A turbidez foi medida com um densitômetro. Após a preparação do inóculo as placas contendo ágar Mueller-Hinton foram semeadas em 10 minutos. A semeadura foi feita com uso de *swab* de algodão estéril que foi mergulhado na suspensão, tendo-se o cuidado para evitar inoculação excessiva removendo o excesso de líquido pressionando o *swab* contra a superfície interna do tubo de ensaio, e depois o inóculo foi espalhado uniformemente pela placa (Viana et al., 2021).

Foram confeccionadas quatro placas de Petri de 90 mm 10 minutos após a inoculação, uma placa para cada bactéria que foi testada: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Os poços foram feitos com auxílio de um molde e possuíam 6 mm de diâmetro. Em cada placa foi feito um poço e adicionado 20 uL da mistura prata/citrato/mastruz para teste de ação bactericida. As placas foram incubadas em 10 minutos após a aplicação das substâncias. Elas foram invertidas, e colocadas na estufa por 24 horas, com temperatura de 35 graus celsius (Viana et al., 2021).

2.4 Determinação do perfil de sensibilidade pelo método de disco-difusão

Para a realização dos testes para detecção do perfil de sensibilidade foram utilizados os protocolos do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2009)

3. Resultados e Discussão

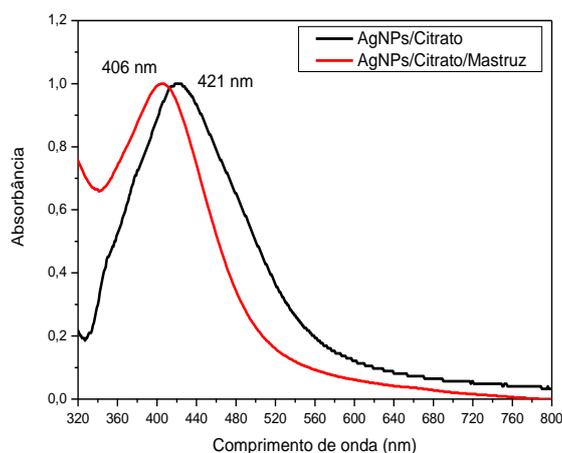
3.1 Análise Ultravioleta Visível (UV- Vis)

As nanopartículas foram desenvolvidas a partir da síntese verde. Essa técnica é preferível atualmente devido ao baixo custo, capacidade de produção em larga escala e pouco danos ao meio ambiente, realizada com o auxílio de produtos naturais como extrato vegetal e microorganismos (Mathur et al., 2018).

Conforme o espectro de absorção Plasmon dos compostos sintetizados, notou-se que os comprimentos de onda de máxima absorção estão localizados em aproximadamente 400 nm (Figura 1). Tal evidência concerne com a formação de nanopartículas de prata em formato esférico. Isso corrobora com o trabalho de Noguez (Noguez, 2007).

De acordo com estudos, o deslocamento da banda plasmônica para regiões de maior comprimento de onda está relacionado com o aumento do tamanho das nanopartículas (Song & Kim, 2009). Dessa forma, pode-se dizer que o tamanho das nanopartículas do composto AgNPs/citrato/mastruz apresentam tamanhos relativamente menores em relação às do composto AgNPs/citrato.

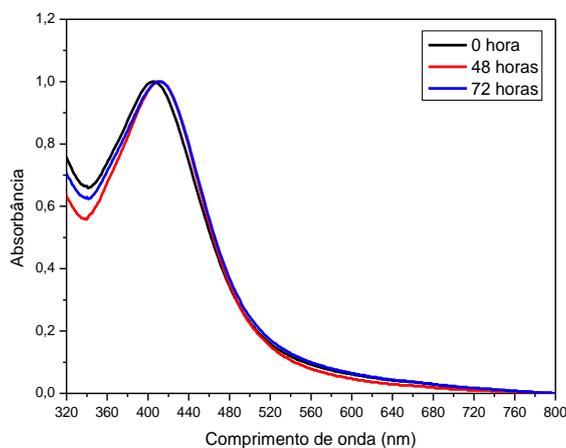
Figura 1: Espectro de absorção UV-Vis das soluções AgNPs/Citrato e AgNPs/Citrato/Mastruz.



Fonte: Autores.

De acordo com a Figura 2, pode-se observar que as nanopartículas estabilizadas no extrato hidroalcolico de mastruz, se mantiveram estáveis após 2 e 3 dias de sua síntese, tendo em vista que não houve deslocamento visível das bandas de absorção. Também não foi observado diferença de intensidade entre os picos de absorção. Tal análise permite afirmar que o extrato hidroalcolico de mastruz apresenta boa atividade como agente estabilizador de nanopartículas.

Figura 2: Espectro UV-Vis da amostra de AgNPs/citrato/mastruz após 0h, 48h e 72h de sua síntese.



Fonte: Autores.

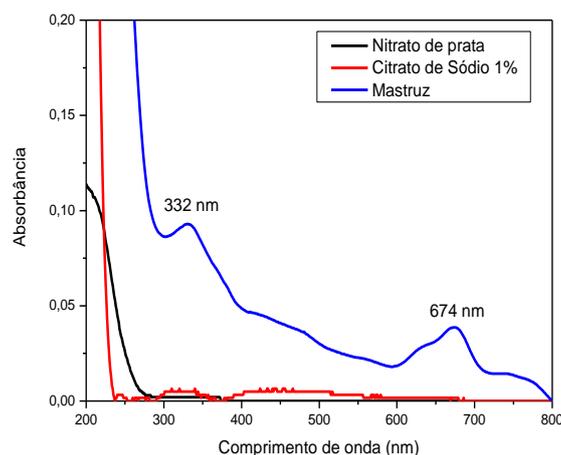
Na Figura 3, ao ser analisado os espectros de absorção Plasmon dos elementos utilizados na síntese do composto observou-se que diferentemente dos demais, o extrato hidroalcolico de mastruz apresentou dois picos de absorção máxima. Um de 332 nm, correspondente à região ultravioleta do espectro (200- 400 nm), e outra de 674 nm, correspondente à região do visível (400- 800 nm). Não foi encontrado resultados semelhantes na literatura para comparação.

A absorção da região do visível e ultravioleta está diretamente relacionada com o número e arranjo dos elétrons das moléculas ou íons absorventes. Dessa forma, os picos de absorção máxima podem estar intrinsecamente relacionados com os tipos de ligações presentes na espécie em estudo. Além disso, o espectro de absorção é inerente para cada espécie química, possibilitando inclusive identificá-la (Neto, 2012).

3.2 Atividade bactericida

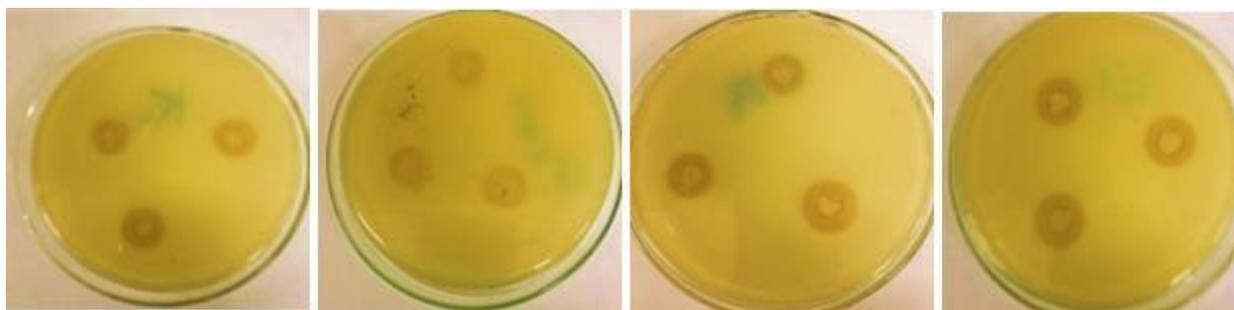
Na pesquisa foram analisados a ação antibiótica do composto de nanopartículas de prata estabilizadas com o extrato hidroalcolóico de mastruz sobre cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Foram observados halos de inibição de aproximadamente 14 mm em todas as culturas, como demonstrado na Figura 4.

Figura 3: Espectro UV-Vis das amostras de nitrato de prata, citrato de sódio 1 % e mastruz.



Fonte: Autores.

Figura 4: Halos de inibição contra as cepas *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, respectivamente.



Fonte: Autores.

Também foi observado o efeito antibiótico em diferentes concentrações de nanopartículas de pratas em cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) em ágar Muller Hinton, apresentando halos de inibição maiores ou iguais a 1 mm (Santana et al., 2015).

Nandi e colaboradores (Nandi et al., 2018) detectaram involução efetiva da osteomielite *in vivo* em coelhos utilizando implantes 316L SS depositados com nanopartículas. No seu estudo com solução coloidal de nanopartículas de prata, LKHAGVAJAV e colaboradores (Lkhagvajav et al., 2011), concluíram também que essas nanopartículas apresentam efeito inibitório sobre o crescimento e multiplicação de outros agentes patogênicos como *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.

Em relação ao efeito bactericida das nanopartículas de prata, existem várias discussões sobre os mecanismos envolvidos. Wong e Liu (Wong & Liu, 2010) explicam que a grande área de contato com a bactéria facilita a invasão das

nanopartículas, e estas, por sua vez, interferem na respiração celular realizada pelas mitocôndrias bacterianas ocasionando sua morte.

Li e colaboradores (Li et al., 2008) indicaram entre os mecanismos de toxicidade das nanopartículas, uma aderência a membrana celular com alteração de suas propriedades, dano ao material genético do patógeno, e por último, interação de íons de prata com proteínas contendo tiol da parede celular levando-a à disfuncionalidade. Kędziora et al. (2018) descreveram por sua vez, que um dos principais mecanismos de toxicidade é a produção de espécies reativas de oxigênio, os quais resultam em estresse oxidativo e variadas formas de inibição celular.

No estudo de Jesus et al. (2018), foram testados tanto o extrato bruto de mastruz como frações do extrato hidroalcolico em solventes de polaridade crescente com concentração de 275 mg/ml, com todos apresentando atividade bactericida. O extrato bruto apresentou zona de inibição de 12 mm sobre a cultura de *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto a fração com clorofórmio apresentou halo de inibição de 14 mm para *Staphylococcus aureus* e 10 mm para *Pseudomonas aeruginosa*.

Já a fração com acetato de etila apresentou halo de inibição de 17 mm sobre a cultura de *Staphylococcus aureus* e 11 mm sobre *Pseudomonas aeruginosa*. E o N-butano apresentou halo de inibição de 16 mm sobre *Staphylococcus aureus* e 12 mm sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

A atividade bactericida do mastruz também foi demonstrada em outros trabalhos. Knauth e colaboradores (Knauth et al., 2018) observaram ainda inibição de bactérias como *Enterococcus faecalis*, e *Salmonella tophymurium*, a partir do uso de extrato do fruto da erva. O óleo essencial do mastruz também mostrou ação antibiótica sobre *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus retgerii*, *Streptococcus agalactae*, *Salmonella enteridis* e *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (Boutkhil et al., 2009).

Oliveira-Tintino e colaboradores (Oliveira-Tintino et al., 2018), observam que o óleo essencial da planta melhorou a performance de antibióticos e do brometo de etídio através da diminuição da concentração inibitória mínima dos mesmos sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. Tal efeito foi justificado pela inibição de bomba de efluxo. No estudo de Pereira e colaboradores (Pereira et al., 2015), foi demonstrado também efeito modulador significativo de antibióticos no combate à *Escherichia coli*.

Dessa forma, além do efeito antimicrobiano do extrato de mastruz subtende-se a hipótese que o uso do mastruz conjuntamente com as nanopartículas possa apresentar também efeito modulador positivo sobre elas, melhorando sua performance na atividade antimicrobiana.

O potencial antibiótico da planta está relacionado diretamente com seus compostos químicos. Barros e colaboradores (Barros et al., 2013), identificaram no perfil cromatográfico do extrato bruto de folhas e flores da planta, elementos com atividade antimicrobiana como ácido p-transcumárico, quercetina, dirhamnosídeo, kaempferol-O-ramnosil-glicuronídeo e rutinas.

Bezerra e colaboradores (Bezerra et al., 2019) por sua vez relacionaram a atividade bactericida contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* com o *a*-terpineno, composto extraído do óleo essencial da planta. Burt (Burt, 2004), citou também outras substâncias bactericidas no óleo essencial como o carvacrol e timol.

4. Conclusão

As nanopartículas de prata foram desenvolvidas através da síntese verde. Na análise espectrofotométrica UV- Vis observou-se pico de absorção máxima de 400 nm da nanopartícula estabilizada em extrato hidroalcolico de mastruz. Além disso, a partir da análise espectrofotométrica, pode-se concluir que o extrato hidroalcolico de mastruz funciona com um bom agente estabilizador de nanopartículas.

No estudo espectrofotométrico, o extrato da planta apresentou dois picos de absorção máxima, um de 332 nm correspondente à região ultravioleta do espectro e outra de 674 nm correspondente à região do visível.

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir também que nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcoólico de mastruz apresentam indicador de atividade antimicrobiana contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Assim, pode-se inferir que esse composto se apresenta como uma opção promissora no combate à resistência bacteriana.

Referências

- Ávila-Blanco, M. E., Rodríguez, M. G., Moreno Duque, J. L., Muñoz-Ortega, M., & Ventura-Juárez, J. (2014). Amoebicidal activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) mosyakin & clemants in an amoebic liver abscess hamster model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/930208>
- Barros, L., Pereira, E., Calhelha, R. C., Duenas, M., Carvalho, A. M., Santos-Buelga, C., & Ferreira, I. C. F. R. (2013). Bioactivity and chemical characterization in hydrophilic and lipophilic compounds of *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Functional Foods*, 5, 1732–1740. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.07.019>
- Bezerra, J. W. A., Costa, A. R., Freitas, M. A. de, Rodrigues, F. C., Souza, M. A., Silva, A. R. P., Santos, A. T. L. dos, Linhares, K. V., Coutinho, H. D. M., Silva, J. R. L., & Morais-Braga, M. F. B. (2019). Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidante activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 65, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.04.010>
- Boutkhil, S., el Idrissi, M., Amechrouq, A., Chbicheb, A., Chakir, S., & el Badaoui, K. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of crude, aqueous, ethanol extracts and essential oils of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. *Acta Botanica Gallica*, 156(2), 201–209. <https://doi.org/10.1080/12538078.2009.10516151>
- Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International Journal of Food Microbiology*, 94, 223–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
- Cavassin, E. D., de Figueiredo, L. F. P., Otoch, J. P., Seckler, M. M., de Oliveira, R. A., Franco, F. F., Marangoni, V. S., Zucolotto, V., Levin, A. S. S., & Costa, S. F. (2015). Comparison of methods to detect the in vitro activity of silver nanoparticles (AgNP) against multidrug resistant bacteria. *Journal of Nanobiotechnology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0120-6>
- CLSI. (2009). *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard—tenth edition M02-A10*. v. 29, n. 1. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- de Brito, J. E., Viana, D. dos S. F., Viana, V. G. F., & de Figueirêdo, G. S. (2022). Ação antimicrobiana das nanopartículas de prata (AgNPs) estabilizadas em extrato de jurema preta (*Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.). *Research, Society and Development*, 11(8), 1–7. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30617>
- de Brito, J. E., Viana, D. dos S. F., & Viana, V. G. F. V. (2022). Síntese verde e caracterização de nanopartículas de prata AgNP estabilizadas em extrato de jurema preta (*Mimosa tenuiflora*). *Research Society and Development*, 11(6), 1–8. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.29051>
- de Queiroz, A. C., de Lima Matos Freire Dias, T., da Matta, C. B. B., Cavalcante Silva, L. H. A., de Araújo-Júnior, J. X., de Araújo, G. B., de Barros Prado Moura, F., & Alexandre-Moreira, M. S. (2014). Antileishmanial activity of medicinal plants used in endemic areas in Northeastern Brazil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/478290>
- Gois, M. A. F., Lucas, F. C. A., Costa, J. C. M., Moura, P. H. B., & Lobato, G. J. M. (2016). Etnobotânica de espécies vegetais medicinais no tratamento de transtornos do sistema gastrointestinal. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18(2), 547–557. https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_170
- Grassi, L. T., Malheiros, A., Meyre-Silva, C., Buss, Z. S., Monguilhott, E. D., Frode, T. S., & Silva, K. A. B. S. da. (2013). From popular use to pharmacological validation: a study of the anti-inflammatory, anti-nociceptive and healing effects of *Chenopodium ambrosioides* extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 145, 1217–138. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.040>
- Hajtuch, J., Hante, N., Tomczyk, E., Wojcik, M., Radomski, M. W., Santos-Martinez, M. J., & Inkielewicz-Stepniak, I. (2019). Effects of functionalized silver nanoparticles on aggregation of human blood platelets. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 7399–7417. <https://doi.org/10.2147/IJN.S213499>
- Jesus, R. S., Piana, M., Freitas, R. B., Brum, T. F., Alves, C. F. S., Belke, B. V., Mossman, N. J., Cruz, R. C., Santos, R. C. v., Dalmolin, T. V., Bianchini, B. V., Campos, M. M. A., & Bauermann, L. de F. (2018). In vitro antimicrobial and antimycobacterial activity and HPLC-DAD screening of phenolics from *Chenopodium ambrosioides* L. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2018, 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.02.012>
- Knauth, P., Acevedo-Hernández, G. J., Cano, M. E., Gutiérrez-Lomeli, M., & López, Z. (2018). In Vitro Bioactivity of Methanolic Extracts from *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl., *Chenopodium ambrosioides* L., *Cirsium mexicanum* DC., *Eryngium carlinae* F. Delaroche, and *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. Used in Traditional Medicine in Mexico. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3610364>
- Lee, S. H., & Jun, B. H. (2019). Silver nanoparticles: Synthesis and application for nanomedicine. In *International Journal of Molecular Sciences* 20(4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20040865>
- Li, Q., Mahendra, S., Lyon, D. Y., Brunet, L., Liga, M. v., Li, D., & Alvarez, P. J. J. (2008). Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial Control: potential applications and implications. *Water Research*, 42, 4591–5602. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.08.015>

- Lkhagvajav, N., Yaşa, I., Çelik, E., Koizhaiganova, M., & Sari, Ö. (2011). Antimicrobial activity of colloidal silver nanoparticles prepared by sol gel method. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 6(1), 149–154.
- Lobanovska, M., & Pilla, G. (2017). Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale Journal of Biology and Medicine*, 90, 135–145.
- Mallmann, E. J. J., Cunha, F. A., Castro, B. N. M. F., Maciel, A. M., Menezes, E. A., & Fechine, P. B. A. (2015). Antifungal activity of silver nanoparticles obtained by green synthesis. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 57(2), 165–167. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000200011>
- Mathur, P., Jha, S., Ranteke, S., & Jain, N. K. (2018). Pharmaceutical aspects of silver nanoparticles. In *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology* (Vol. 46, Issue sup1, pp. 115–126). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1414825>
- Nandi, S. K., Shivaram, A., Bose, S., & Bandyopadhyay, A. (2018). Silver nanoparticle deposited implants to treat osteomyelitis. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 106(3), 1073–1083. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33910>
- Nascimento, F. R. F., Cruz, G. V. B., Pereira, P. V. S., Maciel, M. C. G., Silva, L. A., Azevedo, A. P. S., Barroqueiro, E. S. B., & Guerra, R. N. M. (2006). Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. *Life Sciences*, 78, 2650–2653. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.006>
- Neto, F. F. (2012). *Determinação do teor de diclofenaco de sódio em comprimidos por espectroscopia no infravermelho próximo - NIR com calibração multivariada - PLS*. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Noguez, C. (2007). Surface plasmons on metal nanoparticles: The influence of shape and physical environment. *Journal of Physical Chemistry C*, 111(10), 3606–3619. <https://doi.org/10.1021/jp066539m>
- Oliveira-Tintino, C. D. de M., Tintino, S. R., Limaverde, P. W., Figueredo, P. S., Lima, L. F., Matos, Y. M. L. S. de, Coutinho, H. D. M., Siqueira-Júnior, J. P., Balbino, V. Q., & Silva, T. G. da. (2018). Inhibition of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* L. and α -terpinene on the NorA efflux-pump of *Staphylococcus aureus*. *Food Chemistry*, 262, 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.040>
- Penha, E. S., Lacerda-Santos, R., Carvalho, M. G. F., & Oliveira, P. T. (2017). Effect of *Chenopodium ambrosioides* on the healing process of the in vivo bone tissue. *Microscopy Research and Technique*, 80(11), 1167–1173. <https://doi.org/10.1002/jemt.22913>
- Pereira, N. L. F., Aquino, P. E. A., Silva, M. R., Nascimento, E. M., Grangeiro, A. R. S., Oliveira, C. D. M., Tintino, S. R., Figueiredo, F. G., Veras, H. N. H., & Menezes, I. R. A. (2015). Efeito antibacteriano e anti-inflamatório tóxico do extrato metanólico de *Chenopodium ambrosioides* L. *Revista Fitos*, 9(2). <https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150009>
- Prabhu, D., Arulvasu, C., Babu, G., Manikandan, R., & Srinivasan, P. (2013). Biologically synthesized green silver nanoparticles from leaf extract of *Vitex negundo* L. induce growth-inhibitory effect on human colon cancer cell line HCT15. *Process Biochemistry*, 48, 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2012.12.013>
- Ribeiro, L. H. L. (2019). Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. *Ciencia & Saude Coletiva*, 24(5), 1733–1742. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.15842017>
- Santana, M. C., Leandro, D., Gomes, R., & Paula De Souza Marcone, G. (2015). Avaliação da atividade antimicrobiana de nanopartículas de prata. *Perspectivas Da Ciência e Tecnologia*, 7(1), 36–45.
- Sharma, V., Kaushik, S., Pandit, P., Dhull, D., Yadav, J. P., & Kaushik, S. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles from medicinal plants and evaluation of their antiviral potential against chikungunya virus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(2), 881–891. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9488-1>
- Song, J. Y., & Kim, B. S. (2009). Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant leaf extracts. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 32(1), 79–84. <https://doi.org/10.1007/s00449-008-0224-6>
- Souza, J. P. J. de. (2014). *Efeito anti-inflamatório do extrato hidroalcoólico de folhas de Chenopodium ambrosioides L. na bexiga de ratos submetidos à cistotomia*. Universidade Federal do Maranhão.
- Viana, A. V., Viana, D. dos S. F., de Figueirêdo, G. S., de Brito, J. E., Viana, V. G. F. V., & Junior, V. G. F. V. (2021). Potencial antimicrobiano das nanopartículas de prata estabilizadas em curcumina e extrato de folhas de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). *Research, Society and Development*, 10(9), 1–10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18364>
- WHO. (2015). *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* (World Health Organization, Ed.). www.paprika-annecy.com
- Wong, K. K. Y., & Liu, X. (2010). Silver nanoparticles - The real “silver bullet” in clinical medicine? *MedChemComm*, 1(2), 125–131. <https://doi.org/10.1039/c0md00069h>
- Ye, H., Liu, Y., Li, N., Yu, J., Cheng, H., Li, J., & Zhang, X. Z. (2015). Anti-*Helicobacter pylori* activities of *Chenopodium ambrosioides* L. in vitro and in vivo. *World Journal of Gastroenterology*, 21(14), 4178–4183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4178>
- Zago, P. M. W., dos Santos Castelo Branco, S. J., de Albuquerque Bogéa Fecury, L., Carvalho, L. T., Rocha, C. Q., Madeira, P. L. B., de Sousa, E. M., de Siqueira, F. S. F., Paschoal, M. A. B., Diniz, R. S., & Gonçalves, L. M. (2019). Anti-biofilm action of *Chenopodium ambrosioides* extract, cytotoxic potential and effects on acrylic denture surface. *Frontiers in Microbiology*, 10(JULY). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01724>
- Zhang, K., Lui, V. C. H., Chen, Y., Lok, C. N., & Wong, K. K. Y. (2020). Delayed application of silver nanoparticles reveals the role of early inflammation in burn wound healing. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63464-z>