

Nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcolóico de *mentha piperita* como coadjuvante no tratamento da depressão

Silver nanoparticles stabilized in hydroalcoholic extract of mentha piperita as an adjuvant in the treatment of depression

Nanopartículas de plata estabilizadas en extracto hidroalcohólico de *menta piperita* como coadyuvante en el tratamiento de la depresión

Recebido: 08/11/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 23/11/2022

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

Marcus Vinicius de Carvalho Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9625-769X>
Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil
E-mail: marcarvalhosouza@ufpi.edu.br

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

Introdução: As nanopartículas de prata apresentam cada vez mais relevância na prática médica. Ressalta-se que a síntese de nanopartículas de metal à base de plantas é uma abordagem emergente na síntese de nanopartículas. **Objetivo:** Desenvolver as nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcolóico de *Mentha Piperita* L. para tratamento coadjuvante 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 a temperatura ambiente, sobre agitação magnética. Outra solução utilizou 100 mL de nitrato de prata (1,0 mmol/L) até alcançar a temperatura de ebulição e 5 mL de citrato de sódio (1%) foi adicionado sobre agitação magnética. O extrato seco hidroalcolóico de hortelã foi obtido a partir de folhas secas e álcool 70%. **Resultados:** As análises isoladas das soluções apresentaram picos de absorbância de 266 a 420 nm. Na mistura das soluções, notou-se que na presença de borohidreto de sódio os picos máximos de absorbância foram maiores. **Conclusão:** Para as duas soluções (com citrato/borohidreto) identificou-se a formação de nanopartícula de prata indicando que o extrato de hortelã é capaz de estabilizar a AgNps.

Palavras-chave: Nanopartículas de prata; Extrato de plantas; Depressão; *Mentha Piperita* L.

Abstract

Introduction: Silver nanoparticles are increasingly relevant in medical practice. It is noteworthy that plant-based metal nanoparticle synthesis is an emerging approach in nanoparticle synthesis. **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

A depressão, é um transtorno com alto grau de sofrimento psíquico que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo considerada um transtorno mental frequente (Sadock; et al., 2017). Mundialmente, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, no mundo inteiro, sofram com esse transtorno, sendo a principal causa de incapacidade e contribui de forma importante para a carga global de doenças (Organização Mundial de Saúde - OMS, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) estima que 5% dos adultos em todo o mundo sofrem de depressão. No entanto, os especialistas alertam que a crise na saúde global permanece negligenciada. Cerca de 5,8% dos brasileiros têm depressão. Conceitua-se depressão como um estado de desânimo ou perda de interesse (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM – V, 2016).

Para o tratamento da depressão, o grupo farmacológico de eleição são os antidepressivos. Contudo, sua eficácia é limitada, e apenas 30 a 40% dos doentes deprimidos, que iniciam uma medicação ou psicoterapia, vão atingir a remissão. Aproximadamente, metade dos pacientes requer uma segunda tentativa de tratamento, pois o inicial foi mal tolerado ou ineficaz (Sadock; et al., 2017).

Outra opção promissora são as nanopartículas metálicas. Dentre elas, 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 a nanoeletrônica, diagnóstico, imagem molecular e biomedicina (Lee; Hyun, 2019). Os nanomateriais são uma área da nanotecnologia, sendo materiais com dimensões em escala nanométrica, variando de 1 a 100 nm. No meio científico, o prefixo “nano” significa uma medida de 10^{-9} unidades ($10^{-9} \text{ m} = 1 \text{ nm}$) (Bera; Belhaj, 2016).

É importante mencionar que a utilização de nanomateriais está em crescente expansão, principalmente a utilização de nanopartículas metálicas (M-NPs), na aplicação de processos catalíticos industriais ou em pesquisas laboratoriais (Zhang et al., 2020).

Em relação às suas propriedades farmacológicas, as M-NPs apresentam diversas utilidades já estudadas, pois segundo Hajtach et al. (2019) elas têm ação antiplaquetária. Já Sharma et al. (2019) demonstraram sua utilidade como antiviral e Zhang et al. (2020) demonstraram sua utilidade como cicatrizante e anti-inflamatória. Nesta perspectiva, a utilização de um estabilizado para as AgNPs é necessária para o alcance do propósito a que se dispõe o experimento, sendo a *Mentha Piperita L.* uma alternativa viável.

Levando em consideração os impactos advindos da depressão na população, em diferentes faixas etárias, assim como a eficácia reduzida dos antidepressivos ao seu tratamento, justifica-se o interesse em realizar uma pesquisa que busque estudar novas terapias antidepressivas, no intuito de complementar o arsenal terapêutico atual existente e conseguir melhores resultados no controle dos sintomas da depressão, levando em consideração sua alta morbidade e mortalidade.

Como mencionado na literatura, entre as inúmeras aplicações da *Mentha Piperita L*, destacam-se as relacionadas às suas atividades biológicas como a ação antisséptica, calmante suave, analgésica do sistema digestório, antitussígena, carminativa, expectorante e descongestionante das vias respiratórias, por meio dos óleos essenciais (Abbasi -Malekia et al., 2017; Fejér et al., 2018). Com isso foi testado sua atuação como estabilizadora em nanopartículas de prata para o tratamento coadjuvante da depressão.

Nesse seguimento, apesar dessas diferentes utilidades das nanopartículas de prata e de *Mentha Piperita L* não foi identificado na literatura nenhum estudo que relacione esses efeitos no tratamento coadjuvante da depressão, sendo essa pesquisa considerada inovadora para avaliar seu uso nesse transtorno psiquiátrico que é considerado como uma verdadeira epidemia com altas taxas de prevalência, incidência e mortalidade mundiais.

Portanto, o objetivo principal deste estudo foi desenvolver as nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcoólico de *Mentha Piperita L*, para tratamento coadjuvante da depressão e especificamente caracterizar as nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcoólico para tratamento da depressão; caracterizar o sistema nanoparticulado AgNPs/CMC, por meio das técnicas de espectrometria de absorção na região do UV-Vis, microscopia eletrônica de transmissão (MET) e espectrometria de fluorescência de raios-X por reflexão total (TXRF) e avaliar a genotoxicidade das nanopartículas de prata estabilizadas no extrato hidroalcoólico de *Mentha Piperita L* para tratamento da depressão.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa experimental e comparativa. O delineamento foi de casualidade. Os experimentos foram realizados no laboratório do Centro Universitário UniFacid em parceria com o Instituto Federal do Piauí (IFPI) e a Universidade Federal do Piauí (UFPI). A pesquisa foi realizada de abril a maio do ano de 2022. Ressalta-se que para a realização dos experimentos foram respeitadas as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), referente ao distanciamento social, devido à pandemia do COVID-19, respeitando os protocolos de segurança estabelecidos.

As folhas de hortelã foram compradas no mercado central da cidade de Teresina-PI. Em laboratório, as folhas foram colocadas para secar 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 das folhas de hortelã foi filtrado utilizando um funil de algodão por quatro vezes, e por fim foi centrado sob baixa pressão obtendo-se o extrato seco.

A síntese de nanopartículas de prata (AgNPs) na presença do Borohidreto de sódio foi preparada a partir da adição de 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. Após a formação das AgNPs, 25 mL da solução estabilizadora de hortelã foi adicionada, resultando na formação de nanopartículas de prata na solução de hortelã.

Já para a obtenção da síntese de nanopartículas de prata na presença de citrato de sódio utilizou-se cerca de 100 mL da solução de nitrato de prata (1,0 mol/L) que foi aquecida sobre agitação constante até sua temperatura de ebulição. Assim que a solução de nitrato de prata alcançou a temperatura de ebulição, adicionou-se 5 mL de citrato de sódio (1%) sob agitação magnética (Figura 1). As AgNPs de prata formadas foram resfriadas e em seguida foi acrescentado 100 mL da solução de hortelã.

Figura 1 - Solução de nanopartícula de prata após adição de nitrato de prata e citrato de sódio a 1%.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

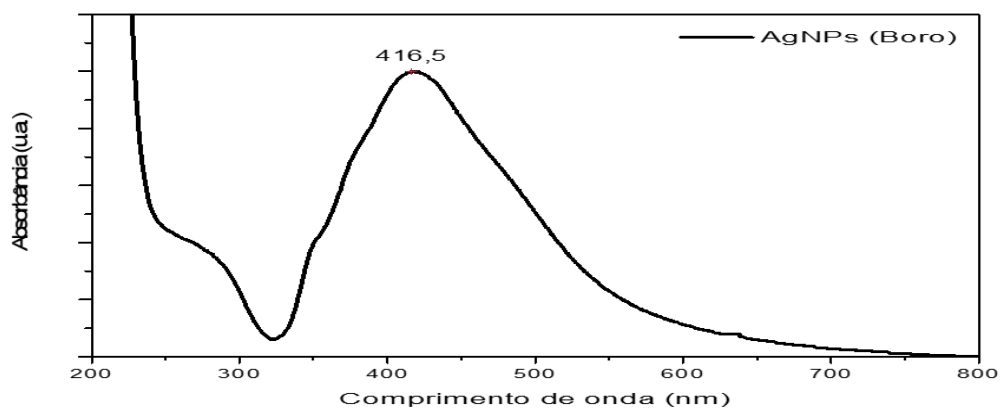
Depois da síntese, a solução nitrato de prata/citrato/folha de hortelã foi caracterizada por espectroscopia infravermelho e UV-Vis.

3. Resultados e Discussão

As partículas sintetizadas pelo método de redução com citrato de sódio apresentaram uma coloração marrom (Figura 1), que é característica de nanopartículas de prata com tamanho nanométrico (Lemes; et al., 2017).

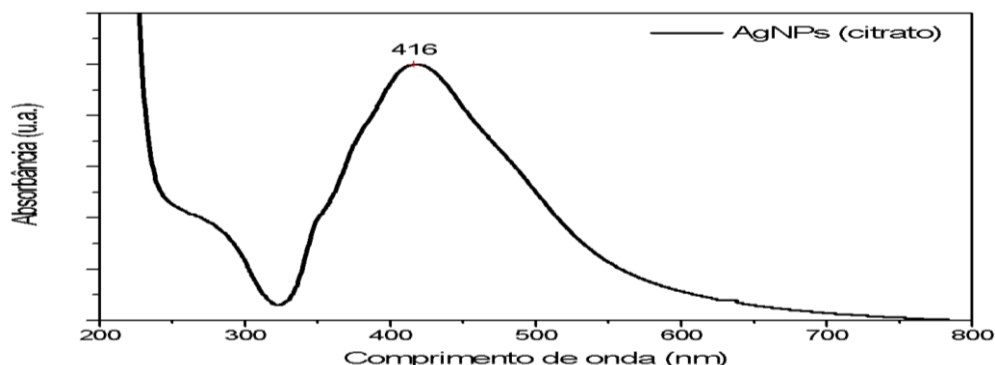
Todas as soluções sintetizadas foram qualificadas por espectroscopia infravermelho por UV-vis. O espectro máximo de absorção da solução das AgNPs sintetizadas na presença de 75mL de borohidreto de sódio atingiu 416,5 nm (Figura 2). Enquanto o comprimento de onda máximo da solução das nanopartículas sintetizadas na presença de 5 mL de citrato de sódio atingiu cerca de 416 nm (Figura 3).

Figura 2 - Espectro de absorção da solução coloidal de AgNPs sintetizada na presença de 75ml borohidreto de sódio (2,0 mmol/L) e 25 mL de nitrato de prata (1,0 mmol/L).



Fonte: Autores (2022).

Figura 3 - Espectro de absorção da solução coloidal de AgNPs sintetizada na presença de 5 mL de citrato de sódio (1%) e 100 mL de nitrato de prata (1,0 mol/L).



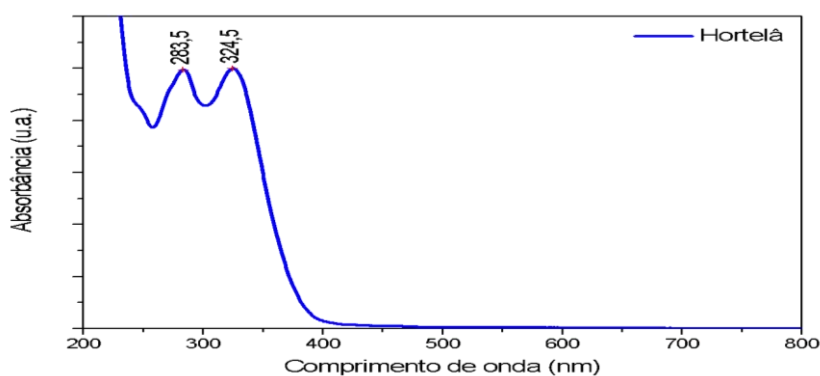
Fonte: Autores (2022).

O espectro de absorção da solução de síntese de nanopartículas de Ag por borohidreto de sódio que apresentou um comprimento de onda máximo de 416,5 nm, difere dos achados de Brito et al. (2021), que em uma de suas suspensões, denominada padrão de NPAg por borohidreto, apresentou uma banda com máximo de absorvância de 407 nm. Além disso, outra pesquisa encontrou picos máximos de absorvância de 390 nm na solução de nitrato de prata em contato com o borohidreto (Brito; et al., 2022).

No entanto, o espectro de absorção da síntese de AgNPs na presença de citrato de sódio, demonstrado na Figura 3 corrobora com o estudo de Lemes, Castilho e Raniero (2017), que ao avaliar a influência da concentração de citrato de sódio no tamanho das nanopartículas de prata, encontrou ao final da síntese de uma das suas amostras um espectro de absorção de 416 nm, e em outra amostra um espectro máximo de 420 nm, o que pode ser justificado pela adição de diferentes concentrações de citrato de sódio. Outro estudo também encontrou picos máximos de absorvância de 420nm para a solução de nitrato de prata em contato com citrato de sódio (Brito; et al., 2022).

Com relação ao extrato seco hidroalcolólico de hortelã preparado com álcool 70%, obteve-se dois espectros máximos de absorção, sendo 283,5 e 324,5 nm (Figura 4). Assemelhando-se ao estudo de Farias et al. (2017), que ao avaliar extratos da planta *Aniba canelilla* encontrou valores máximos de comprimento de onda de 240 a 285 nm, podendo chegar também no intervalo de 300 a 500 nm. Entretanto, outro estudo que analisou o extrato bruto de cavalinha para fins medicinais encontrou comprimentos de onda máximos do extrato de 663 e 645 nm (Pereira et al., 2019).

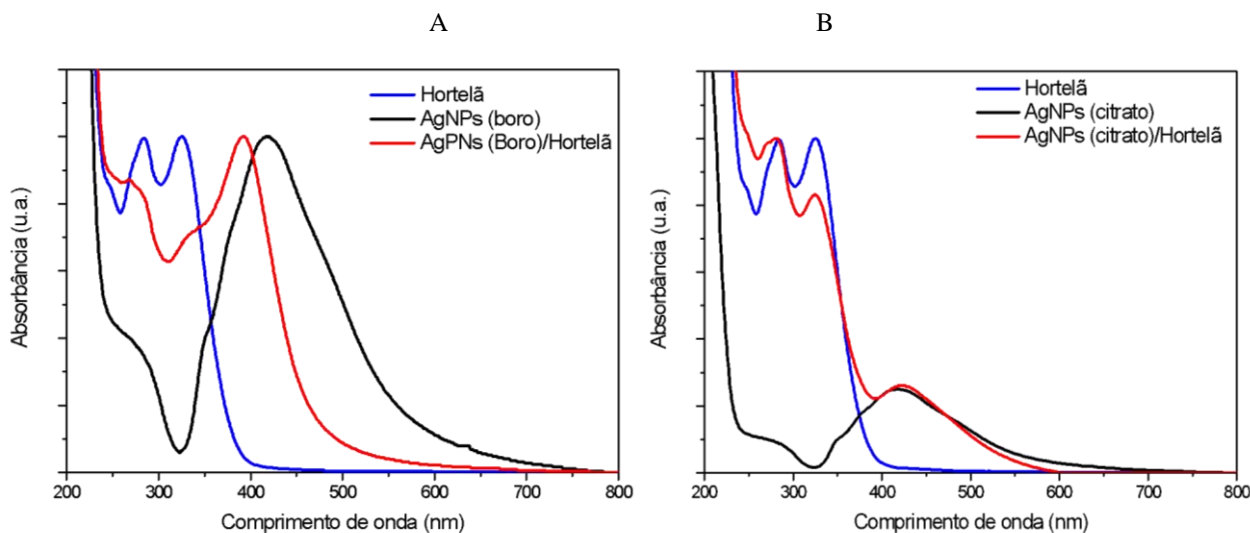
Figura 4 - Espectro de absorção do extrato seco hidroalcolólico de hortelã, preparado com álcool 70%.



Fonte: Autores (2022).

No presente estudo, a solução de nanopartículas de prata a partir de borohidreto de sódio estabilizadas com extrato seco hidroalcolico de hortelã apresentou espectro de absorção máxima de 266,5 e 391 nm. Enquanto a outra solução de AgNPs sintetizada a partir de citrato de sódio e posteriormente estabilizada com extrato seco hidroalcolico apresentou comprimentos de onda máximos de 279, 324,5 e 420 nm (Figura 5).

Figura 5 - A: Espectro de absorção da solução coloidal de AgNPs sintetizada a partir de borohidreto de sódio com adição do extrato seco de hortelã; **B:** Espectro de absorção da solução coloidal de AgNPs sintetizada a partir de citrato de sódio com adição do extrato seco de hortelã.

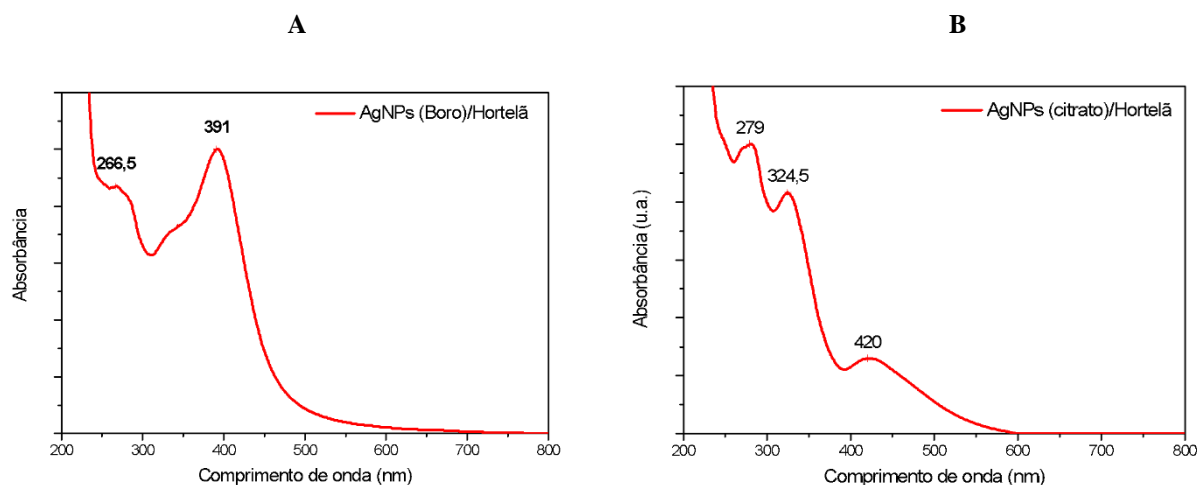


Fonte: Autores (2022).

No estudo de Brito, et al., (2022), que avaliaram soluções de nanopartículas de prata AgNp estabilizadas em extrato de jurema preta (*Mimosa tenuiflora*), a análise da solução de nitrato de prata/mimosa/citrato apresentou pico máximo de absorbância de 450nm e a solução de nitrato de prata/mimosa/borohidreto apresentou pico máximo de absorbância de 400nm, diferindo do presente estudo, porém com dois picos de valores próximos.

Na Figura 6, é possível observar os picos de absorbância das soluções realizadas, de forma isolada (AgNPs/borohidreto e AgNPs/citrato e Extrato hidroalcolico de hortelã) e com a adição do estabilizador extrato hidroalcolico de hortelã (AgNPs/borohidreto/hortelã e AgNPs/citrato/hortelã). Nota-se que na presença de borohidreto de sódio os picos máximos de absorbância foram maiores. No entanto, para as duas soluções identificou-se a formação de nanopartícula de prata indicando que o extrato de hortelã é capaz de estabilizar a AgNps (Figura 6). Corroborando com o estudo de Brito, Viana e Viana (2022), onde o extrato de mimosa também estabilizou as duas soluções (AgNPs/borohidreto e AgNPs/citrato). Portanto, o pico formado na análise por UV/vis indica que o extrato seco hidroalcolico de hortelã é eficiente na estabilização de AgNPs.

Figura 6 - A: Espectros de absorção das substâncias de extrato seco de hortelã, AgNPs com borohidreto e AgNPs com borohidreto e extrato seco de hortelã. **B:** Espectros de absorção das substâncias de extrato seco de hortelã, AgNPs com citrato e AgNPs com citrato e extrato seco de hortelã.



Fonte: Autores (2022).

4. Conclusão

Assim, o uso de medicamentos fitoterápicos se tornou comum, visto que, apresentam boa eficácia e menor risco de reações adversas em comparação com os medicamentos convencionais, além de facilitar a adesão ao tratamento. Além disso, as nanopartículas de prata apresentam cada vez mais relevância na prática médica conhecida como nanomedicina.

Nesse sentido, no presente estudo, a utilização do extrato de hortelã mostrou – se eficiente para a formação e estabilização das AgNps pelo o UV-vis. No entanto, sugere-se que outros trabalhos sejam realizados futuramente para verificar os efeitos e a eficácia de nanopartículas de prata estabilizadas em extrato hidroalcolico de *Mentha piperita* como coadjuvante no tratamento da 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.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-5*. 5th ed. Washington: APA; 2016. <<http://tede.unioeste.br/handle/tede/4567>>.
- 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, 2017. <<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>>
- Bera, A., & Belhaj, H. (2016) Application of nanotechnology by means of nanoparticles and nanodispersions in oil recovery – A comprehensive review. *Journal of Natural Gas Science and Engineering*. 34(12), 1284-309. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1875510016305704>>.

- Bonnia, N. N., *et al.* (2016) Green Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using 'Polygonum Hydropiper' and Study its Catalytic Degradation of Methylene Blue. *Procedia Chemistry*. 19(12), 594-602. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876619616001042>>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista DCB Plantas Medicinais atualizada em dezembro 2016.
- Brito, E. C. P., *et al.* (2021) Quantificação de nanopartículas de prata em um produto farmacêutico por espectrofotometria e potenciometria: uma proposta para aulas práticas de química analítica. *Quím. Nova*, 44(1). 105-111.
- Cavalcante, F. V. Fatores associados à depressão em adultos residentes na Região dos Pirineus, Entorno do Distrito Federal: um estudo caso-controle de base populacional. 2019. 82 f., il. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Saúde Coletiva) — Universidade de Brasília, Brasília, 2019.
- Cordioli, A. V., Gallois, C. B., & Isolani, L. (2018) *Psicofármacos: consulta rápida*. (7a ed.): Artmed.
- Darroudi, M., *et al.* (2011) Green synthesis and characterization of gelatin-based and sugar-reduced silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 6(12), 569-74. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674013/>>.
- Duncan, B. B., *et al.* (2018) *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. (6a ed.): Artmed.
- Farias, A. V., *et al.* (2017) Estudo fitoquímico e análise de fotoproteção dos extratos e óleos essenciais de *Aniba canelilla* (H.B.K) mez. *The Journal of Engineering and Exact Sciences-JCEC*, 3(4), 0614-0620.
- 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/portal/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>>.
- Gulich, I., Duro, S. M. S., & Cesar, J. A. (2016) Depressão entre idosos: um estudo de base populacional no Sul do Brasil. *Rev. bras. epidemiol. Rio de Janeiro*, 19(04), 1-11. <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/pSFfRQxB6FMP8RjCjXrT55G/?format=pdf&lang=pt>>.
- Lampert, C. D. T., & Ferreira, V. R. T. (2018) Fatores associados à sintomatologia depressiva em idosos. *Aval. psicol. Itatiba*, 17(2), 205-12. <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/avp/v17n2/07.pdf>>.
- Lee, S. H., & Hyun, B. (2019) Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci*. 20(4), 865-89. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412188/>>.
- Lima, G. M., Castilho, M. L., & Raniero, L. (2017) Influência da concentração de citrato de sódio na formação de nanopartículas de prata. In: XXI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VII Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba. 2017. Paraíba. Anais. Paraíba. 2017. <https://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2017/anais/arquivos/0910_0557_01.pdf>.
- Loosli, L., Pizeta, F. A., & Loureiro, S. R. (2016) Escolares que convivem com a depressão materna recorrente: diferenças entre os sexos. *Psic Teor Pesq. Rio de Janeiro*, 32(3), 1-10. <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/pSFfRQxB6FMP8RjCjXrT55G/?lang=pt>>.
- Lopes, C. S., *et al.* Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS. *Int J Equity Health*. 15(2), 154-61, mai. 2016. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112732/>>.
- Magalhães, L. S., & Andrade, S. M^a. O. (2019) Depressão e comportamento suicida: atenção primária em saúde. *Rev. Psicol. Saúde. Campo Grande*, 11(1), 23-33, <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/r/v11n1/v11n1a08.pdf>.
- 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>>.
- Mendes, G. A. B., *et al.* "Relação entre atividade física e depressão em idosos: uma revisão integrativa." *Rev. Bras. Ciên. Saúde. Rio de Janeiro*, 15(53), 110-1, set. 2017. <file:///C:/Users/CCE/Downloads/relacao_entre_atividade_fisica_e_depressao_em_idos.pdf>.
- 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>>.
- Motta, C. C. L., Moré, C. L. O., & Nunes, H. S. S. (2017) O atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. *Ciênc. saúde colet. São Paulo*, 22(3), 12-23, <https://www.scielo.br/j/csc/a/jNY3hpQHjXWCWV3Y8Hg4Vpq/?lang=pt&format=pdf>.
- Muthu, K., & Priya, S. (2017) Green synthesis, characterization and catalytic activity of silver nanoparticles using *Cassia auriculata* flower extract separated fraction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 520(12), 26-72, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386142517301208>.
- Pereira, T. M. S. (2019) Obtenção e caracterização de extrato bruto de cavalinha para fins medicinais. *Revista Tecnologia e Tendências. Novo Hamburgo*, 10(2), 75-92.
- Prado, M^a. A. M. B., Francisco, P. M^a. S., & Barros, M. B. A. (2017) Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 26(4), <<https://www.scielo.br/j/ress/a/rHPN7mhmdYVpGRwR3JTXT=pdf>>.
- Ramos, F. P., *et al.* (2019) Fatores associados à depressão em idoso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 19(1), 1-8. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/239/154>.

Rufico, S., *et al.* (2018) Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. *Revista Saúde em Foco*. 10(1), 837-45 <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/.pdf>.

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2017) *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. (11a ed.): Artmed.

Siqueira, J. B. V., *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/6613>>.

Sousa, K. A., *et al.* (2017) Prevalência de sintomas de depressão em idosos assistidos pela estratégia de saúde da família. *REME rev. min. enferm. Belo Horizonte*, 21(2), 82-93. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-907980>

Souza, I. T., *et al.* (2021) A evolução dos psicofármacos no tratamento da depressão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 33(2), 109-14, dez-fev. https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210108_095418.pdf.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and common mental disorders – Global health estimates. Geneva: WHO, 2022. https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/.

Zhang, K., *et al.* (2020) Delayed application of silver nanoparticles reveals the role of early inflammation in burn wound healing. *Scientific Report*, 10(6338), 1-13, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156632/>.