

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

OBTENÇÃO DE FILME ORODISPERSÍVEL À BASE DE EXTRATO
HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE AÇAÍ COMO ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

IGOR JOSÉ FROTA MARTINS

MANAUS-AM

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IGOR JOSÉ FROTA MARTINS

OBTENÇÃO DE FILME ORODISPERSÍVEL À BASE DE EXTRATO
HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE AÇAÍ COMO ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Keyla Emanuelle Ramos de Holanda

MANAUS-AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M386o	Martins, Igor José Frota Obtenção de filme orodispersível à base de extrato hidroalcóolico da semente de açaí como alternativa para o tratamento de transtorno de ansiedade / Igor José Frota Martins. - 2025. 106 f. : il., color. ; 31 cm. Orientador(a): Keyla Emanuelle Ramos de Holanda. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Manaus-Am, 2025. 1. Transtorno de ansiedade. 2. Semente de açaí. 3. Extrato hidroalcóolico. 4. Filmes orodispersíveis. 5. Compostos fenólicos. I. Holanda, Keyla Emanuelle Ramos de. II. Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título
-------	---



Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Coordenação Acadêmica - FCF

“Obtenção de filme orodispersível à base de extrato hidroalcóolico da semente de açaí como alternativa para o tratamento de transtornos de ansiedade”

DISCENTE: IGOR JOSÉ FROTA MARTINS

PARECER:

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas em sua forma final e definitiva pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Manaus, AM, 28/05/2025.

Prof. Dr. Emersom Silva Lima
Coordenador do PPGCF

A mesma foi apresentada perante a banca composta pelos seguintes professores:

Profa. Dra. Keyla Emanuelle Ramos de Holanda
Presidente e Orientadora

Profa. Dra. Patrícia Danielle Oliveira de Almeida
Membro Interno

Profa. Dra. Salvana Priscylla Manso Costa
Membro Externo



Documento assinado eletronicamente por **Keyla Emanuelle Ramos de Holanda, Professor do Magistério Superior**, em 02/06/2025, às 08:48, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Professor do Magistério Superior**, em 02/06/2025, às 16:44, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **SALVANA PRISCYLLA MANSO COSTA, Usuário Externo**, em 02/06/2025, às 16:52, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emerson Silva Lima, Coordenador**, em 03/06/2025, às 20:47, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufam.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2614218** e o código CRC **513418AD**.

Av. General Rodrigo Octávio, 6200 - Bairro Coroado 1 Campus Universitário Senador Arthur Virgílio Filho,
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Setor Sul - Telefone: (92) 3305-1181 / Ramal 2007
CEP 69080-900, Manaus/AM, coordacadfcf@ufam.edu.br

Referência: Processo nº 23105.022988/2025-51

SEI nº 2614218

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, por me sustentar nos momentos de incerteza e por iluminar meu caminho ao longo desta jornada.

Agradeço, com profundo carinho, à **minha família**, que sempre foi meu alicerce nos momentos de desafios e conquistas. O apoio incondicional, a compreensão diante das ausências e o incentivo constante foram essenciais para que eu pudesse trilhar este caminho com determinação e serenidade.

À minha namorada **Jessica Camila Santos de Sousa**, pelo amor, paciência e incentivo constantes. Sua presença foi essencial nos dias difíceis e sua alegria tornou mais leves os momentos de cansaço.

À minha sogra **Eliete Rossete**, pelo acolhimento, apoio e pelas palavras sempre gentis que me encorajaram a seguir em frente.

À minha orientadora **Keyla Emanuelle Ramos de Holanda**, pela orientação dedicada, pelas valiosas contribuições acadêmicas e pela confiança depositada em meu trabalho. Sua experiência e sensibilidade foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa, pelo companheirismo, pelas conversas que aliviaram a tensão do dia a dia e pela ajuda em cada etapa da pesquisa.

Aos meus amigos da turma de mestrado, meu sincero agradecimento pela parceria, pelas trocas de conhecimento e, principalmente, pela amizade construída ao longo desse percurso.

Agradeço também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo apoio financeiro, que tornou possível a realização deste mestrado.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória, meu sincero muito obrigado.

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não
sou o que deveria ser, mas Graças a Deus,
não sou o que era antes.

Martin Luther King

RESUMO

O transtorno de ansiedade é uma das condições psiquiátricas mais prevalentes no mundo, afetando milhões de pessoas e impondo um ônus significativo à saúde pública. Diante desse cenário, este estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar um filme orodispersível contendo extrato hidroalcoólico da semente de açaí, avaliando o processo de extração, as propriedades físico-químicas, o desempenho, a segurança e a estabilidade da formulação, além de valorizar um resíduo agroindustrial com potencial aplicação terapêutica. A semente de açaí, atualmente tratada como resíduo, tem se destacado por apresentar elevado teor de compostos fenólicos associados a atividades biológicas, incluindo possíveis interações com vias relacionadas a neurotransmissores como dopamina e serotonina. A semente foi caracterizada quanto à granulometria, teor de umidade e cinzas totais. O extrato foi obtido por maceração em solução hidroalcoólica por diferentes tempos (2, 5 e 10 dias) e caracterizado quanto ao rendimento, pH, densidade, viscosidade, atividade antioxidante (DPPH), resíduo seco e teores de polifenóis e flavonoides. Os filmes foram preparados pelo método de casting, utilizando matriz polimérica, plastificantes e adjuvantes, e avaliados quanto à espessura, tempo de desintegração, capacidade de absorção de água, dose de polifenóis, teor de umidade, propriedades mecânicas e perfil de dissolução. A citotoxicidade foi analisada pelo ensaio Alamar Blue, e a estabilidade acelerada foi acompanhada por 90 dias. A caracterização físico-química da semente revelou teor de umidade de 7,85% e cinzas totais de 1,42%. O processo de extração apresentou melhor desempenho em 10 dias, permitindo obter extrato com 53,68 mg EAG/L de polifenóis e 36,22 µg QE/mL de flavonoides. A formulação do filme orodispersível apresentou características adequadas, com espessura de $90 \pm 0,03$ µm, tempo de desintegração de 4,51 minutos em água e perfil de liberação de 85% em 60 minutos, compatíveis com a literatura. A avaliação de segurança indicou viabilidade celular >76% após 3 horas, e os estudos de estabilidade acelerada confirmaram manutenção das propriedades físico-químicas por 90 dias em condições controladas (40°C/75% UR). Os resultados indicam que o filme orodispersível desenvolvido constitui uma alternativa promissora, aliando desempenho, segurança e aproveitamento sustentável da matéria-prima vegetal.

Palavras-chave: Transtorno de ansiedade, semente de açaí, extrato hidroalcoólico, filmes orodispersíveis, compostos fenólicos.

ABSTRACT

Anxiety disorder is one of the most prevalent psychiatric conditions in the world, affecting millions of people and imposing a significant burden on public health. In this context, this study aimed to develop and characterize an orodispersible film containing a hydroalcoholic extract of açai seed, evaluating the extraction process, physicochemical properties, performance, in vitro safety, and stability, as well as valorizing an agro-industrial residue with potential therapeutic application. Açai seed, currently treated as waste, has stood out for its high content of phenolic compounds associated with biological activities, including possible interactions with pathways related to neurotransmitters such as dopamine and serotonin. The seed was characterized in terms of particle size, moisture content, and total ash. The extract was obtained by maceration in hydroalcoholic solution for different times (2, 5, and 10 days) and characterized in terms of yield, pH, density, viscosity, antioxidant activity (DPPH), dry residue, and polyphenol and flavonoid content. The films were prepared using the casting method, employing a polymeric matrix, plasticizers, and adjuvants, and evaluated for thickness, disintegration time, water absorption capacity, polyphenol dose, moisture content, mechanical properties, and dissolution profile. Cytotoxicity was analyzed using the Alamar Blue assay, and accelerated stability was monitored for 90 days. The physicochemical characterization of the seed revealed a moisture content of 7.85% and total ash of 1.42%. The extraction process showed the best performance at 10 days, allowing the extraction to contain 53.68 mg GAE/L of polyphenols and 36.22 µg QE/mL of flavonoids. The orodispersible film formulation presented adequate characteristics, with a thickness of 90 ± 0.03 µm, a disintegration time of 4.51 minutes in water, and a release profile of 85% in 60 minutes, consistent with the literature. The safety assessment indicated cell viability >76% after 3 hours, and accelerated stability studies confirmed the maintenance of physicochemical properties for 90 days under controlled conditions (40°C/75% RH). The results indicate that the developed orodispersible film constitutes a promising alternative, combining performance, safety, and sustainable use of plant-based raw materials.

Keywords: Anxiety disorder, açai seed, hydroalcoholic extract, orodispersible films, phenolic compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- <i>Euterpe oleracea</i> Mart.	30
Figura 2- <i>Euterpe precatória</i> Mart.	30
Figura 3- Sementes de açaí.....	33
Figura 4- Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose.....	37
Figura 5- Estrutura química da hidroxipropilcelulose.....	38
Figura 6- Estrutura química do álcool polivinílico.....	39
Figura 7- Estrutura química do pullulan.....	39
Figura 8- Estrutura química da amilose e da amilopectina.....	41
Figura 9- Etapas para a obtenção da dose inicial máxima recomendada para humanos.	46
Figura 10- Filme orodispersível placebo.....	69
Figura 11- Formulação F10.....	73
Figura 12- (força x deformação) do filme orodispersível placebo (esquerda) e com extrato (direita).....	79
Figura 13- Filmes orodispersíveis em relação ao tempo em câmara climática (40°C ± 2°C/75% UR)	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Porcentagem das partículas retidas.....	59
Tabela 2- Teor de umidade.....	60
Tabela 3- Determinação de cinzas totais.....	61
Tabela 4- Parâmetros físico-químicos extrato hidroalcólico nos tempos de 2,5 e 10 dias.....	62
Tabela 5- Teor de polifenóis totais.....	63
Tabela 6- CL ₅₀ DPPH.....	64
Tabela 7- Planejamento quali-quantitativo.....	67
Tabela 8- Formulações filme orodispersível.....	68
Tabela 9- Parâmetros de propriedades mecânicas dos filmes orodispersíveis.....	70
Tabela 10- Tempo de desintegração.....	71
Tabela 11- Capacidade de absorção.....	72
Tabela 12- Viabilidade celular em células MRC-5.....	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
APA	Associação Americana de Psiquiatria
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
GABA	Ácido gama-aminobutírico
EHSA	Extrato Hidroalcolico da Semente de Açaí
NO	Óxido Nítrico
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HEC	Hidroxietilcelulose
HPC	Hidropropilcelulose
CMC	Carboximetilcelulose
CAPS	Centros de Atenção Psicossocial
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ASC	Area de Superfície Corporal
HED	Dose Equivalente Humana
NOAEL	Dose Sem Efeito Adverso Observável
MRSD	Dose Inicial Máxima Recomendada

Sumário

1.INTRODUÇÃO	18
2. REFERENCIAL TEORICO.....	18
2.1 Transtorno de ansiedade	20
2.1.1 Definição.....	20
2.1.2 Epidemiologia.....	22
2.1.3 Etiologia.....	23
2.1.4 Fisiopatologia	24
2.1.5 Farmacoterapia	24
2.1.5.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)	25
2.1.5.2 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)	26
2.1.6 Psicoterapia	26
2.1.7 Fitoterapia	27
2.2 AÇAÍ (EUTERPE SP.)	29
2.2.1 Sobre o açaí	29
2.2.2 <i>Euterpe oleracea Mart.</i>	31
2.2.3 <i>Euterpe precatória Mart.</i>	32
2.2.4 Semente do açaí.....	32
2.3 Filmes orodispersíveis: características gerais.....	34
2.3.1 Matrizes poliméricas para o desenvolvimento de filmes orodispersíveis	35
2.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	36
2.3.1.2 Hidroxipropilcelulose (HPC)	37
2.3.1.3 Álcool polivinílico (PVA)	38
2.3.1.4 Pullulan (PUL)	39
2.3.1.5 Amido	40
2.3.2 Outros excipientes.....	41

2.3.3 Processos de fabricação dos filmes orodispersíveis	42
2.3.2.1 Método de casting	42
2.3.2.2 Extrusão de fusão a quente.....	43
2.3.2.3 Impressão a jato de tinta.....	43
2.4 Conversão de doses	44
3.OBJETIVOS.....	47
Objetivo Geral	47
3.1 Objetivos Específicos	47
4.METODOLOGIA	48
4.1 Matéria prima vegetal	48
4.1.1 Obtenção	48
4.1.2 Limpeza	48
4.1.3 Secagem.....	48
4.1.4 Moagem.....	49
4.1.5 Caracterização da matéria prima vegetal.....	49
4.1.5.1 Determinação da distribuição granulométrica	49
4.1.5.2 Determinação do teor de umidade por infravermelho	50
4.1.5.3 Determinação de cinzas totais.....	50
4.2 Otimização do extrato hidroalcólico da semente de açaí.....	50
4.2.1 Caracterização do extrato hidroalcólico	51
4.2.1.1 Determinação do resíduo seco	51
4.2.1.2 Determinação de polifenóis totais.....	51
4.2.1.3 Determinação de flavonoides totais.....	51
4.2.1.3 Determinação do pH	52
4.2.1.4 Determinação da densidade relativa	52
4.2.1.4 Determinação da viscosidade.....	52
4.2.1.5 Avaliação do potencial oxidante por DPPH	52

4.3 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue® do extrato hidroalcoólico da semente de açaí.....	53
4.5 Cálculo de transposição de doses	53
4.6 Produção dos filmes orodispersíveis	54
4.7 Caracterização dos filmes orodispersíveis	55
4.7.1 Doseamento dos princípios ativos.....	55
4.7.2 Determinação da espessura dos filmes	55
4.7.3 Ensaios de tração: ruptura e alongamento	56
4.7.5 Determinação do teor de umidade por infravermelho	56
4.7.6 Tempo de desintegração	56
4.7.7 Capacidade de absorção de água	56
4.8 Teste de dissolução.....	57
4.9 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue® do filme orodispersível.....	57
4.10 Estudo de estabilidade acelerada	57
5. RESULTADO E DISCUSSÃO	59
5.1 Caracterização da matéria prima vegetal.....	59
5.1.1 Determinação granulométrica.....	59
5.1.2 Determinação do teor de umidade por infravermelho	60
5.1.3 Determinação de cinzas totais	60
5.2 Extrato hidroalcoólico da semente de açaí.....	61
5.2.1 Determinação de resíduo seco	62
5.2.2 Determinação de polifenóis totais.....	63
5.2.3 Determinação de flavonoides totais.....	64
5.2.4 Determinação de ph	64
5.2.5 Determinação de densidade relativa	65
5.2.6 Determinação de viscosidade.....	65
5.2.7 Avaliação do potencial oxidante por DPPH.....	65

5.4 Cálculo de transposição de doses	66
5.5 Produção dos filmes orodispersíveis	66
5.6 Caracterização dos filmes orodispersíveis	69
5.6.1 Doseamento dos princípios ativos.....	69
5.6.2 Determinação de espessura dos filmes	69
5.6.3 Ensaios de tração: ruptura e alongamento	69
5.6.4 Determinação do teor de umidade por infravermelho	71
5.6.5 Tempo de desintegração	71
5.6.6 Capacidade de absorção de água	72
5.6.7 Teste de dissolução.....	73
5.7 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue do extrato hidroalcolico da semente de açaí e do filme orodispersível	74
5.8 Estudo de estabilidade acelerada	76
6. CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS	79

1.INTRODUÇÃO

O Transtorno de Ansiedade caracteriza-se pela presença de uma preocupação persistente e desmoderada. Essas preocupações estão frequentemente acompanhadas por sintomas físicos associados à hiperatividade do sistema autônomo. Entre os sintomas observados, destacam-se taquicardia, fadiga, sudorese, dificuldade de relaxar, insônia e dores musculares. As preocupações manifestam-se de maneira generalizada e excessiva, não se restringindo a uma única categoria e, na maioria dos casos, englobam temas que não afligem a maior parte da população (Szuhaný; Simon, 2022).

Apesar da ampla disponibilidade de tratamentos farmacológicos para ansiedade, ainda existem desafios relevantes na prática clínica, o que evidencia a necessidade de novas alternativas terapêuticas (Antos *et al.*, 2024). Muitos ansiolíticos utilizados rotineiramente podem estar associados a efeitos adversos significativos, como sedação, prejuízos cognitivos, sonolência diurna, alterações psicomotoras e impactos na qualidade de vida, além de apresentarem risco de tolerância e dependência em determinadas classes farmacológicas (Kumar *et al.*, 2025). Esses fatores podem comprometer a adesão ao tratamento, favorecer interrupções precoces e, conseqüentemente, limitar o controle adequado dos sintomas em parte dos pacientes. Nesse sentido, torna-se justificável investigar novas estratégias terapêuticas que possam reduzir efeitos colaterais, melhorar a adesão e oferecer mecanismos complementares aos fármacos convencionais.

Nesse contexto, a utilização de compostos naturais tem se destacado em virtude de seu potencial terapêutico, apresentando menor ocorrência de efeitos colaterais quando comparado aos ansiolíticos convencionais (Hosein Farzaei *et al.*, 2016). Entre esses compostos, a semente do açaí apresenta relevância científica por ser rica em polifenóis, substâncias que vêm sendo estudadas devido às suas propriedades antioxidantes, vasodilatadoras e possíveis efeitos sobre a atividade neuronal (Laurindo *et al.*, 2023). A hipótese de que esses compostos possam atuar em vias relacionadas ao estresse oxidativo e à modulação neuroquímica reforça a pertinência de investigar seu potencial como alternativa no manejo da ansiedade.

O Brasil destaca-se no mercado global de açaí, ocupando a liderança como principal produtor, maior exportador e maior consumidor mundial da fruta. Em 2022, o país obteve produção aproximada de 1,7 milhões de toneladas do fruto, sendo que cerca de 85% corresponde à semente, o que representa um problema ambiental e econômico relevante. Após o processamento e retirada da polpa, as sementes são frequentemente descartadas, gerando grande volume de resíduo: somente em 2018, esse descarte totalizou 176 mil toneladas (Reis *et al.*, 2019; IBGE, 2022; Nobre *et al.*, 2023). Dessa forma, além do potencial terapêutico, o aproveitamento da semente do açaí pode ser considerado uma estratégia de valorização de subprodutos e de incentivo a práticas mais sustentáveis.

Além do princípio ativo, a forma farmacêutica também é um ponto crítico na efetividade do tratamento, especialmente em transtornos crônicos como a ansiedade, nos

quais a continuidade terapêutica é essencial. Os filmes orodispersíveis representam uma alternativa inovadora e eficaz para administração oral, dissolvendo-se rapidamente na saliva e permitindo absorção sem necessidade de água. Em sua composição, geralmente incluem um agente filmógeno, plastificantes, adjuvantes e água, sendo indicados para doses relativamente pequenas e com tempo de liberação entre 30 e 60 segundos. Entre as principais vantagens, destacam-se a facilidade de transporte, a praticidade de uso e, principalmente, o potencial de melhorar a adesão terapêutica, especialmente em pacientes com dificuldade de deglutição ou que apresentam resistência ao uso contínuo de comprimidos e cápsulas (Arora *et al.*, 2017; Kulkarni *et al.*, 2022). Assim, o desenvolvimento de tecnologias farmacêuticas mais agradáveis ao paciente pode contribuir diretamente para maior regularidade no uso e melhor resposta clínica.

Desta forma, esta pesquisa visa utilizar as vantagens tecnológicas dos filmes orodispersíveis para produzir uma formulação contendo extrato da semente do açaí, que já apresenta resultados promissores na atividade de catecolaminas cerebrais, como uma possível alternativa terapêutica para o transtorno de ansiedade. Além de contribuir para o avanço de terapêuticas com melhor perfil de segurança e adesão, o estudo também propõe uma abordagem sustentável ao promover o aproveitamento mais eficiente de um resíduo gerado em grande escala pelo comércio do açaí.

2. REFERENCIAL TEORICO

2.1 Transtorno de ansiedade

2.1.1 Definição

A ansiedade, bem como o medo, corresponde a uma emoção natural e de papel crucial na sobrevivência, pela razão de envolver diversas respostas cognitivas, fisiológicas, comportamentais. No entanto, quando exacerbada, pode ocasionar dor e sofrimento, o que determina dessa forma os transtornos de ansiedade. A ansiedade é conduzida para o futuro, estimulada com a presença de circunstâncias imprevisíveis, gerando uma série de sintomas físicos e preparando o organismo para uma ameaça iminente. Já o medo demonstra uma reação emocional de ação imediata para um perigo presente e está permanentemente relacionada aos picos de excitabilidade exigidos para uma ação, em grande parte, luta ou fuga (Celano *et al.*, 2016; Rector *et al.*, 2016).

Conforme as diretrizes publicadas no DSM-5-TR, principal referência para classificação de transtornos mentais, é apresentado sete tipos de transtornos de ansiedade como os mais relevantes. Dentre eles estão: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade de separação, fobia específica, mutismo seletivo e transtorno de ansiedade social. Aspectos como ansiedade e medo descomunal à realidade da circunstância é manifestado por todos, bem como alterações comportamentais correlacionadas. Os fatores que distinguem os transtornos estão ligados aos objetos e/ou situações na qual se origina a ansiedade/medo (APA, 2022).

A vida cotidiana dos indivíduos na qual possuem o transtorno de ansiedade, na maioria dos casos, é prejudicada de forma significativa, motivada pela existência de crises ou sintomas, assim como o medo delas. Isso influencia no nível de dependência do paciente, onde na maioria das vezes, necessitam do amparo de terceiros para executar suas atividades diárias. Certas circunstâncias são as mais temidas no diagnóstico de ansiedade, como abuso físico ou sexual, fim de relacionamento, rompimentos sociais e abandono (Wright; Lebell; Carleton, 2016).

No que se refere ao transtorno de ansiedade, o mesmo se caracteriza por um sentimento que na maioria das vezes é considerado algo vago, mas muito desagradável, relacionado com apreensão, medo ou mesmo desconfiança proveniente de um desconforto

relacionado a antecipação de um perigo desconhecido ou preocupação exacerbada, onde acarreta uma insegurança permanente e aflição constante (Kaczurkin; Foa, 2015).

O transtorno de ansiedade se destaca entre as condições psicológicas mais prevalentes e incapacitantes, além de um problema recorrente e crescente no mundo (Stein *et al.*, 2017). Gradativamente, a sociedade vem sofrendo com um alto nível de estresse, e por consequência vem ocorrendo um aumento na procura de substâncias que propiciam um elevado prazer e bem-estar (Sareen *et al.*, 2006).

De acordo com Van Der Aa *et al.* (2015) as mudanças constantes que vem ocorrendo no mundo e com toda a pressão ocasionada consequente dessas mudanças, há uma influência direta no modo de vida das pessoas, estimulando diversas emoções negativas, principalmente a ansiedade. Contudo, é necessário considerar que a ansiedade está presente na herança biológica dos indivíduos, por se tratar de uma reação normal e comum a vida, e possuindo importância na adaptação e sobrevivência do ser humano. Todavia, essa reação normal conforme a situação pode progredir para um transtorno mental que está afetando de forma contínua os indivíduos, ocasionando danos psicológicos e funcionais para sua vida pessoal, profissional e social (Smoler, 2016).

No transcorrer de sua vida, o indivíduo experimenta níveis diferentes de ansiedade, de medo, de raiva ou de preocupação, a depender do cenário vivenciado em determinada fase da vida, como exemplo, antes de uma entrevista de emprego, de um encontro ou de uma prova importante. Nessa situação, refere-se a uma característica cotidiana na vida das pessoas, em que perante uma dificuldade ou uma situação importante, é comum os indivíduos demonstrarem diferentes níveis de ansiedade (Otowa *et al.*, 2016).

Somado a isso, a ansiedade desencadeia uma série de respostas psicofisiológicas, impulsionando atitudes de ataque e defesa para acontecimentos que desafiem ou ameacem os indivíduos. A mesma é um indício de alerta para perigos iminentes e torna o indivíduo mais capacitado ao enfrentar ameaças (Duits *et al.*, 2015).

A ansiedade pode diminuir sua função adaptativa, protetora e motivadora, e transforma-se em uma disfunção. Apesar deste sentimento estimular o indivíduo a tomar medidas necessárias em frente a uma ameaça, quando em excesso, contrariamente, inibe as reações positivas. A ansiedade patológica se origina a partir de uma angústia, além de uma inquietação desproporcional à circunstância ou ameaça, com uma intensidade e tempo consideráveis, acarretando dor e sofrimento (De Lijster *et al.*, 2018; Essau *et al.*, 2018).

Nesse aspecto, a ansiedade é considerada patológica no momento em que se torna exacerbada, incompatível com o estímulo recebido, estimulando emoções negativas e agravando a qualidade de vida dos indivíduos (Cui *et al.*, 2016).

Os transtornos de ansiedade representam um campo significativo de pesquisa nas áreas de neurociências, psicopatologia e psicoterapias, considerando que esses transtornos afetam grande parte da população, resultando em inaptidão temporária e até permanente nos indivíduos (Ledoux; Pine, 2016).

Na ansiedade, o gatilho a qual se dispara a reação ansiosa é interno, de forma menos específica e de caráter antecipatório. A partir do momento em que essa emoção se manifesta de forma exacerbada ou disfuncional, já afetando níveis cognitivos, comportamentais, afetivos e fisiológicos, a mesma pode ser classificada como patológica (Wiemer; Pauli, 2016).

2.1.2 Epidemiologia

De acordo com Organização Mundial da Saúde Mental (OMS), os transtornos de ansiedade representam os transtornos mentais mais prevalentes no mundo, afetando aproximadamente 301 milhões de indivíduos no ano de 2019 (OMS, 2023). Esta elevada prevalência pode ser útil por indicar, como os transtornos de ansiedade acarretam altos custos quando comparado a outros transtornos mentais, pela razão da perda de produtividade e ganhos (Kasper, 2006).

Conforme os índices de pacientes acometidos com o transtorno de ansiedade, no que se refere ao sexo, constatou-se que as mulheres apresentam maior vulnerabilidade ao desenvolvimento desse transtorno ao longo da vida. A prevalência do transtorno em mulheres é maior que em homens, sendo 5,3% e 2,8% respectivamente (Weissman, 2019).

A prevalência de um transtorno de ansiedade mais grave ao decorrer da vida em crianças e adolescentes em torno dos 13 aos 18 anos de idade é de aproximadamente 6%. Além disso, a prevalência geral entre indivíduos menores de 18 anos varia entre 10,7% e 12,8% (Salari *et al.*, 2024).

Não está claro o motivo pela qual as mulheres apresentam uma predisposição mais elevada em grande parte dos transtornos de ansiedade comparada aos homens. Algumas teorias sugerem que os esteroides gonadais desempenham um papel nesse fenômeno. Além disso, outras investigações acerca das respostas das mulheres ao estresse, indicam que as mesmas enfrentam uma gama mais ampla de eventos considerados estressantes, ao

passo que os homens tendem a reagir a uma variedade mais restrita de agentes estressores (Hantsoo; Epperson, 2017).

Em relação aos outros transtornos mentais, os transtornos de ansiedade tendem a afetar os indivíduos em idade mais precoce, resultando em uma diminuição dos anos de produtividade (Javaid *et al.*, 2023).

2.1.3 Etiologia

O transtorno de ansiedade pode acarretar diversas complicações que impactam significativamente a vida do indivíduo que sofre essa psicopatologia, e sendo muitas das vezes manifestados pela depressão, abuso de substâncias, problemas intestinais, dores de cabeça, bruxismo, entre outros, na qual podem resultar em casos mais graves, a título de exemplo o suicídio, que vem afetando a cada ano um número mais expressivo de pessoas (Meier; Deckert, 2019). Os sintomas apresentam-se como principais, independentes de outras condições psiquiátricas, como depressão, transtorno do desenvolvimento, psicoses, transtorno hiperkinético, e assim por diante. No entanto, os sintomas de transtornos ansiosos também podem se manifestar em várias situações dentro da psiquiatria (Spence; Rapee, 2016)

De acordo com Gottschalk e Domschke (2017) os traumas contribuem para os gatilhos de indivíduos com ansiedade crônica, frequentemente associados a abusos vivenciados na infância e a eventos traumáticos. Além disso, fatores genéticos e o uso de substâncias podem contribuir para o desenvolvimento e/ou intensificação dessa condição ansiosa, elevando os riscos e complicações dessa patologia.

A etiologia dos transtornos de ansiedade resulta de uma combinação entre fatores psicossociais e ambientais, além de estar frequentemente ligada a uma vulnerabilidade genética, na qual se manifesta por meio de disfunções neuropsicológicas e neurobiológicas. Entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento desses transtornos, destacam-se o estresse, traumas, abuso infantil, adversidades na infância, entre outros (Adwas; Jbireal; Azab, 2019).

O transtorno de ansiedade pode envolver diversos fatores como o estresse, diabetes, depressão, genética, abuso de substâncias e abuso infantil. Devido a diversidade dos transtornos de ansiedade, a importância de cada um desses fatores pode variar significativamente a depender do transtorno (Maron; Nutt, 2017).

Conforme Shimada-Sugimoto; Otowa e Hettema (2015) é estimado que os genes contribuam de 30% a 50% na origem de um transtorno de ansiedade. Em contrapartida, os fatores ambientais demonstram uma expressão mais intensa no desenvolvimento do transtorno de ansiedade, o que corresponde aproximadamente a 50% a 70% (Patriquin; Mathew, 2017).

2.1.4 Fisiopatologia

A ansiedade é biologicamente caracterizada pela ativação intensa de uma das regiões mais primitivas do cérebro, a amígdala, que desempenha um papel fundamental na reação de luta ou fuga. Essa ativação é determinante para a origem do sentimento de medo, no qual é essencial para a sobrevivência da espécie. Desta maneira, as alterações cognitivas, comportamentais e físicas que o indivíduo vivência, o estimulam a desencadear respostas de luta ou fuga em relação ao estímulo que é percebido como ameaçador (Charney; Deutch, 1996; Maeng; Milad, 2016).

De acordo com Ressler e Nemeroff (2000) os neurotransmissores, principalmente os serotoninérgicos e noradrenérgicos, demonstram desempenhar um papel de suma importância na resposta do organismo ao estresse, sendo frequentemente afetados na manifestação da ansiedade. O transtorno de ansiedade apresenta uma estreita associação na depressão do sistema serotoninérgico e a uma exacerbada ação do sistema noradrenérgico (Liu; Zhao; Guo, 2018).

A serotonina tem sido reconhecida ao longo dos anos como um neurotransmissor que exerce um papel fundamental na regulação dos estados emocionais. Dentre os 14 subtipos de receptores de serotonina identificados na literatura relacionada aos mamíferos, ao menos quatro têm sido associados à manifestação de ansiedade em diversos estudos. Entre os subtipos de receptores na qual acarretam a ansiedade, o que gera destaque é o subtipo 5HT1A, o qual é um autoreceptor situado na região pré-sináptica dos neurônios de serotonina, quando este é estimulado, ocorre a inibição da síntese e da excreção de serotonina (Baldwin; Rudge, 1995; Akimova; Lanzenberger; Kasper, 2009; Kahn *et al.*, 2023).

2.1.5 Farmacoterapia

Segundo o Ministério da Saúde, o protocolo de terapia medicamentosa para o transtorno de ansiedade deve ser integrado ao Projeto Terapêutico Singular (PTS). O PTS é um conjunto de planos terapêuticos que visa um tratamento individualizado e integrativo aplicado a situações mais difíceis, através de uma articulação entre os profissionais de saúde e os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS). O tratamento de primeira linha na qual é preconizado pelo protocolo do Ministério da Saúde são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) (BRASIL, 2025).

Com os avanços da indústria farmacêutica e da medicina, a maior parte das pessoas afetadas por algum transtorno de ansiedade pode ser submetida aos tratamentos disponíveis por meio de um profissional capacitado, sendo considerada a terapêutica mais eficaz o tratamento farmacológico em combinação com a psicoterapia (Garakani *et al.*, 2020).

O tratamento farmacológico é realizado por profissionais capacitados, que conforme as particularidades de cada paciente, definem a terapia mais apropriada. Entre os medicamentos mais prescritos no Transtorno de Ansiedade se destacam: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) (Jakubovski *et al.*, 2019).

Conforme o National Institute for Health and Care Excellence (2019), os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) são reconhecidos como medicamentos de primeira linha para o Transtorno de Ansiedade.

As estimativas mais elevadas referentes à resposta aos (ISRS) e aos (IRSN) na terapêutica do transtorno de ansiedade costumam situar-se entre 60% e 75%, e como efeito, um em cada quatro pacientes não alcança a resposta esperada. Em um estudo mais abrangente em relação ao tratamento farmacológico para os variados transtornos de ansiedade, foi estimado que a probabilidade de eficácia ao tratamento de primeira linha é em torno de 67,7%, e uma efetividade menor para a terapêutica de segunda linha (terapias) que é de 54,5% (Slee *et al.*, 2019; Leichsenring *et al.*, 2022).

2.1.5.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)

Os ISRSs atuam ao inibir o transportador responsável pela recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina) e, em certos casos, apresentam uma inibição moderada

nos mecanismos de recaptação de dopamina e noradrenalina. A inibição da recaptação de serotonina resulta em uma maior concentração de serotonina sináptica, e como resultado, promove um aumento na difusão extra-sináptica. Os ISRSs (figura 2) apresentam diferenças significativas em relação à seletividade e potência para o transportador de serotonina (5-HT) quando comparados aos transportadores de norepinefrina e dopamina, como também na sua forma de interação com os diversos receptores sinápticos e pós-sinápticos. Somado a isso, todos os ISRSs diferem em seus processos metabólicos, tempo de ação e perfis de efeitos colaterais. Como exemplo de ISRSs temos: fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram (Lochmann; Richardson, 2019; Edinoff *et al.*, 2021).

2.1.5.2 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)

Os IRSNs (figura 3) atuam ligando-se aos transportadores de serotonina (5-HT) e noradrenalina, com a finalidade de inibir seletivamente a recaptação desses neurotransmissores nas fendas sinápticas, por esta razão, esses compostos apresentam um mecanismo de ação duplo, na qual favorece o aumento da disponibilidade de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central. O fundamento para a utilização dos IRSNs reside na capacidade de corrigir alterações no sistema serotoninérgico e noradrenérgico, pois influenciam de forma direta na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade (Ahmadimanesh *et al.*, 2020). Ademais, os IRSNs apresentam a vantagem de atuar simultaneamente em diversas áreas funcionais, como a serotonina no contexto da ansiedade e a noradrenalina em relação a déficits motivacionais. A classe de IRSNs atualmente inclui os seguintes agentes: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina e milnaciprano. São considerados tratamentos de primeira linha no Transtorno de Ansiedade, porém como segunda escolha, pela razão de os ISRS's demonstrarem maior efetividade terapêutica (Shelton, 2019; Stefánsdóttir; Ivarsson; Skarphedinsson, 2023).

2.1.6 Psicoterapia

A psicoterapia demonstra um papel de suma importância no tratamento dos transtornos de ansiedade, propiciando uma alternativa e/ou associação aos medicamentos e atuando de forma positiva nos aspectos psicológicos e emocionais subjacentes a doença. Pesquisas vem comprovando de forma contínua, a eficácia de variadas intervenções

psicoterapêuticas na redução dos sintomas, na melhora da saúde mental e o aumento na qualidade de vida dos pacientes afetados por esses transtornos (Cuijpers *et al.*, 2024; Papola *et al.*, 2024).

A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) consiste em uma abordagem terapêutica estruturada e amplamente fundamentada em evidências científicas para o tratamento dos transtornos de ansiedade. Seu principal objetivo é diminuir os comportamentos de evitação diante de situações temidas e alterar padrões de pensamentos negativos. Esse processo ocorre de maneira colaborativa entre terapeuta e paciente, buscando identificar comportamentos e pensamentos disfuncionais para então substituí-los por alternativas mais funcionais. Existem protocolos específicos de TCC adaptados a diferentes tipos de transtornos ansiosos, sendo amplamente reconhecida por sua eficácia na literatura (Moulds; Grisham ;Graham, 2022).

De acordo com Hedman e Axelsson (2019), a efetividade da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) baseia-se em uma análise minuciosa das experiências passadas e das dificuldades particulares do paciente. As metodologias utilizadas, principalmente os exercícios de exposição, são meticulosamente ajustadas por meio de uma avaliação individual, garantindo um atendimento personalizado e diretamente relacionado aos sintomas de ansiedade do paciente. Trata-se de uma abordagem rigorosa, pois demanda que os indivíduos confrontem de forma repetida seus medos, assegurando, dessa maneira, recompensas importantes, como a diminuição ou eliminação dos sintomas de ansiedade.

Estudos no ramo da neurociência comprovam a eficácia da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) no tratamento de transtornos de ansiedade. Pesquisas utilizando ressonância magnética em pacientes com diagnóstico de transtorno do pânico e ansiedade generalizada revelaram alterações significativas na atividade cerebral após intervenção com TCC. Observou-se maior ativação do córtex pré-frontal, região associada ao controle emocional, com a diminuição da atividade em estruturas límbicas, responsáveis pelas respostas de medo e estresse. Essas modificações neurofuncionais corroboram com a redução dos sintomas ansiosos mesmo após o tratamento (Bomyea *et al.*, 2020).

2.1.7 Fitoterapia

No ano de 2006, foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), através do Decreto Presidencial nº 5.813, publicado em 22 de junho. Nesse mesmo período, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de

Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a portaria GM/MS nº 971. Essa política incorporou, além da fitoterapia, outras práticas como a homeopatia, aromaterapia, medicina tradicional chinesa/acupuntura e meditação (Figueredo *et al.*, 2014). Entre todas essas práticas integrativas, somente a fitoterapia dispõe de uma política exclusiva para regulamentar seu uso (Zeni *et al.*, 2021).

Em 2008, o Ministério da Saúde estabeleceu o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Posteriormente, em 2010, a Farmácia Viva foi implementada pela Portaria MS/GM nº 886, consolidando assim a inclusão da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa ação teve como objetivo principal garantir que a população pudesse ter acesso seguro às plantas medicinais e aos medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2012). Um dos aspectos fundamentais da incorporação dos fitoterápicos na atenção básica é a possibilidade de ampliar o leque terapêutico disponível para os usuários do SUS (Zeni *et al.*, 2021).

O Ministério da Saúde em 2009, publicou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Esta relação inclui espécies vegetais com efeitos terapêuticos reconhecidos pela tradição popular e por evidências científicas, sendo consideradas promissoras para o desenvolvimento de produtos destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre todas as plantas citadas na RENISUS, a única recomendada especificamente para o tratamento do transtorno de ansiedade é a *Passiflora incarnata* L. (BRASIL, 2009a).

A *Passiflora incarnata* L., popularmente conhecida como flor da paixão devido à aparência das suas flores, e maracujá pelo seu fruto, é uma planta pertencente à família Passifloraceae. Originária da América do Sul, Austrália e Sudeste Asiático, essa espécie possui altos teores de vitaminas A, B1, B2, e C, além de minerais como fósforo, cálcio e ferro. Além do extrato seco das folhas, que é amplamente empregado no tratamento da ansiedade e problemas relacionados ao sono, o fruto também é utilizado popularmente para aliviar queimaduras, diarreias, cólicas menstruais e hemorroidas (Janda *et al.*, 2020).

Os efeitos ansiolíticos da *Passiflora incarnata* L. ocorrem principalmente pela sua capacidade de atuar no sistema gabaérgico, que é responsável por inibir a atividade neuronal excessiva no cérebro. Essa modulação promove uma diminuição da hiperatividade dos neurônios, ajudando assim a aliviar os sintomas de ansiedade. Além disso, a planta também tem impacto sobre as vias serotoninérgicas, conhecidas por seu papel essencial no controle do humor e nos quadros ansiosos (Kazmierczyk *et al.*, 2024).

A *Passiflora* apresenta em sua composição diversos compostos bioativos, tais como flavonoides, alcaloides e fenóis, que estão diretamente relacionados aos seus efeitos terapêuticos. Dentre esses compostos, destacam-se especialmente os flavonoides, na qual possuem a capacidade de interagir com o sistema gabaérgico promovendo um efeito relaxante sobre o sistema nervoso central, contribuindo para uma ação tranquilizante e ansiolítica (Madavi; Chaudhary, 2024).

Quando comparadas aos medicamentos tradicionais, como diazepam, midazolan, fluoxetina e nortriptilina, algumas espécies do gênero *Passiflora ssp.* apresentaram resultados semelhantes, indicando que podem ser alternativas eficazes no tratamento da ansiedade e da depressão. Um dos principais benefícios dessas espécies são os baixos efeitos colaterais, incluindo menor sonolência e menor impacto nas tarefas do dia-a-dia (Da Conceição *et al.*, 2022). Além disso, a eficácia da passiflora no alívio dos sintomas ansiosos tem sido confirmada por reduções importantes nos níveis da Escala de Ansiedade de Hamilton (Ansseau *et al.*, 2012).

2.2 AÇAÍ (EUTERPE SP.)

2.2.1 Sobre o açaí

O gênero *Euterpe* tem catalogado cerca de 28 espécies localizadas na região da bacia amazônica na América central e do sul. As duas principais espécies, *Euterpe precatoria* e *Euterpe oleracea*, possuem um alto interesse comercial pelos seus frutos comestíveis, na qual são empregados na preparação de bebidas energéticas e outros insumos alimentares, quanto para pesquisas. A *E.precatoria* (figura 5), encontrada na Bacia do Rio Amazonas, é nativa e possui o nome de “açaí do Amazonas”, ao passo que a *E.oleracea* (figura 4), conhecida também como “açaí do Pará”, está presente em uma vasta extensão no estuário do Rio Amazonas, bem como na Venezuela, Guiana e em outros estados brasileiros a exemplo do Pará, Amapá, Maranhão e Tocantins (De Lima Yamaguchi *et al.*, 2015; De Oliveira *et al.*, 2024).



Figura 1- *Euterpe oleracea* Mart.

Fonte: BUSSMANN; ZAMBRANA, 2012.

Essas espécies possuem como características palmeiras com pequenos frutos, redondos e agrupados com um diâmetro entre 0,9-1,3 cm em média. Cada fruto pesa em torno de 2g e quando está maduro possui uma coloração roxa escura. Eles possuem uma semente marrom que constitui cerca de 90% do diâmetro da fruta e pode chegar até 90% do seu peso. As sementes são protegidas por uma fina camada de fibra sobre uma polpa de cor violeta (Alessandra-Perini *et al.*, 2018).



Figura 2- *Euterpe precatória* Mart.

Fonte: BUSSMANN; ZAMBRANA, 2012.

A polpa do açaí é constituída aproximadamente por 48% de lipídios, 25% de açúcares, 13% de proteínas e compostos menores como vitaminas, fibras e aminoácidos.

Somado a isso, a polpa é abundante em vários fitoquímicos, incluindo compostos fenólicos, ligninas e resveratrol (Yamaguchi *et al.*, 2015; Alessandra-Perini *et al.*, 2018).

2.2.2 *Euterpe oleracea* Mart.

O açaizeiro (*Euterpe oleracea* Mart.), originária na América do Sul e Central, é reconhecida como a palmeira que gera mais lucro região amazônica. Seu fruto destaca-se por suas propriedades nutricionais e seu consumo é de fácil acesso em grande parte do território amazônico. O fruto do açaí vem conquistando recentemente a atenção internacional como um ``superalimento``, em virtude de seus benefícios nutricionais e terapêuticos, os quais estão associados à sua elevada capacidade antioxidante e à sua composição fitoquímica (Laurindo *et al.*, 2023; De Almeida Magalhães *et al.*, 2020).

O açaizeiro se caracteriza, de maneira predominante, pela presença de caules cespitosos que formam grandes touceiras, consistindo em até 35 estipes que podem ser eretos ou inclinados, com base curta e raramente solitários. Esta espécie é capaz de alcançar alturas de até 20 metros e diâmetros de até 18 centímetros, apresentando em sua coloração habitual, um tom acinzentado e um palmito liso na sua parte superior (Honorio *et al.*, 2017).

O açaí apresenta uma forma globosa, com diâmetro variando entre 1 a 2 cm e peso médio em torno de 1,5 gramas. A coloração do epicarpo pode variar entre roxo e verde, dependendo do tipo e do estágio de maturação da fruta. O seu consumo não é realizado na forma in natura, sendo necessário o processamento prévio. A semente do açaí representa entre 80% a 95% da composição total do fruto (De Oliveira; Schwartz, 2018).

Além de oferecer um sabor excepcional, o açaí é uma fruta que possui um elevado valor nutricional, caracterizando-se por seu alto teor de lipídios, carboidratos e proteínas, o que o torna um alimento calórico. Ademais, em sua composição, estão presentes compostos bioativos, destacando-se os polifenóis, em especial as antocianinas (Cedrim; Barros; Nascimento, 2018).

O elevado teor de polifenóis presente no açaí torna esta fruta como uma das cinco com maior potencial antioxidante, demonstrando diversas propriedades farmacológicas, associadas ao combate de doenças provocadas por radicais livres. No fruto do açaí, os polifenóis são os compostos bioativos mais relevantes em seu perfil químico. Os principais metabólitos secundários relacionados a esses polifenóis incluem as antocianinas e

proantocianidinas, assim como outros flavonoides. Também foram identificados no perfil fitoquímico do fruto ácidos fenólicos (ácido ferúlico e ácido vanílico), flavonoides (quercetina e catequina), lignanas e oligômeros de procianidina (Carey *et al.*, 2017; Sousa *et al.*, 2023).

2.2.3 *Euterpe precatória* Mart.

A outra espécie de açaí (*Euterpe precatória* Mart.), é nativa do estado do Amazonas, onde popularmente é referida como açaí, açaí de terra firme ou açaí solitário. Trata-se de uma palmeira delgada, caracterizada por um caule único e folhas pinadas, podendo atingir alturas de até 20 m e um diâmetro de até 25 cm. Os frutos desta palmeira possuem um diâmetro aproximado de 1,0 a 2,0 centímetros, apresentando uma forma esférica e coloração roxa quando maduros (Ferreira *et al.*, 2022).

Esta espécie apresenta um elevado potencial econômico, principalmente em virtude de seus frutos, os quais são utilizados na elaboração de sorvetes e sucos, bem como pelo palmito extraído de seus caules. A polpa dos frutos é submetida a um processo de maceração, resultando em um líquido espesso de coloração roxo escuro, localmente denominado de "açaí" ou "vinho de açaí" (Paniagua-Zambrana; Bussmann; Macía, 2017).

Na etnomedicina, a raiz quanto o talo da folha é empregados no tratamento de dores musculares e picadas de cobra, enquanto a folha é utilizada para aliviar dores no peito. A raiz apresenta atividade para o tratamento da malária, bem como para combater infecções hepáticas e renais. A semente origina um óleo de coloração verde escura, amplamente utilizado na medicina popular como antidiarreico (Castillo Quiroga; Hernández Gómez; Lares, 2017).

Em estudo realizado por Pacheco-Palencia, Ducan e Talcott (2009) foram identificados e quantificados os fitoquímicos presentes nas polpas da espécie *E. precatória*. Nesta pesquisa, foi evidenciado que a polpa do fruto de *E. precatória* apresenta níveis superiores de polifenóis em comparação à polpa do fruto de *E. olerácea*.

2.2.4 Semente do açaí

A semente de açaí atualmente é fonte de estudos nas mais diversas áreas, devido ao interesse em desenvolver métodos de tratamento adequados para a remoção e reciclagem desses resíduos. É duro e encontra-se encoberto por uma camada celulósica fibrosa, que lhe separa da polpa (Maciel-Silva *et al.*, 2021; De Oliveira *et al.*, 2024).

Conforme Da Silva *et al.* (2023), a semente do açaí (figura 7) fornece um maior teor de compostos fenólicos (28,3%) do que todo o fruto (25,5%) e a casca (15,7%), essa composição química está ligada aos efeitos farmacológicos relativos ao uso do extrato da semente do açaí e ao analisar o extrato hidroalcóolico obtido das sementes, foi evidenciado a presença de dezoito procianidinas, como também dezenove compostos fenólicos, a exemplo de catequinas e epicatequinas (Melo *et al.*, 2018).

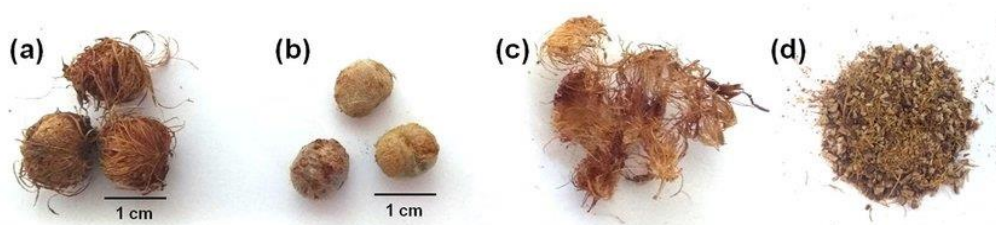


Figura 3- Sementes de açaí

Amostras de semente do açaí: (a) sementes inteiras; (b) sementes sem fibra; (c) camada de fibra; (d) sementes moídas.

Fonte: Adaptado de MONTEIRO *et al.* (2019).

A extração de compostos de grande importância das sementes do açaí é uma forma interessante de reciclar esses resíduos. Entre as substâncias presentes na semente do açaí, estudos demonstram a galactomanana, inulina e polifenóis. Apesar de ser uma parte muitas vezes esquecida do fruto, também é rica em catequina, epicatequina e procianidinas poliméricas, e seu teor de polifenóis é mais marcante que a polpa (Martins *et al.*, 2020).

O extrato hidroalcóolico da semente de açaí (ASE) mostrou eficácia em reduzir a ansiedade de ratos na qual foram separados de suas mães precocemente. Tal efeito se mostra benéfico na correção dos níveis de hormônio estimulante de corticotrofina (CRH), assim como na mediação da expressão de receptores do cortisol e de catecolaminas (De Bem *et al.*, 2020).

Os diversos efeitos do ASE no sistema metabólico e cardiovascular, assim como sua ação na saciedade e na fome, corroboram que o extrato possa apresentar alguma atividade no Sistema Nervoso Central, influenciando de forma direta ou indireta na ação de neurotransmissores. Seu mecanismo de ação ainda não está evidente, mas pode ter ação

na modulação catecolaminérgica, opioide e indiretamente pela via do óxido nítrico (NO) (De Oliveira, 2015; Sudo *et al.*, 2015).

As plantas possuem uma alta quantidade de ativos terapêuticos, no qual a grande maioria são protótipos para a síntese de diversos medicamentos (Melo *et al.*, 2016). Consequentemente, as plantas medicinais tornaram-se uma contribuição muito importante para a indústria farmacêutica e instituições de pesquisa na procura por novos medicamentos e substâncias com efeitos terapêuticos (Governa *et al.*, 2018,). Além disso, De Bem *et al.* (2020) descreve que a semente do açaí possui atividade direta e indireta no sistema nervoso central, principalmente nos receptores opiáceos e em neurotransmissores como serotonina e dopamina.

2.3 Filmes orodispersíveis: características gerais

Nos últimos anos, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas como os filmes orodispersíveis, está em um contínuo crescimento, principalmente pela capacidade de melhorar a eficácia, a segurança e a aceitabilidade nos pacientes. Outra vantagem, em particular, é para pacientes idosos, crianças e com disfagia, pois se desintegram de forma muito rápida em contato com a saliva entre 30 a 60 segundos e não é necessário o uso de água (Musazzi *et al.*, 2020).

Os filmes orodispersíveis consistem em uma matriz polimérica hidrofílica na qual um ou mais ingredientes serão dispersos. Depois que o filme for colocado na língua ou na cavidade oral, a matriz polimérica se desintegrará liberando o princípio ativo para ação local ou sistêmica (Tian *et al.*, 2023). Para se conseguir as características desejadas como a velocidade de liberação do insumo farmacêutico, quantidade de princípio ativo e as características físicas e mecânicas, dependem da matriz polimérica que será usada (Gupta *et al.*, 2020).

Os filmes podem possuir dependendo da necessidade do paciente praticamente duas velocidades de liberação, sendo elas: camada única e múltiplas camadas. Nos filmes de camada única, o princípio ativo já se encontra totalmente solubilizado em sua formulação, apresentando assim uma dispersão mais rápida (Musazzi *et al.*, 2020). Nos filmes de múltiplas camadas, apresentam camadas além do princípio ativo, como camadas de mascaramento do sabor, camadas muco adesivas e camadas de liberação (Brniak *et al.*, 2015).

O principal constituinte do filme orodispersível é a matriz polimérica que dá aos filmes sua estrutura e suas propriedades mecânicas. A adição de plastificante é necessária para melhorar a flexibilidade para que os filmes não fiquem quebradiços. O plastificante irá fornecer flexibilidade, se intercalando entre as cadeias poliméricas, enfraquecendo ligações intermoleculares (Scarpa *et al.*, 2017). Os demais ingredientes presentes nos filmes permitirão melhorar a adesão ao tratamento, tornando-o mais eficaz (melhoria na velocidade de desintegração) e mais agradável (sabor, aparência) (Morath *et al.*, 2022).

A escolha dos polímero é de suma importância na formulação dos filmes orodispersíveis pois irá induzir as características mecânicas e a taxa de dispersão dos filmes. Além disso, por ser o principal constituinte, deve apresentar boas propriedades formadoras de filme (Vishali *et al.*, 2020). Segundo Turkovic *et al.* (2022) as propriedades ideais dos polímeros formadores de filme são: bom espalhamento, boa resistência mecânica, barato, vida útil prolongada e boa sensação na boca.

2.3.1 Matrizes poliméricas para o desenvolvimento de filmes orodispersíveis

No processo de elaboração dos filmes orodispersíveis, são utilizados diferentes tipos de polímeros, sejam eles naturais ou sintéticos. Entre os polímeros de origem natural mais empregados destacam-se a quitosana, goma xantana, polissacarídeo de soja e maltodextrina. Por outro lado, os polímeros sintéticos são os mais empregados na produção de filmes orodispersíveis temos como exemplo a hidroxipropilcelulose (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e o álcool polivinílico (PVA). A escolha adequada do polímero a ser utilizado é uma etapa essencial, pois influencia diretamente na velocidade com que o filme se desintegra, impactando positivamente na aceitação do paciente (Maske; Mahajan; Bhlerao, 2022).

Além disso, os polímeros podem ser classificados em hidrofílicos e hidrofóbicos. Os polímeros hidrofílicos são os mais utilizados na produção de filme orodispersível pela sua rápida dissolução na saliva e boa resistência mecânica, permitindo uma liberação eficiente do princípio ativo. Alguns exemplos desses polímeros incluem a hidroximetilpropilcelulose (HPMC), a carboximetilcelulose (CMC) e o alginato de cálcio (Lynthong *et al.*, 2022). De outra forma, polímeros hidrofóbicos, como o acetato de polivinila e copolímeros derivados de metacrilato, são utilizados com o propósito de aumentar a estabilidade dos filmes em ambiente úmido. Para reduzir o tempo de

desintegração, excipientes como agentes desintegrantes podem ser adicionados (Borges *et al.*, 2016).

Esses polímeros podem ser utilizados de forma individual ou combinados em diferentes proporções, visando obter as características ideais para a formulação desejada. A seleção do polímero adequado é essencial, uma vez que precisa atender a diversos critérios de qualidade para a administração oral. Entre as principais características de um filme orodispersível eficaz destacam-se a textura adequada, espessura apropriada, propriedades mecânicas satisfatória, boa resistência a tração e flexibilidade, além de um tempo de desintegração eficaz (Olechno; Basa; Winnicka, 2021; Salawi, 2022).

2.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

Entre os derivados da celulose, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) tem sido amplamente utilizada, em virtude de seu fácil manuseio, ampla disponibilidade, destacada capacidade de formação de filme, bem como sua boa biocompatibilidade e biodegradabilidade. Este composto é comumente empregado na indústria farmacêutica como matriz para a liberação de fármacos (gel ou filme). Além disso, na indústria alimentícia, o HPMC desempenha funções como matriz de filme, emulsificante, estabilizador ou espessante (Ghadermazi *et al.*, 2019).

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um material que se caracteriza por ser inodoro, insípido, estável e transparente. Ademais, apresenta resistência a óleos, é comestível, não tóxico e possui excelentes propriedades na formação de filmes (Ding; Zhang; Li, 2015).

Trata-se de um polímero não iônico que apresenta uma estrutura linear constituída por moléculas de glicose, cuja matriz é estabilizada por meio de ligações de hidrogênio. A substituição do grupo metil na HPMC (figura 8) ocorre mediante a substituição dos grupos hidroxila livres presentes na glicose por grupos hidroxipropil. Essas modificações têm o potencial de aprimorar a estrutura da celulose no que diz respeito à viscosidade, solubilidade, gelificação e desempenho na formação de filmes (Tundisi *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

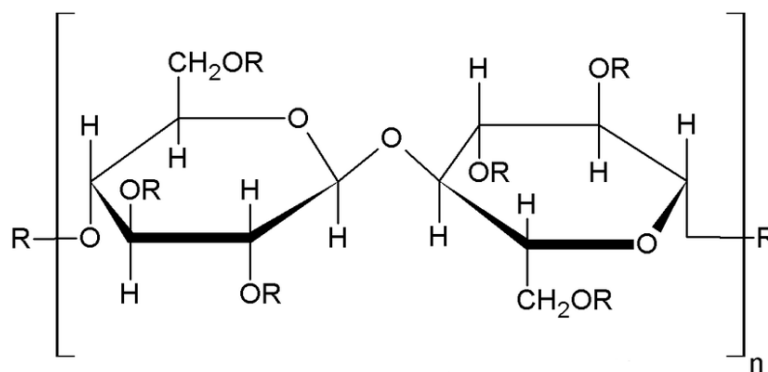


Figura 4- Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose

Fonte: RAGHAV; AGARWAL; SAINI, 2016.

A HPMC é um polímero proveniente da celulose que apresenta alto potencial de biodegradação. Este polímero é capaz de formar filmes que demonstram uma eficaz barreira contra compostos hidrofóbicos, além de possuir excelentes propriedades mecânicas, boa solubilidade em água e ser isento de sabor (Grover, 2020).

2.3.1.2 Hidroxipropilcelulose (HPC)

A hidroxipropilcelulose (HPC) é um derivado biocompatível da celulose, reconhecida por sua vasta gama de aplicações nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia. A HPC se dissolve em água atua como emulsificante, espessante, agente de ligação, estabilizante e como base para as formas de dosagem de liberação prolongada (Gosecki *et al.*, 2021).

A HPC é um polímero solúvel em água que se destaca amplamente devido à sua hidrofiliabilidade, facilidade de processamento e comportamento de fase. Em decorrência dessas características, tem sido utilizado em uma diversidade de aplicações, que abrangem desde áreas biomédicas e alimentícias até a produção de materiais responsivos a estímulos e dispositivos eletro-ópticos, entre outros (Walters *et al.*, 2020).

A HPC (figura 9) integra um grupo de éteres de celulose solúveis em água, os quais possuem diversas aplicações industriais, incluindo a função de estabilizadores coloidais, modificadores de fluxo e polímeros ativos de superfície. É elaborado industrialmente por meio da eterificação de uma estrutura de celulose linear, a qual apresenta tipicamente de 2 a 4 grupos hidroxipropil substituintes por unidade de monômero de anidroglicose (Godinho; Gray; Pieranski, 2017).

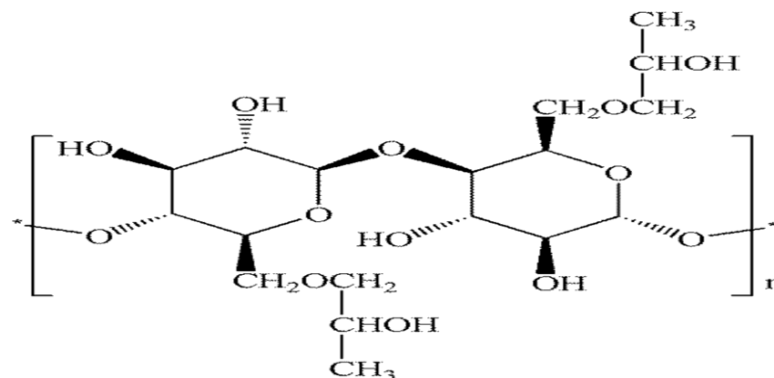


Figura 5: Estrutura química da hidroxipropilcelulose

Fonte: CHENG *et al.* (2020).

A estrutura de celulose hidrofílica, associada às cadeias laterais de 2-hidroxipropil, na qual apresentam características hidrofóbicas, resulta em um polímero que apresenta solubilidade em uma diversidade de solventes orgânicos. No entanto, em água, o HPC apresenta solubilidade apenas em temperaturas inferiores à sua temperatura crítica de solução, que é de aproximadamente 42 °C (Trivedi, 2015).

2.3.1.3 Álcool polivinílico (PVA)

O álcool polivinílico (PVA), que é essencialmente derivado do acetato de polivinila por meio de um processo de hidrólise, apresenta uma significativa biodegradabilidade por organismos biológicos. Em meio aquoso, caracteriza-se como um polímero de estrutura cristalina. O PVA é um polímero sintético que foi amplamente utilizado na primeira metade do século XX em diversas partes do mundo. Este material tem sido empregado em setores como o industrial, médico, comercial e alimentício, além de ser utilizado na produção de uma variedade de produtos, incluindo resinas, lacas, fios cirúrgicos e materiais de embalagem para alimentos (JAIN; SINGH; Chauhan, 2017; Aslam; Kalyar; Raza, 2018).

Este polímero é amplamente utilizado em combinação com outros compostos poliméricos, incluindo biopolímeros e polímeros com características hidrofílicas. Sua aplicação se estende a diversas áreas industriais, com o objetivo de aprimorar as propriedades mecânicas de filmes, em virtude de sua estrutura compatível e de suas propriedades hidrofílicas (Nagarkar *et al.*, 2019).

O PVA é um polímero termoplástico de ampla aplicação, caracterizado por sua compatibilidade com tecidos vivos, sendo considerado não tóxico e inofensivo. O PVA (figura 6) é um polímero biodegradável, cuja degradabilidade é acentuada por meio do

processo de hidrólise, em virtude da presença de grupos hidroxila nos átomos de carbono. Somado a isso, é solúvel em água e apresenta características hidrofílicas (Gaaz *et al.*, 2015).

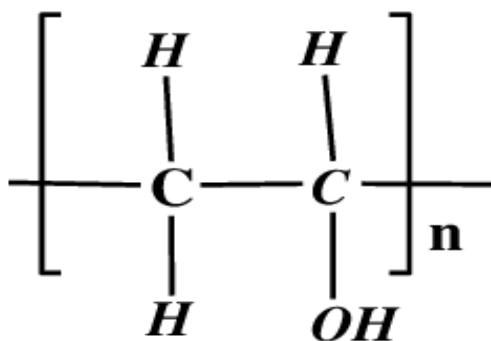


Figura 6- Estrutura química do álcool polivinílico

Fonte: SALMAN; BAKR; HUMAD, 2018.

2.3.1.4 Pullulan (PUL)

O Pullulan (PUL) (figura 7) é um polissacarídeo microbiano produzido por leveduras fúngicas. É um glucano neutro composto de unidades de maltotriose ligadas por pontes sacarídicas. Oferece boas características para formação de filme, possui como propriedades boa capacidade de espalhamento, boa resistência à tração e estabilidade em comparação com temperatura. É insípido, inodoro, maleável, bem adesivo e bom aglutinante. Além disso, não é tóxico, comestível e biodegradável (Han *et al.*, 2020; Ghosh *et al.*, 2022).

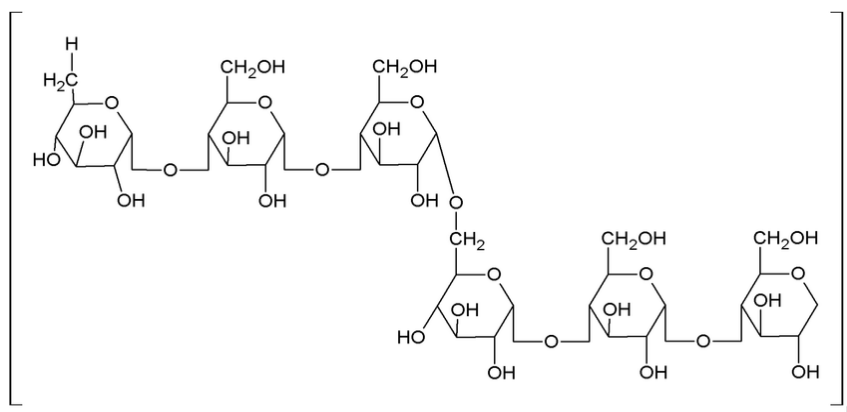


Figura 7- Estrutura química do pullulan

Fonte: FERREIRA *et al.* (2015).

O Pullulan é um biopolímero solúvel em água que demonstra notáveis propriedades de formação de filmes, sendo amplamente utilizado no desenvolvimento de materiais de embalagem para alimentos (Roy; Rhim, 2021). Os filmes à base de pullulan possuem características distintivas, como transparência, baixa permeabilidade a óleos e oxigênio, além de serem isentos de cor e odor (Kraśniewska; Pobiega; Gniewosz, 2019).

Nos últimos anos, o pullulan tem sido objeto de considerável atenção em diversas aplicações farmacêuticas, sendo empregado como matriz polimérica, alteração de superfícies, formação de nanopartículas, administração de genes, terapia do câncer, bioimagem, como expansor de plasma e na engenharia de tecidos (Rekha; Sharma, 2007; De Souza *et al.*, 2023).

2.3.1.5 Amido

Os filmes à base de amido são caracterizados por serem degradáveis, renováveis, econômicos e não tóxicos. Estes filmes apresentam atributos favoráveis, como proteção contra bactérias, propriedades antioxidantes, resistência à radiação uv e resistência ao vapor d'água. Essas características proporcionam uma maior vida útil do produtos, porém é importante ressaltar que suas propriedades mecânicas são consideradas insatisfatórias (Sueiro *et al.*, 2016; De Souza *et al.*, 2015).

O amido é um biopolímero na qual é degradado por microrganismos, incluindo fungos, bactérias e enzimas. Este material possui uma ampla gama de aplicações em diversos setores, com destaque para as indústrias alimentícia, farmacêutica, cosmética e de papel (Dang *et al.*, 2025).

As principais fontes de amido provêm de plantas agrícolas, como batata, arroz e milho. O amido é um polissacarídeo composto por unidades de glicose interligadas por ligações α -glicosídicas e sua composição química baseia-se em dois componentes macromoleculares (figura 12): a amilose e a amilopectina. Entretanto, a forma estrutural dos amidos apresenta variações que são influenciadas pelo conteúdo de amilose e amilopectina, bem como pelas dimensões de seus grânulos (Vamadevan; Bertoft, 2015; Lourdin *et al.*, 2015).

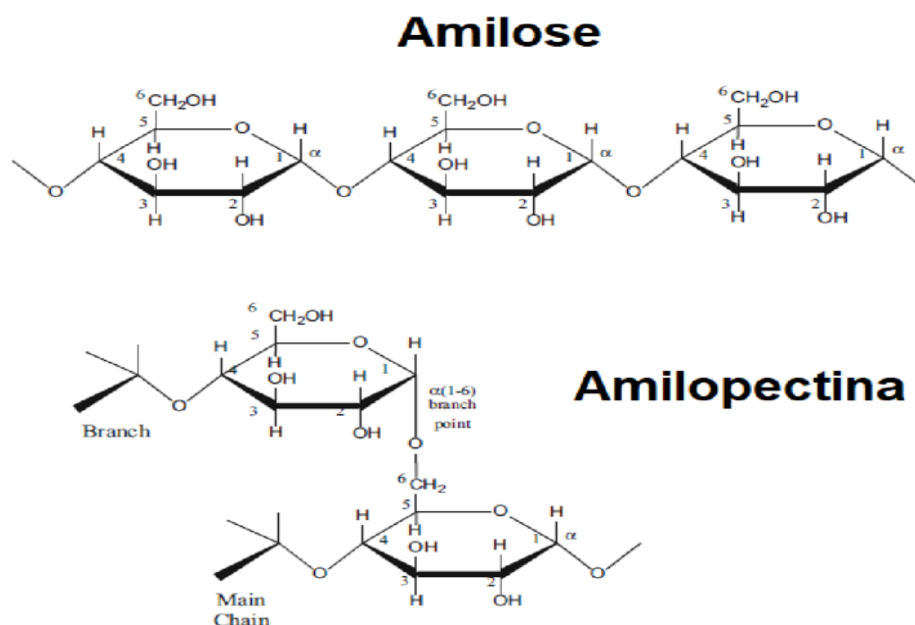


Figura 8- Estrutura química da amilose e da amilopectina.
 Fonte: DE MATOS *et al.* (2023).

O amido é constituído por dois componentes principais: a amilose e a amilopectina. A amilose é caracterizada por ligações glicosídicas α -1,4, enquanto a amilopectina apresenta ligações glicosídicas do tipo α -1,6 e α -1,4 (Junejo *et al.*, 2022). A amilose demonstrou possuir notáveis propriedades de formação de filmes, permitindo a obtenção de filmes incolores e transparentes (Wang *et al.*, 2017).

2.3.1.2 Outros excipientes

A escolha do tipo, grau e quantidade do plastificante também é um passo importante na formulação de filmes orais. Ao reduzir as forças intermoleculares e aumentar a mobilidade das cadeias poliméricas, o plastificante permite reduzir a temperatura de transição dos polímeros e melhorar a flexibilidade dos filmes. A escolha do plastificante é importante e deve ser feita de acordo com o polímero utilizado (Singh *et al.*, 2009; Suderman; Isa, 2018).

A plastificação para ocorrer deve estabelecer interações entre as cadeias poliméricas e o plastificante, na qual esse último seja distribuído uniformemente na rede polimérica. A solubilidade e compatibilidade do plastificante com o polímero é de grande importância para que a laminação seja eficaz, a exemplo de plastificantes temos o polietilenoglicol e o propilenoglicol (Liew *et al.*, 2014).

Os surfactantes são substâncias anfifílicas, isso é, possuem partes hidrofóbicas e hidrofílicas. Tais características diminuem a tensão superficial de líquidos pelas interações preferenciais específicas, através da presença de partes hidrofílicas e hidrofóbicas de uma mesma molécula, assim como também elevam a solubilidade aquosa de substâncias hidrofóbicas, decaindo a tensão superficial/interfacial (Santos *et al.*, 2016; Bezerra *et al.*, 2018).

Os edulcorantes são excipientes que conferem um sabor doce ao alimento ou formulação, e que possuem distinção dos açúcares. Apresentam como vantagens baixa caloria, podem ser usado por pessoas diabéticas no controle da glicemia e possui uma potência adoçante muito maior que a sacarose, sendo necessário doses mínimas (Palacio Vasques *et al.*, 2017).

Os estimuladores de saliva são substâncias, em sua grande maioria ácidos, para que ocorra uma maior produção salivar no momento de uso dos filmes orodispersíveis, pois aceleram sua desintegração (See *et al.*, 2019).

2.3.2 Processos de fabricação dos filmes orodispersíveis

A produção de filmes orodispersíveis não é um processo tão simples, vários metodologias foram desenvolvidas para sua confecção, como o método de casting, método de fusão a quente e impressão a jato. Para formulações em laboratórios e farmácias de pequena escala, a metodologia de casting é a mais utilizada, pois execução é mais simples que as demais e não é necessário uso de equipamentos caros (Salawi *et al.*, 2022; Visser *et al.*, 2015).

2.3.2.1 Método de casting

O método de casting envolve a mistura de excipientes e princípios ativos em um solvente comum. Uma vez homogeneizada, a mistura é posta sobre uma superfície plana como por exemplo uma placa de petri. O solvente evapora normalmente sobre uma coifa, formando-se então uma película que pode ser cortada no tamanho desejado. Esta técnica é amplamente utilizada para a produção de filmes orodispersíveis devido à sua facilidade de implementação em laboratório e seu baixo custo (Pechova *et al.*, 2018; Foo *et al.*, 2018).

O método de *casting* apresenta alta flexibilidade, pois possibilita a combinação de diversos polímeros e aditivos conforme a aplicação desejada. Essa flexibilidade permite,

por exemplo, a produção de filmes com variações na resistência mecânica e tempo de desintegração por meio do ajuste das concentrações dos polímeros utilizados (Ruslan *et al.*, 2022).

Em contraste com outras técnicas de produção de filmes, como a impressão 3D, o método de *casting* se destaca por sua simplicidade e custo reduzido. Essa vantagem econômica o torna atrativo para a fabricação de filmes poliméricos, especialmente nas indústrias farmacêutica e biomédica (Borbolla-Jiménez *et al.*, 2023).

2.3.2.2 Extrusão de fusão a quente

A extrusão de fusão a quente é amplamente utilizada na produção de grânulos e comprimidos de liberação sustentada. Este método envolve transformar o polímero em um filme, aquecendo-o. Os compostos poliméricos e o princípio ativo são adicionados ao funil da extrusora. Ao final do processo de extrusão, o filme é revestido com a espessura desejada (Suryawanshi *et al.*, 2021).

Além disso, a extrusão de fusão a quente é uma técnica proeminente para a produção de filmes orodispersíveis, oferecendo um processo contínuo e ecológico que evita o uso de solventes. Envolve a fusão de uma mistura de polímero e fármaco, que é então extrudada para formar filmes. Este método é particularmente útil para fármacos com baixa solubilidade, uma vez que pode aumentar as suas taxas de dissolução (Meloni *et al.*, 2024).

A extrusão por fusão a quente demonstra ampla versatilidade, destacando-se pela melhora significativa da solubilidade de princípios ativos, eficácia na inibição do sabor amargo dos princípios ativos e na viabilidade dos sistemas de liberação prolongada de fármacos. Essas características tornam a técnica eficaz para diversas aplicações na indústria farmacêutica (Maniruzzaman; Pawar, 2021).

2.3.2.3 Impressão a jato de tinta

A impressão a jato de tinta é usada para fazer filmes orais usando o modo de impressão clássico. Assim, o papel é substituído por uma folha de filme feita com uma matriz polimérica e excipientes. O cartucho de tinta, será recarregado pela solução ou dispersão de princípio ativo. A solução ou dispersão pode ser depositada diversas vezes na superfície do filme. Além disso, esta tecnologia ainda não é adequada para produção em larga escala (Carol-Senra *et al.*, 2024).

A impressão a jato de tinta permite a deposição precisa dos princípios ativos, possibilitando a produção de filmes orodispersíveis com as dosagens adaptadas às necessidades individuais do paciente. Isto é particularmente útil na medicina pediátrica e geriátrica, onde as doses necessárias podem variar significativamente (Rodríguez-Pombo *et al.*, 2024).

O método de impressão a jato de tinta pode melhorar a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis com o uso de variados excipientes. O método permite a incorporação de surfactantes e superdesintegrantes, que podem aumentar ainda mais a solubilidade do fármaco e facilitar a rápida desintegração dos filmes na cavidade oral (Verma, 2018).

2.4 Conversão de doses

Os estudos em animais na qual se analisa os efeitos dos compostos naturais, na maioria das vezes são mal interpretados, tanto por pesquisadores, quanto por médicos pela falta de informação relacionada a dose equivalente humana e seu potencial terapêutico (Nair; Jacob, 2016).

Distintas formas de ajuste de doses podem ocasionar resultados com muita variação, e por essa razão uma metodologia que seja adequada para um composto, possa não ser adequada para outro. É necessário a busca por uma dose inicial consideravelmente baixa para a segurança nos testes clínicos, mas não tão baixa ao ponto de não demonstrar atividade e ser dispendiosa (Jacob; Nair; Morsy, 2022).

Na transposição de doses entre as espécies, inúmeros fatores devem ser considerados, principalmente fatores anatômicos, fisiológicos, farmacológicos, metabólico e estrutural(Nair; Jacob, 2016).

É necessário destacar que o entendimento geral sobre escalonamento de dose apoiado somente no peso corporal (mg/kg) não é uma forma apropriada, pela razão de levar a uma toxicidade subestimada ou uma dose muito alta para ser usada em humanos. Isso se deve essencialmente pela diferença dos sistemas fisiológicos e bioquímicos entre as espécies, e por tal razão ocorre mudanças na farmacocinética. A transposição de doses de animais para humanos exige a área de superfície corporal (ASC), tempo fisiológico e farmacocinética, para assim aumentar a confiabilidade e segurança dos ensaios clínicos(Reigner; Blesch 2002; Kamil n.; Kamil s., 2017).

A escala alométrica procura explicar que animais maiores em grande parte possuem uma taxa metabólica mais lenta, e por esse motivo, é necessária uma dose menor de medicamento em proporção miligrama por quilograma. Medicamentos ou compostos naturais que demonstrem baixo volume de distribuição, menor metabolismo hepático e excretados pela via renal, são os mais ideais para essa abordagem (Saadh *et al.*, 2020).

Além disso, a escala alométrica é um método empírico na qual a conversão da dose do composto natural ou medicamento é fundamentado em uma dose para a área de superfície corporal (ASC). Tal abordagem expressa que existem particularidades nos processos fisiológicos, anatômicos e bioquímicos em cada espécie (Shin; Seol; Son, 2013).

Há uma melhor relação da área de superfície corporal (ASC) com o volume plasmático e as proteínas plasmáticas totais circulantes em adultos quando comparado ao peso ou altura. Dessa maneira, na hora de converter a dose animal para a dose equivalente humana (HED) é ressaltado que ao se usar a ASC para cálculo de aproximação de dose, se eleva a segurança dos testes clínicos (Lowe *et al.*, 2010).

A recomendação atual da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos é embasada na abordagem dose por fator, na qual o NOAEL (nível sem efeito adverso observável) e a HDE (dose equivalente para humano) é escalonado mediante ao uso de alometria para se obter o valor da dose inicial máxima recomendada (MRSD). Para desenvolver um novo medicamento, a transposição eficaz da dose e o cálculo da dose inicial máxima recomendada (MRSD) nos estudos clínicos iniciais é de suma importância (FDA, 2005).

A segurança é um fator importante nos testes clínicos, e por isso uma dose que produza um nível mínimo de efeito biológico pode ser utilizada. Se tratando de efeitos adversos em compostos naturais, é aplicado um fator de segurança pela probabilidade do organismo humano ser mais sensível a esses efeitos, como também a biodisponibilidade dos componentes ativos do extrato ser mais elevada em humanos comparada as espécies animais (Zou *et al.*, 2012).

De forma resumida, para determinar a dose inicial máxima recomendada (MSRD) em humanos é necessário a passagem por cinco etapas, o ponto de partida é encontrar o NOAEL a partir de referências pré-clínicas de toxicidade, escalar o NOAEL para uma dose equivalente humana (HED), avaliar e selecionar as espécies animais mais sensíveis com base no valor do HED, dividir por um fator de segurança e ponderar a dose.

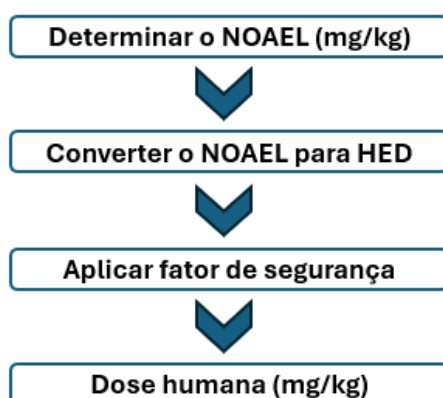


Figura 9- Etapas para a obtenção da dose inicial máxima recomendada para humanos

Fonte: O autor, 2024.

3.OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver filme orodispersível à base do extrato hidroalcólico da semente do açaí (*Euterpe sp.*) como alternativa terapêutica para o Transtorno de Ansiedade.

Objetivos Específicos

- Obter, processar e caracterizar físico-quimicamente a semente de açaí;
- Otimizar e caracterizar físico-quimicamente a solução hidroalcólica da semente de açaí;
- Realizar estudo de transposição de doses para humanos;
- Desenvolver formulação de filme orodispersível contendo extrato hidroalcólico da semente de açaí;
- Caracterizar físico-quimicamente o filme orodispersível desenvolvido para determinar suas propriedades;
- Avaliar o perfil de dissolução do filme orodispersível;
- Avaliar a citotoxicidade do extrato hidroalcólico e do filme orodispersível;
- Realizar estudo de estabilidade do filme orodispersível.

4.METODOLOGIA

4.1 Matéria prima vegetal

4.1.1 Obtenção

As amostras das sementes do açaí *Euterpe sp.* foram doadas para o descarte no mercado municipal Adolpho Lisboa, localizado na rua dos Barés, nº 46, centro, no município de Manaus/Am em outubro de 2024 e transportados para a Universidade Federal do Amazonas para limpeza, secagem, moagem e armazenamento.

4.1.2 Limpeza

Após a obtenção as sementes foram submetidas a um processo de desinfecção com o intuito de assegurar a eliminação de microrganismos, fungos ou bactérias. As sementes foram imersas em uma solução de hipoclorito de sódio a 0,5% por um período de 30 minutos, para assegurar erradicação dos patógenos e não comprometer a integridade estrutural das sementes. Após o término de imersão, as sementes foram devidamente enxaguadas em água corrente para a remoção de quaisquer resíduos do desinfetante (PEREIRA *et al.*,2022).

Em seguida as sementes de açaí foram submetidas a um novo processo de lavagem, visando a remoção da hemicelulose (fibra), bem como de resíduos e impurezas superficiais. As sementes foram imersas em água corrente por um período de 60 minutos, durante o qual estavam em constante movimento para assegurar a eliminação da polpa residual e das sujeiras visíveis. Após a imersão, cada semente foi cuidadosamente escovada com uma lixa a fim de remover a hemicelulose e quaisquer impurezas que pudessem permanecer em sua superfície (Sofiatti *et al.*, 2008).

4.1.3 Secagem

Após o processo de limpeza, desinfecção e remoção parcial, as sementes foram acondicionadas em um tabuleiro e conduzidas para uma estufa a 50 °C por um período de 48 horas até secagem total (Maluf; Pisciotano-Ereio, 2005).

Com as sementes totalmente secas, foi iniciado o processo de retirada total das fibras endocárpicas. Cada semente foi descascada e lixada até obter um aspecto liso.

4.1.4 Moagem

Utilizou-se um moinho de facas 7Lab 30 kg/h - Macro 930 por 15 minutos, com velocidade de 100 rpm e uma malha de 16 mesh. Após esse procedimento as sementes moídas foram acondicionadas em recipientes de plástico e armazenadas em ambiente escuro (Franca *et al.*, 2012).

4.1.5 Caracterização da matéria prima vegetal

4.1.5.1 Determinação da distribuição granulométrica

Os testes de distribuição granulométrica do pó da semente do açaí foram realizados segundo a Farmacopeia Brasileira 7ª Edição (2024). Utilizou-se um conjunto de tamises seguindo uma ordem de abertura da malha, do tamanho maior para o menor (16-32 mesh), os quais foram dispostos sobre o receptor de tamises. Foram transferidos 25 gramas do pó da semente de açaí, os quais foram distribuídos de maneira uniforme sobre o tamis de abertura maior. Os tamises foram agitados manualmente por 15 minutos.

Ao término do período estipulado, foi procedida à remoção de todo o pó acumulado na superfície das malhas com a utilização de um pincel, depositando o material em uma folha de papel. Na sequência, realizou-se a pesagem do pó, assim como do pó retido no coletor. Esta análise foi realizada em triplicata.

O cálculo da porcentagem de matéria prima vegetal retida em cada tamis foi efetuado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Eq 1: \% Retida pelo tamis : } \frac{P1}{P2} \times 100$$

Onde :

P1: Massa da amostra retida em cada tamis (gramas);

P2: Massa total da amostra (gramas);

100: Fator de porcentagem.

4.1.5.2 Determinação do teor de umidade por infravermelho

O teor de umidade do pó da semente de açaí foi determinado utilizando a balança de halogênio METTLER HB43-S através da radiação por infravermelho. A amostra do pó da semente de açaí foi pesada (3 g) em balança analítica e introduzida na balança determinadora de umidade para secagem a 105°C até peso constante. Após resfriamento a balança foi estabilizada e o teor de umidade da amostra registrado (Lopes *et al.*, 2022). Esta análise foi realizada em triplicata.

4.1.5.3 Determinação de cinzas totais

Foram utilizados 3 g da amostra pulverizada, a qual foi transferida para um cadinho previamente tarado. A amostra foi submetida a um processo de incineração, com a temperatura sendo aumentada gradativamente até atingir 600 ± 25 °C, de modo a garantir a eliminação completa do carvão. Após a incineração, o cadinho foi acondicionado em um dessecador para resfriamento e, na sequência, foi pesado. A porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar foi calculada conforme as diretrizes estabelecidas na Farmacopeia Brasileira, 7ª edição (2024). Esta análise foi realizada em triplicata. O teor de cinzas totais foi calculado utilizando a fórmula:

$$\text{Eq 2: Cinzas totais (\%): } \frac{\text{Peso final} - \text{peso cadinho (g)}}{\text{Peso da amostra inicial (g)}} \times 100$$

4.2 Otimização do extrato hidroalcóolico da semente de açaí

Conforme metodologia desenvolvida por Rocha *et al.* (2007) e adaptada, foi utilizado a semente da planta *Euterpe sp.* (açaí). 200g de material vegetal da semente de açaí triturada foi embebida em 400 mL de água destilada e então fervida por 5 minutos. Imediatamente após ser fervido, se acrescentou 400 mL de etanol. O material foi guardado em geladeira e agitado periodicamente por 3 h ao longo de 2, 5 e 10 dias e logo após foi filtrado utilizando papel de filtro e o extrato armazenado sob refrigeração. Cada tempo de extração foi caracterizado físico-quimicamente para analisar a solução extrativa que obteve o maior teor de polifenóis.

4.2.1 Caracterização do extrato hidroalcolico

4.2.1.1 Determinação do resíduo seco

Em um pesa filtro, de 30 mm de altura e 50 mm de diâmetro, foi pesado de forma rápida, com exatidão, 2g do extrato. Evaporado em banho maria e seco em estufa na temperatura de 105°C durante três horas. Esperou o resfriamento em dessecador na presença de sílica, pesado e repetido o processo até peso constante. Demonstrado o resultado em porcentagem m/m (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2024). Esta análise foi realizada em triplicata.

4.2.1.2 Determinação de polifenóis totais

A quantificação dos polifenóis totais foi executada segundo metodologia apresentada por Singleton & Rossi (1965). Em um tubo de ensaio foi acrescentado 5 mL de água destilada, 1 mL de extrato hidroalcolico e 0,5 mL de reativo Folin Ciocalteu. Logo após três minutos de reação, foi incluído 1 mL de carbonato de sódio a 5% e foi deixado em repouso por 2 horas em ambiente escuro. A análise de absorbância foi efetuada em espectrofotômetro UV/VIS a 765 nm, na qual a água foi usada como branco. Para análise de quantificação, foi aplicada uma curva padrão contendo ácido gálico com concentrações de: 10, 30, 50, 70 e 90 µg/mL.

4.2.1.3 Determinação de flavonoides totais

A determinação dos flavonoides foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Woisky e Salatino (1998). Em tubos de ensaio individuais foram pipetados 2 mL do extrato hidroalcolico, após a adição do extrato foram incorporados a cada tubo 1 mL de cloreto de alumínio a 5% (m/v) em metanol e 2 mL de metanol. O branco foi preparado utilizando 4 mL de metanol e 1 mL de cloreto de alumínio. Posteriormente, as amostras foram mantidas em ambiente escuro por 30 minutos, após os quais procedeu-se à leitura no espectrofotômetro UV/VIS à comprimento de onda de 425 nm. A quercetina foi empregada como padrão nas concentrações de 20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL para a construção da curva de calibração.

4.2.1.3 Determinação do pH

O pH foi determinado pelo método potenciométrico utilizando um medidor de pH pré-calibrado com soluções tampão de 7,0 e 4,0 (BRASIL, 2024). Esta análise foi realizada em triplicata

4.2.1.4 Determinação da densidade relativa

A densidade relativa foi estabelecida pela relação entre a massa da amostra a 20 °C e a massa de água destilada a 20 °C. Para a análise da densidade relativa foi realizado o teste do picnômetro. Com o picnômetro calibrado, seco e limpo foi verificado sua massa estando vazio e posteriormente adicionado água destilada para verificar sua massa novamente. Logo após no mesmo picnômetro, seco e limpo, foi introduzida a amostra e determinado sua massa (BRASIL, 2024). A densidade relativa da amostra foi calculada segundo a equação:

$$\text{Eq 3: } d_{20}^{20} = \frac{M2 - M1}{M3 - M1}$$

Logo: M1= peso do picnômetro vazio; M2= peso do picnômetro com a amostra; M3= peso do picnômetro com água destilada.

4.2.1.4 Determinação da viscosidade

A viscosidade do extrato hidroalcólico foi determinada por um viscosímetro de Brookfield, no qual mede a viscosidade com base na força necessária para girar o spindle no material que está sendo analisado. Para operar neste aparelho, foi preciso seguir as seguintes etapas: 1) adicionar material a ser analisado em recipiente coletor do dispositivo, até a marca de referência; 2) programar dispositivo selecionando um número de spindle e uma rotação para teste, de acordo com metodologia proposta; 3) imergir spindle em amostra para análise; 4) ligar aparelho, aguardar a estabilização do valor, que é mostrado no display e registrar o resultado (BRASIL, 2024). Esta análise foi realizada em triplicata.

4.2.1.5 Avaliação do potencial oxidante por DPPH

O experimento foi conduzido conforme Molyneux (2004), com pequenas alterações, adaptado para ser realizado em microplacas de 96 poços. Uma amostra contendo extrato hidroalcolico de 30 µL, com uma concentração de 1 mg/mL foi adicionada em um poço. Realizou-se a diluição sucessiva e foi adicionado 270 µL da solução de DPPH (0,3 mM). Após um período de 30 minutos, a absorbância foi avaliada utilizando uma leitora de microplacas (Bio-Rad, modelo 3550 UV) no comprimento de onda de 517 nm. Os experimentos foram analisados em triplicata e, com base nos resultados obtidos, foi determinada a porcentagem de DPPH restante no meio reacional (AIVEZ *et al.*, 2010; Sanchez-Moreno *et al.*, 1998). Foram obtidos através de regressão linear, os valores de CI50 (quantidade de oxidante necessária para reduzir a concentração inicial de DPPH em 50%) e comparados com o padrão de ácido gálico (Mensor, 2001).

4.3 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue do extrato hidroalcolico da semente de açaí

O teste de Alamar Blue foi conduzido de acordo com a metodologia de Ahmed *et al.* (1994). As células foram inoculadas na concentração de 5×10^3 células por poço em microplacas de 12 poços. As células foram tratadas com o extrato hidroalcolico nas concentrações de 250 µM (triplicata). O grupo controle consistiu exclusivamente com células MRC-5 tratadas somente com o meio de cultura. Após um período de 3, 6 e 24 horas de tratamento, foram adicionados 10 µL da solução de Alamar Blue a 0,4% em cada poço da placa. Após 2 horas, a leitura foi realizada utilizando um leitor de microplaca (DTX800 Beckman e Coulter). A determinação da citotoxicidade foi avaliada por meio de teste de regressão linear utilizando o software GraphPad Prism 6. 0 (Almeida, 2017).

4.5 Cálculo de transposição de doses

A conversão de doses entre espécies foi realizada com base nas diretrizes da FDA (2005), utilizando escala alométrica para obtenção da dose inicial máxima recomendada (Jacob; Nair; Morsy, 2022). Foram realizados os seguintes cálculos para a dose inicial máxima recomendada para humanos:

HED-Dose equivalente humana

$$\text{Eq. 4: HED(mg/kg): dose animal(mg/kg) x (animal } \frac{\text{peso(kg)}}{\text{altura(m}^2\text{)}} / \text{Humano } \frac{\text{peso(kg)}}{\text{altura(m}^2\text{)}})$$

$$\text{HED(mg/kg) } \div 10 \text{ (fator de segurança): dose inicial humana (mg/kg)}$$

4.6 Produção dos filmes orodispersíveis

A base dos filmes orodispersíveis é sua matriz polimérica, na qual foram utilizados a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), Carboximetilcelulose (CMC), amido solúvel, amido de milho, polivinilpirrolidona (PVP) e o álcool polivinílico (PVP) para a produção dos filmes orodispersíveis. Para selecionar o melhor polímero para a formulação, foi exigido algumas características como: uma boa dispersão em água ou solventes, propriedades modeladoras de filme, compatibilidade com variados excipientes e princípios ativos. Somado a isso, foram usados plastificantes como glicerina, propilenoglicol e polietilenoglicol (PEG) 400 e 600, onde foi selecionado o plastificante que decaiu a temperatura de transição do polímero e elevou a flexibilidade dos filmes orodispersíveis. Além disso foram utilizados surfactantes para haver uma desintegração mais rápida e eficiente dos filmes, como o lauril éter sulfato de sódio (LESS) e tween 80 (Steiner *et al.*, 2022).

Para melhorar as características organolépticas e funcionais do filme, incorporou-se sacarina sódica como edulcorante e ácido cítrico como estimulante salivar (Niese *et al.*, 2019).

Os conservantes metilparabeno (nipagin) e propilparabeno (nipazol) foram incorporados à formulação devido à sua comprovada ação antimicrobiana, assegurando a estabilidade do filme frente a contaminações durante seu armazenamento e uso (Hendge, 2014).

O método utilizado para a produção dos filmes orodispersíveis foi a técnica de casting. Essa técnica é a mais empregada para a produção de filmes orais, por ser mais acessível e possuir um custo menor (Ahmad *et al.*, 2020).

Para a formulação dos filmes orodispersíveis, foram efetuados diversos testes preliminares utilizando o extrato hidroalcólico da semente de açaí com diferentes excipientes. Posteriormente foi realizada uma análise visual como cor, homogeneidade, transparência e flexibilidade, somado a critérios de qualidade a exemplo de espessura, peso e tempo de desintegração para escolha da melhor formulação.

A produção dos filmes orodispersíveis foi realizada com a técnica de casting e possui as seguintes etapas:

- 1) O extrato hidroalcólico da semente de açaí (EHSA) foi aquecido em banho maria para aumento da concentração e retirada parcial do álcool;
- 2) Após resfriamento, foi adicionado água destilada ao extrato hidroalcólico concentrado;

- 3)No béquer contendo o extrato hidroalcóolico foi dispersado a matriz polimérica e imediatamente adicionado o plastificante e os conservantes, onde permaneceu sob agitação e aquecimento por 30 minutos até completa homogeneização;
- 4)Em um outro béquer foi dissolvido os surfactantes, edulcorantes e estimuladores de saliva em água destilada;
- 5)A solução da 2ª etapa foi adicionada a mistura sob agitação e aquecimento da 1ª etapa a pelo tempo necessário até completa homogeneização;
- 6)A solução final foi levada ao banho de gelo para o resfriamento;
- 7)Posteriormente a solução final foi deixada em repouso por 24h para saída do ar, posta em placa de petri e levada para secar em estufa a 35°C por aproximadamente 12 horas;
- 8)Os filmes secos foram retirados da placa de petri, embalados, protegidos da luz e conservados em dessecador.

4.7 Caracterização dos filmes orodispersíveis

4.7.1 Doseamento dos princípios ativos

Para doseamento dos princípios ativos presentes na formulação dos filmes orodispersíveis á base de extrato hidroalcóolico da semente de açaí, foi realizada a quantificação dos compostos fenólicos totais. A quantificação de polifenóis totais foi adaptada segundo metodologia apresentada por Singleton & Rossi (1965).O filme orodispersível foi imerso em 20 mL de água destilada e agitado até completa desintegração. Em um tubo de ensaio foi acrescentado 5 mL de água destilada, 3 mL da solução com filme orodispersível e 0,5 mL de reativo Folin Ciocalteu. Logo após três minutos de reação, foi incluído 1 mL de carbonato de sódio a 5% e deixado em repouso por 2 horas em ambiente escuro. A análise de absorbância foi efetuada em espectrofotômetro UV/VIS a 765 nm, na qual a água foi usada como branco. Para análise de quantificação, foi aplicada uma curva padrão contendo ácido gálico com concentrações de: 10, 30 ,50 70 e 90 µg/mL.

4.7.2 Determinação da espessura dos filmes

A espessura foi medida em 5 locais diferentes de todo o filme intacto usando um micrômetro digital, o teste foi realizado em triplicata e a espessura média registrada (Kamali,2022).

4.7.3 Ensaio de tração: ruptura e alongamento

Para determinar as propriedades de tração dos filmes, foi utilizado um Lloyd Materials Testing Texture Analyser, modelo TA1, conforme a American Society for Testing and Materials Standards. As amostras de teste (3 cm x 4 cm) foram cuidadosamente cortadas e fixadas entre as garras do aparelho. A distância programada entre as pinças foi de 50 mm e a velocidade de tração foi de 500 mm/min. Após isso, foram estabelecidos os resultados nas propriedades de tração como força máxima e alongamento na ruptura (%) (Moqbel *et al.*, 2016).

4.7.4 Determinação do teor de umidade por infravermelho

O teor de umidade do filme orodispersível foi determinado utilizando a balança de halogênio METTLER HB43-S através da radiação por infravermelho. A amostra do filme orodispersível foi pesada (3 g) em balança analítica e introduzida na balança determinadora de umidade para secagem a 105°C até peso constante. Após o resfriamento a balança foi estabilizada e o teor de umidade da amostra registrado. Esta análise foi realizada em triplicata.

4.7.5 Tempo de desintegração

O teste de desintegração foi realizado conforme Shivakumar *et al.* (2007) em água destilada e solução tampão fosfato (pH = 6,8). Os filmes orodispersíveis de 3,0 x 4,0 cm foram colocados em 50 mL de solução tampão fosfato e em 50 mL de água destilada à temperatura de 37 °C, com agitação na velocidade de 100 rpm. O tempo de desintegração foi calculado com o período do início da desintegração do filme até a dissolução completa na solução.

4.7.6 Capacidade de absorção de água

Para a determinação da capacidade de absorção de água no filme, um filme de 2 cm² foi pesado e posto em uma placa de Petri de 12 cm de diâmetro, com aproximadamente de 10 mL de água. O filme foi hidratado e retirado após tempos de 1, 5, 10, 20 e 30 minutos e verificado seu peso (Gupta *et al.*, 2021).

4.8 Teste de dissolução

O perfil de dissolução foi determinado com o método de dissolução Apparatus 2 preconizado pela Farmacopeia Europeia (2020). Foi utilizado um dissolutor Nova Etica MOD 299, operando na velocidade de 50 rpm em 400 mL de água destilada na temperatura de 37,5 °C. Foram retiradas alíquotas de 5 mL nos tempos de 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos e analisadas em espectrofotômetro UV/VIS a 765 nm .

4.9 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue® do filme orodispersível

O ensaio de Alamar Blue® foi realizado segundo metodologia descrita por Ahmed e seus colaboradores (1994). As células foram semeadas na concentração de 5×10^3 células/poço em microplacas de 12 poços. As células foram tratadas com os filmes orodispersíveis nas concentrações de 250 µM, na qual equivale a filme de $4,020 \text{ cm}^2$ (triplicata). O grupo controle consistiu exclusivamente com células MRC-5 tratadas somente com o meio de cultura. Após 3 horas de tratamento, 10 µL da solução de Alamar Blue® 0,4% foram adicionadas em cada poço da placa e após 2h de a leitura foi medida em leitor de microplaca (DTX800 Beckman e Coulter). A determinação da citotoxicidade foi avaliada por meio de teste de regressão linear através do software GraphPad Prism 6.0 (Almeida, 2017).

4.10 Estudo de estabilidade acelerada

Os testes de estabilidade das formulações foram realizados seguindo as normas publicadas pela Anvisa, conforme RDC nº. 964/2025, pela qual define normas para a realizar Estudos de Estabilidade em insumos farmacêuticos ativos e medicamentos. Para isso, os filmes orodispersíveis foram produzidos, acondicionados em filme plástico e armazenados em sachês aluminizados lacrados para não permitir a entrada de ar externo. Os filmes orodispersíveis foram mantidos em câmara climática a 40°C por um período de 90 dias.

Em triplicata, as análises do conteúdo do filme orodispersível á base de extrato hidroalcolico da semente de açaí foram realizadas nos tempos 0, 7, 15, 30, 60 e 90 dias (USP 41, 2021). As análises foram efetuadas em espectrofotômetro UV/VIS a 765 nm e, para que os filmes sejam considerados estáveis, é necessário que alcancem um nível de

recuperação entre 90% e 110% em relação ao padrão. Esta faixa também é relatada como critério de aceitação para o conteúdo em produtos acabados (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2024).

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da matéria prima vegetal

5.1.1 Determinação granulométrica

A análise granulométrica é de suma importância para a caracterização de materiais particulados, uma vez que estabelece a frequência das partículas dentro de classes de tamanho específicas. A determinação precisa do tamanho das partículas é fundamental para o entendimento do desempenho do material, para a otimização das formulações e para a garantia da consistência na produção (Santana *et al.*, 2019). Os resultados da porcentagem das partículas retidas em cada tamis estão representados na Tabela 1.

Tabela 1- Porcentagem das partículas retidas

Abertura tamis (mm)	Massa retida(g)	% Retida	% Retida acumulada	% Passante
1	19,67	78,68	78,68	21,32
0,85	1,45	5,80	84,48	15,52
0,71	0,98	3,92	88,40	11,60
0,60	0,45	1,80	90,20	9,80
0,50	0,47	1,18	91,38	8,63
fundo	1,98	8,63	100	0

Fonte: O autor

A semente de açaí apresenta uma elevada dureza, o que dificulta sua transformação em um pó de consistência mais fina. De acordo com o que foi analisado, foram observados que as partículas do pó da semente de açaí ficaram retidas na sua grande maioria entre os tamises de abertura 0,50 a 1 mm. Comparando os resultados com o que é preconizado pela Farmacopeia Americana (USP, 2024), conclui-se que o pó pode ser classificado como pó grosso. A Farmacopeia Brasileira (2024) não fornece os valores referente aos resultados obtidos nas análises.

Do ponto de vista tecnológico, essa característica é relevante, pois o tamanho de partícula influencia diretamente propriedades como área de superfície, solubilidade e, conseqüentemente, o desempenho em aplicações alimentícias, farmacêuticas ou cosméticas. Estudos apontam que a diminuição do tamanho das partículas pode promover aumento da área superficial e melhora da taxa de solubilidade, além de acelerar reações

químicas em matrizes vegetais em pó, como observado por Iztayev *et al.* (2024) em pós de trigo, abóbora, melão e cenoura. De forma semelhante, Kadam *et al.* (2012) relataram que partículas menores em pó de tomate favorecem propriedades de reidratação e elevam o índice de solubilidade em água.

5.1.2 Determinação do teor de umidade por infravermelho

O teor de umidade da semente de açaí foi de 7,85 % (tabela 2), e está conforme com o valor estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2024) para matérias primas vegetais. Barbosa e colaboradores (2021) obtiveram um resultado de 5,76 % , demonstrando um valor semelhante em virtude da mesma região de origem. Já Serrão e colaboradores (2021) demonstram um resultado de 10,15 %, valor que se próxima aos estudos anteriores. Mudanças sazonais podem levar a variações no teor de umidade dos materiais vegetais, conforme observado no teor de umidade das cascas das árvores e do alburno, que são influenciados por condições climáticas (Burmester, 1987).

De acordo com Nielsen (2010), o teor de umidade exerce uma influência significativa sobre a qualidade e a estabilidade das matérias-primas vegetais. Elevados níveis de umidade podem resultar em deterioração e crescimento microbiano, o que compromete a vida útil do material. Em contrapartida, um teor de umidade reduzido propicia a melhor preservação das matérias-primas e assegura a integridade dos nutrientes.

Tabela 2-Teor de umidade da semente de açaí

Estudos	Resultados obtidos (%)	Especificações (BRASIL, 2024)
O autor	7,85 ±0,51	<14%
(BARBOSA <i>et al.</i> , 2021)	5,76	
(SERRÃO <i>et al.</i> , 2021)	10,15	

Fonte: O autor

Em estudos de Lavelli e Kerr (2019) foi observado a influência da umidade na degradação de vários compostos bioativos, incluindo antocianinas, flavonóides, carotenoides e hidrolisados de proteínas, destacando que estabilidade diminui com o aumento da atividade da água , particularmente para antocianinas.

5.1.3 Determinação de cinzas totais

O teor de cinzas é um componente chave da análise aproximada para avaliação nutricional, fornecendo informações sobre o resíduo inorgânico em amostras de alimentos (Nielsen; Ismail, 2016). Além disso, serve como referência para avaliar as concentrações de metais pesados em materiais vegetais, oferecendo uma base mais consistente do que apenas a matéria seca (Claussen, 1990). Os resultados da determinação de cinzas totais da semente de açaí estão representados na Tabela 3.

Tabela 3-Determinação de cinzas totais

Estudos	Resultados obtidos (%)	Especificações (BRASIL, 2024)
O autor	1,42 ±0,20	Máximo 14%
(COSTA <i>et al.</i> , 2021)	1,29	
(FEITOZA <i>et al.</i> , 2022)	1,89	

Fonte: O autor

O valor obtido de cinzas totais se encontra dentro do estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2024) para matéria prima vegetal, que é no máximo 14%. Costa *et al.* (2021) obteve valor semelhantes de 1,29 %. Fatores como tipo de solo e práticas de fertilização podem afetar o teor de cinzas dos materiais vegetais (Platace *et al.*, 2015).

5.2 Extrato hidroalcoólico da semente de açaí

Para verificar qual tempo de extração hidroalcoólica geraria resultados mais expressivos de resíduo seco, teor de polifenóis e teor de flavonoides, foram preparados extratos em 2, 5 e 10 dias. Após a obtenção, cada extrato foi caracterizado físico-quimicamente e os resultados foram comparados estatisticamente para identificar o tempo mais adequado de extração, considerando que o aumento do tempo pode favorecer a difusão e a solubilização de compostos bioativos para o solvente.

Primeiro, para verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre os três tempos avaliados, aplicou-se a ANOVA one-way (95% de confiança). Observou-se diferença estatística significativa, pois o F calculado (150,12) foi superior ao F crítico (5,14), indicando que pelo menos um tempo de extração apresentou desempenho diferente dos demais para as variáveis analisadas.

Em seguida, para identificar entre quais tempos essas diferenças ocorriam, foi aplicado o teste t de Student (95% de confiança). A comparação entre 2 e 5 dias mostrou ausência de diferença significativa, já que o t calculado (1,52) foi menor que o t crítico

(2,78). Isso sugere que, até 5 dias, a extração dos compostos avaliados não aumentou o suficiente para gerar variação estatisticamente detectável.

Por outro lado, nas comparações envolvendo 10 dias, foram observadas diferenças estatisticamente significativas: entre 2 e 10 dias, o *t* calculado (11,89) foi maior que o *t* crítico (2,78); e entre 5 e 10 dias, o *t* calculado (38,11) também superou amplamente o *t* crítico (2,78). Esses resultados demonstraram que o tempo de 10 dias proporcionou uma extração significativamente superior, reforçando que o tempo de extração influencia de forma significativa a obtenção de compostos bioativos no extrato hidroalcoólico.

O extrato hidroalcoólico de 10 dias foi escolhido para dar continuidade ao desenvolvimento do projeto, uma vez que apresentou diferença significativa nos testes de estatísticas realizados, comparado aos extratos de 2 e 5 dias, no que se refere ao conteúdo de polifenóis e flavonoides. Os resultados das análises físico-químicas dos extratos hidroalcoólicos referente aos tempos de 2, 5 e 10 dias, estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros físico-químicos extrato hidroalcoólico

Parâmetros/tempo	2 dias	5 dias	10 dias
Resíduo seco (%)	1,03 ±0,06	1,30±0,01	1,84±0,08
Polifenóis (mg EAG/l)	44,26 ±1,34	43,03±0,39	53,68±0,29
Flavonoides(µg QE/mL)	30,92±0,61	31,15±0,15	36,22±0,61
pH	6,21±0,01	6,06±0,03	5,93±0,08
Densidade relativa (g/mL)	0,95±0,01	0,95±0,03	0,98±0,01
Viscosidade (cP)	5	5	4,5

Fonte: O autor

Diversos estudos indicam que tempo e temperatura são variáveis determinantes para o desempenho do processo extrativo, pois controlam a difusão do solvente na matriz, a solubilização e a transferência de massa dos compostos para o extrato, impactando diretamente o rendimento e a recuperação de compostos bioativos. Tsakona, Galanakis e Gekas (2012) destacam justamente esses dois fatores como os principais responsáveis por modificar o rendimento da extração.

5.2.1 Determinação de resíduo seco

O resultado encontrado para a determinação de resíduo seco no extrato da semente de açaí foi de 1,84% ± 0,08%, ou seja 1,84 g de sólidos solúveis para cada 100 mL de solução extrativa. Conforme os resultados obtidos, pode-se afirmar que a concentração de

sólidos totais no extrato hidroalcóolico é ínfima, o que acarretou um baixo rendimento na hora da secagem.

Esse comportamento pode ser explicado pelo fato de que o resíduo seco é fortemente dependente da eficiência de extração, a qual varia conforme características da matéria-prima e as condições do processo. Nesse sentido, diversos fatores podem influenciar a quantidade de sólidos extraídos, como o método utilizado, o grau de processamento da amostra, a parte vegetal selecionada, a origem do material, o tipo e a concentração do solvente, além da temperatura e do tempo de extração (Tiwari *et al.*, 2011). Portanto, o baixo teor de resíduo seco observado sugere que ajustes nessas variáveis podem ser necessários para elevar o rendimento.

5.2.2 Determinação de polifenóis totais

A quantificação dos polifenóis é crucial para entender sua bioatividade e efeitos na saúde. A quantificação precisa permite verificar de forma mais aprofundada a relação entre a ingestão de polifenóis e as respostas fisiológicas, auxiliando no desenvolvimento de novas diretrizes dietéticas (Mena; Crozier, 2022).

Tabela 5-Teor de polifenóis em extratos da semente de açaí

Estudos	Resultados obtidos
O autor	53,68±0,29 mg EAG/l
(FERNANDES <i>et al.</i> , 2011)	16,89 mg EAG/l
(OLIVEIRA, 2014)	2,25 mg EAG/100g
(COSTA <i>et al.</i> , 2021)	245,51 mg EAG/100g

Fonte: O autor

O valor obtido de polifenóis do extrato hidroalcóolico da semente de açaí foi de 53,68 mg EAG/L. Fernandes *et al.* (2011) obteve um valor de 16,89 mg EAG/L, onde a mesma considera esse valor como insignificante. No estudo de Oliveira (2014) o teor de polifenóis foi de 2,25 mg EAG/100g e esteve muito abaixo do valor encontrado por Costa *et al.* (2021) de 245,51 mg EAG/100g. A escolha dos métodos de preparação e extração da amostra afeta significativamente a quantificação dos polifenóis. Fatores como composição do solvente, tamanho das partículas, temperatura, relação sólido/solvente e tempo são cruciais para otimizar a eficiência da extração (Luthria, 2009).

Além disso, no estudo de Sathasivan (2022) foi descoberto que os estágios iniciais de desenvolvimento das sementes de açaí exibiram maior atividade antioxidante e conteúdo

de polifenóis, sendo as procianidinas os principais componentes em todos os estágios. Odendaal e Schauss (2014) ao analisar o conteúdo de polifenóis no extrato de semente de açaí obteve um resultado de 683 mg/L a 2532 mg/L e constatou que métodos adequados de processamento e armazenamento são cruciais para manter a densidade nutricional e o potencial bioativo do açaí.

5.2.3 Determinação de flavonoides totais

No extrato hidroalcóolico da semente de açaí o teor de flavonoides foi de 35,22 µg QE/mL. A polaridade dos solventes é um fator crítico e resulta nos maiores rendimentos de extração de flavonoides (Norlia *et al.*, 2014).

Os flavonoides demonstraram vários efeitos promotores da saúde, incluindo propriedades antioxidantes, hipocolesterolêmicas e antiinflamatórias, bem como a capacidade de modular a sinalização celular e a expressão gênica relacionada ao desenvolvimento de doenças (Thilakarathna; Rupasinghe, 2013).

O teor de flavonoides na semente de açaí encontrado por Previtali-Silva *et al.* (2024) variou conforme os solventes selecionados para a solução extrativa, onde o extrato hidroalcóolico obteve o valor de $3,07 \pm 0,09$ µg EQ/g, a solução de hexano $7,14 \pm 0,10$, a solução de diclorometano $16,35 \pm 0,16$, a solução de acetato de etila $12,56 \pm 0,07$ e o extrato aquoso alcançando o maior valor de $26,60 \pm 0,23$. Já no estudo de Chung (2012) com a polpa do açaí a extração de flavonoides se mostrou mais eficaz em água obtendo $1,88 \pm 0,01$ µg EQ/100g, seguindo do metanol com $1,20 \pm 0,37$ e o etanol com a menor quantidade de $0,37 \pm 0,01$.

Além disso, a temperatura é um fator de suma importância na extração de flavonoides. Em estudo de Duy *et al.* (2019) foi observado que uma faixa de temperatura de extração de 60 a 80° C era ideal para maximizar o conteúdo total de flavonoides.

5.2.4 Determinação de pH

O pH do extrato hidroalcóolico da semente de açaí foi determinado pela média de três análises, descrita de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 7ª edição (2024), resultando em um valor de $5,93 \pm 0,08$, demonstrando a natureza ácida da solução extrativa. O pH de uma solução hidroalcóolica tem impacto direto na concentração dos metabólitos secundários, bem como sobre a atividade antioxidante e antifúngica (Masyita *et al.*, 2024).

5.2.5 Determinação de densidade relativa

O extrato hidroalcoólico da semente de açaí apresentou densidade relativa de $0,980 \pm 0,01$ g/mL. Esse resultado é compatível com o comportamento esperado para misturas etanol-água, nas quais a densidade do sistema varia de maneira direta com a composição do solvente e a temperatura de medição. Dessa forma, o valor inferior a 1,0 observado no presente estudo pode ser interpretado como indicativo de que a solução extrativa mantém características físicas predominantes do veículo hidroalcoólico, já que o etanol contribui para reduzir a densidade em comparação à água (Danahy; Minnick; Shiflett, 2018).

5.2.6 Determinação de viscosidade

O valor obtido para a viscosidade do extrato hidroalcoólico da semente de açaí foi 4,5 cP. A viscosidade constitui um atributo de suma importância nos fluidos, na qual está associada à resistência interna que gera atrito entre as camadas no momento em que essas se deslocam em diferentes velocidades (Vertchenko; Vertchenko, 2017).

Além disso, é importante destacar que a viscosidade de soluções etanol-água depende fortemente da composição e da temperatura, podendo variar de forma significativa (Mizerovski; Smirnov, 2021).

5.2.7 Avaliação do potencial oxidante por DPPH

O ensaio DPPH envolve a redução do radical DPPH por antioxidantes, resultando numa mudança de cor do roxo para o amarelo, que é medida por espectrofotometria a 517 nm. Esta alteração indica a capacidade de eliminação de radicais do antioxidante (Malki; Touati, 2019). É também aplicado para avaliar o potencial antioxidante de vários vegetais, destacando os benefícios para a saúde no combate ao stress oxidativo (Jahan; Padhi; Verma, 2024). Os valores de CI_{50} dos extratos hidroalcoólicos referente aos tempos de 2, 5 e 10 dias, estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6- CI_{50} DPPH ($\mu\text{g/mL}$)

Dias	Resultado	Referência (Ác.Gálico)
2	24,68 $\pm$ 0,02	10,04 $\pm$ 0,01
5	24,61 $\pm$ 0,01	
10	12,03 $\pm$ 0,02	

Fonte: O autor

A partir dos resultados obtidos no experimento, é possível determinar o valor de CI_{50} do extrato, na qual se refere à capacidade do agente antioxidante em capturar 50% dos radicais livres DPPH que estão presentes na solução (Puton *et al.*, 2018). Dessa forma, o extrato hidroalcoólico da semente de açaí obteve um valor de CI_{50} de 12,03 $\mu\text{g/mL}$ no 10º dia, demonstrando uma alta atividade antioxidante. Quanto menor o valor da CI_{50} e mais próximo da referência (10,04 $\mu\text{g/mL}$), maior será a atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico. No estudo de Yamaguchi *et al.* (2015) com o extrato hidroalcoólico da semente de açaí (PA), o resultado da IC_{50} foi de 15,33 $\mu\text{g/mL}$, demonstrando um valor semelhante ao do estudo. A semelhança entre este estudo e os de Yamaguchi *et al.* (2015) pode ser explicada por diversos fatores como o método de coleta e armazenamento da matéria prima vegetal, a época do ano em que foram coletadas, as características do solo, o tipo/proporção de solvente aplicado e a forma de preparo do extrato hidroalcoólico.

5.4 Cálculo de transposição de doses

A definição de uma dose inicial máxima recomendada em humanos é uma etapa essencial nas fases iniciais de estudos clínicos, que têm como principal objetivo a segurança. A utilização da escala alométrica possibilita uma avaliação mais exata da dosagem inicial do tratamento, diminuindo consideravelmente os riscos de reações adversas nas etapas iniciais de pesquisa clínica (Jacob; Nair; Morsy, 2022).

A dose máxima inicial humana recomendada do extrato de semente de açaí foi 3,24 mg/kg, na qual essa estimativa corresponde a uma dose diária aproximada de 200 mg/dia para um adulto de 60 kg, o que equivale a 4 filmes orodispersíveis. Essa determinação teve como base o estudo de Okinga *et al.* (2020), que avaliou o extrato em ratos Wistar na concentração de 200 mg/mL, obtendo resultados satisfatórios quando comparado a fluoxetina de 10 mg.

5.5 Produção dos filmes orodispersíveis

O método de casting é, atualmente, o processo mais utilizado na fabricação de filmes orodispersível na indústria, devido à sua versatilidade e simplicidade na produção (Reuther *et al.*, 2025). Inicialmente foi realizado o planejamento e a produção de uma formulação placebo conforme demonstrado na tabela 7. Tais procedimentos foram realizados com a razão de avaliar as interações entre os componentes, as propriedades organolépticas e a solubilidade.

Tabela 7- Planejamento quali-quantitativo

Excipientes	Quantidade
HPMC	2%
PEG 400	0,50%
Sacarose	0,15%
Ácido cítrico	0,25%
LESS	0,25%
Nipagin	0,1%
Nipazol	0,05%
Água	Qsp 100%

Fonte: O autor

O planejamento quali-quantitativo demonstrou resultados satisfatórios, apresentando homogeneidade adequada, aspecto límpido e tempo de solubilidade dentro dos parâmetros estabelecidos pela literatura. Considerando os resultados positivos alcançados com apenas os excipientes, foi realizada a adição do extrato hidroalcoólico da semente de açaí nas formulações posteriores.

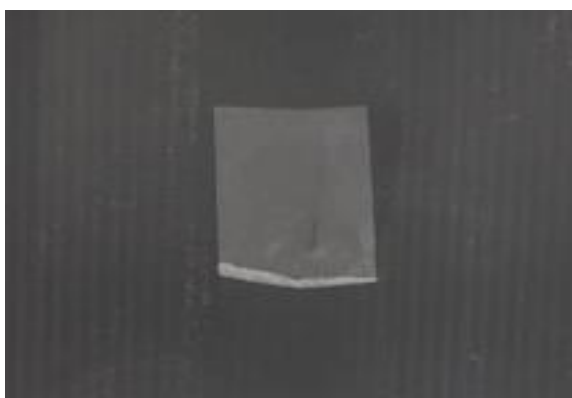


Figura 10- Filme orodispersível placebo

Fonte: O autor, 2025.

Conforme apresentado na tabela 8, foram realizadas diversas combinações de excipientes e concentrações no desenvolvimento dos filmes orodispersíveis com extrato da semente de açaí, com o objetivo de identificar a formulação que cumprisse os critérios desejados para dar continuidade ao estudo.

Tabela 8- Formulações filme orodispersível

Componentes (%)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
EHSA	25%	25%	20%	20%	20%	20%	25%	20%	20%	20%	20%	20%
HPMC	2%	2,5%	2%	2%	2%	1,50%	1,50%	2%	1%	2,20%	2%	2%
PVP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,80%	1%	-
Amido solúvel	-	-	-	2%	-	-	1%	1%	0,70%	-	0,50%	-
Amido de milho	-	-	-	-	2%	-	-	-	-	-	-	-
PVA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1%
CMC	-	-	-	-	-	-	-	-	0,30%	-	-	-
PEG 400	0,5%	0,75%	0,70%	0,80%	0,80%	0,70%	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%
Sacarina	0,15%	0,15%	0,40%	0,50%	0,50%	0,40%	0,50%	0,50%	0,40%	0,30%	0,40%	0,30%
Ácido cítrico	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,35%	0,35%	0,35%	0,35%
LESS	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,35%	0,35%	0,40%	0,35%	0,40%
Nipagin	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Nipazol	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Trietolamina	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.	qs.
Água (q.s.p)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: O autor

Dentre as formulações avaliadas, a de número 10 foi selecionada para dar continuidade ao estudo, pois se destacou por apresentar características satisfatórias quanto ao aspecto visual, homogeneidade e melhor tempo de solubilização quando comparada às demais.

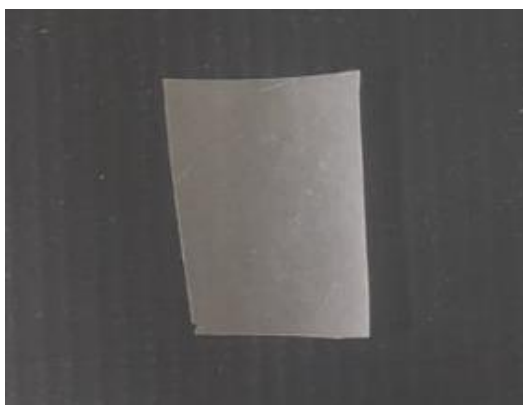


Figura 11- Formulação F10

Fonte: O autor, 2024.

5.6 Caracterização dos filmes orodispersíveis

5.6.1 Doseamento dos princípios ativos

O filme orodispersível contendo extrato hidroalcoólico das sementes de açaí apresentou um teor de polifenóis equivalente a 92,71 mg EAG/L. No estudo de Hernández-Carrillo et al. (2015), que desenvolveu filmes comestíveis a partir de cascas de laranja e toranja, foram encontrados teores de compostos fenólicos totais de 25,6 mg EAG/g e 31,62 mg EAG/g, respectivamente. Entretanto, o desempenho desses sistemas não depende apenas da quantidade inicial de polifenóis incorporada, mas também de como eles ficam distribuídos e retidos na matriz polimérica e de como são liberados. Nesse sentido, a liberação de polifenóis pode ser significativamente influenciada pela combinação de excipientes e pela presença de outras substâncias ativas, que alteram interações físico-químicas e a mobilidade dos compostos no filme (Pham; Nguyen; Nguyen, 2023).

5.6.2 Determinação de espessura dos filmes

A espessura dos filmes orodispersíveis apresenta uma relação direta com suas propriedades mecânicas, influenciando tanto a resistência à tração quanto a flexibilidade. Filmes com baixa espessura podem não ter a integridade mecânica necessária, enquanto os filmes excessivamente espessos podem não se desintegrar rapidamente na cavidade oral (Centkowska; Lawrecka; Sznitowska, 2020).

Os filmes orodispersíveis desenvolvidos no presente estudo apresentaram espessura média de $90 \pm 0,03 \mu\text{m}$. Em comparação, Thummala, Maddi e Avula (2022) obtiveram filmes com aproximadamente $50 \mu\text{m}$ de espessura utilizando combinações de polímeros como HPMC, PVA e PVP. A seleção do polímero e sua concentração na composição do filme têm um impacto considerável na espessura do filme. Polímeros como HPMC e PVA são frequentemente utilizados no desenvolvimento de filmes orodispersíveis devido às suas características benéficas em relação a resistência e flexibilidade (Olechno; Basa; Winnicka, 2021). Conforme a literatura, a espessura ideal para filmes orodispersíveis deve situar-se na faixa de 50 a 150 micrômetros (Centkowska; Lawrecka; Sznitowska, 2020).

5.6.3 Ensaios de tração: ruptura e alongamento

As propriedades mecânicas, como a resistência à tração e a flexibilidade, são essenciais para assegurar que os filmes orodispersíveis possam ser manipulados sem se rasgar ou se romper. Os filmes devem ser adequadamente resistentes para suportar o armazenamento e a manipulação pelos pacientes, especialmente em grupos como crianças e idosos, que podem apresentar maior dificuldade no uso de formas farmacêuticas mais delicadas (Tamanini *et al.*, 2023).

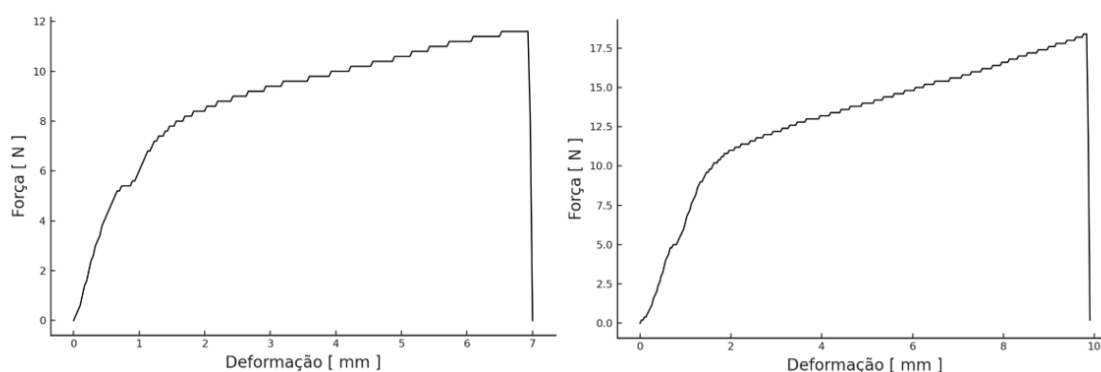


Figura 12- Gráfico (força x deformação) do filme orodispersível placebo (esquerda) e com extrato (direita).

Tabela 9- Parâmetros de propriedades mecânicas dos filmes orodispersíveis

Filme orodispersível	Força max. (N)	Deformação	Tensão na ruptura (MPa)	Elongação (%)
Com extrato	18,04±1,2	9,90±0,01	13,63±1,45	15,23±0,1
Placebo	12,02±0,9	7,01±0,00	8,89±1,30	10,77±0,1

Fonte: O autor

Os resultados demonstraram diferenças significativas nas propriedades mecânicas entre os filmes orodispersíveis com o extrato hidroalcoólico de semente de açaí e aqueles sem o extrato. Os filmes formulados com o extrato demonstraram maior resistência mecânica, exigindo uma força maior para a ruptura quando comparados aos filmes sem o extrato. Além disso, se observou um aumento tanto na tensão de ruptura quanto na elongação, indicando que a incorporação do extrato promoveu alterações relevantes no comportamento mecânico do filme.

No estudo desenvolvido por Medanha (2023) na produção de filmes transdérmicos utilizando diferentes tipos de amidos amazônicos em combinação com variadas blendas poliméricas, demonstraram uma variação significativa na força máxima dos filmes, com

valores entre 25,13 a 55,53 N, evidenciando que a matriz polimérica e a natureza do princípio ativo exercem influência direta sobre as propriedades mecânicas do material.

5.6.4 Determinação do teor de umidade por infravermelho

O teor de umidade nos filmes orodispersíveis é um fator de suma importância que influencia diretamente as propriedades mecânicas e sua estabilidade. Filmes com menor teor de umidade tendem a apresentar melhores atributos mecânicos, tais como maiores resistências à tração e menores tempos de desintegração (Pechová *et al.*, 2018).

O filme orodispersível do extrato hidroalcólico da semente de açaí obteve um teor de umidade de $7,55 \pm 1,2$ %. No estudo de Lamolha; De Senna e De Oliveira (2022) o filme orodispersível desenvolvido com melatonina obteve um valor para a umidade de 8%. Já Weber (2022) identificou que os filmes à base de HPMC apresentaram os melhores resultados no controle de umidade, com um teor de apenas 4,3%, em comparação com outras matrizes poliméricas para o desenvolvimento de filmes com vitamina B12. O teor de umidade afeta a velocidade com que o filme se desintegra na boca. Filmes com umidade adequada se desintegram rapidamente, o que aumenta a liberação do fármaco e melhora a adesão do paciente (Jadach; Kowalczyk; Froelich, 2024).

5.6.5 Tempo de desintegração

O tempo de desintegração é um elemento essencial para os filmes orodispersíveis, pois influencia a rapidez com que o filme se dispersa na boca. Um período de desintegração menor eleva a praticidade da administração, fazendo do filme orodispersível uma opção mais eficiente em comparação aos comprimidos convencionais (Inoue; Odate; Fukami, 2024). Os tempos de desintegração dos filmes orodispersíveis se encontram na tabela 6.

Tabela 10- Tempo de desintegração

Meio	Com extrato	Placebo
Água destilada	$4,51 \pm 0,5$	$3,29 \pm 0,1$
Tampão fosfato (pH 6,8)	$10,15 \pm 0,3$	$10,28 \pm 0,1$

Fonte: O autor

Os resultados demonstraram uma diferença significativa no comportamento dos filmes entre os meios testados. Isso se explica pela competição com os grupos poliméricos

hidrofílicos por moléculas de água, reduzindo a velocidade de hidratação da matriz. Além disso, observa-se que os filmes orodispersíveis placebo apresentaram um tempo de desintegração menor quando comparado aos filmes contendo o extrato hidroalcolico da semente de açaí. Essa diferença pode ser atribuída à ausência dos componentes do extrato, que demonstram interagir com a matriz polimérica, modificando suas propriedades de hidratação e solubilidade (Bagde; Rohera, 2024).

No desenvolvimento de filmes orodispersíveis de pirazinamida, Matawo; Adeleke e Wesley-Smith (2020) testaram diferentes combinações de matrizes poliméricas, observando tempos de desintegração que variaram entre 30 segundos a 5 minutos. Os resultados demonstraram que a natureza dos polímeros utilizados e sua concentração na formulação são os fatores que mais influenciam na velocidade de desintegração dos filmes orodispersíveis.

5.6.6 Capacidade de absorção de água

A capacidade de absorção de água pelos filmes orodispersíveis apresenta uma relação direta com seu tempo de desintegração. Formulações que exibem um intumescimento mais rápido tendem a se desagregar mais rapidamente na cavidade oral, tornando essa uma característica vantajosa (Sweta; Jindal, 2024). A capacidade de absorção de água do filme orodispersível em diferentes meios estão apresentados na tabela 10.

Tabela 11- Capacidade de absorção

Água		Solução tampão-fosfato (pH 6,8)	
Tempo (min)	Absorção (%)	Tempo (min)	Absorção (%)
1	241,6	1	298,1
5	554,1	5	570,5
10	707,5	10	674,1
20	709,1	20	717,8
30	709,3	30	718,1

Fonte: O autor

Os resultados do estudo demonstram que o filme orodispersível desenvolvido apresentou notável capacidade de absorção hídrica. O material demonstrou um aumento de 241,6 % em seu volume já no primeiro minuto de teste, com o aumento exponencial até atingir o tempo de 10 minutos (707,5 %). A partir desse ponto, manteve estabilidade até o final do experimento (709,3 %), indicando uma completa hidratação da matriz polimérica.

No estudo de Sueiro (2024) com o desenvolvimento de filmes orodispersíveis utilizando gelatina e pullulan como matriz polimérica, se obteve uma absorção de 463,68% em 5 minutos. A escolha do polímero impacta significativamente o comportamento de absorção dos filmes orodispersíveis. Filmes produzidos com polímeros hidrofílicos como a HPMC tendem a apresentar maior intumescimento devido à sua capacidade de absorver água (Shah; Deshpande, 2014).

5.6.7 Teste de dissolução

O teste de dissolução representa uma etapa fundamental tanto no desenvolvimento quanto no controle de qualidade de filmes orodispersíveis. Esse teste permite avaliar o perfil de liberação do princípio ativo, garantindo que o fármaco seja absorvido pelo organismo. Por essa razão, constitui uma análise obrigatória em todas as etapas no desenvolvimento de novos medicamentos (Prajapati *et al.*, 2013). O perfil de dissolução do filme orodispersível em água destilada é apresentado no gráfico a seguir.

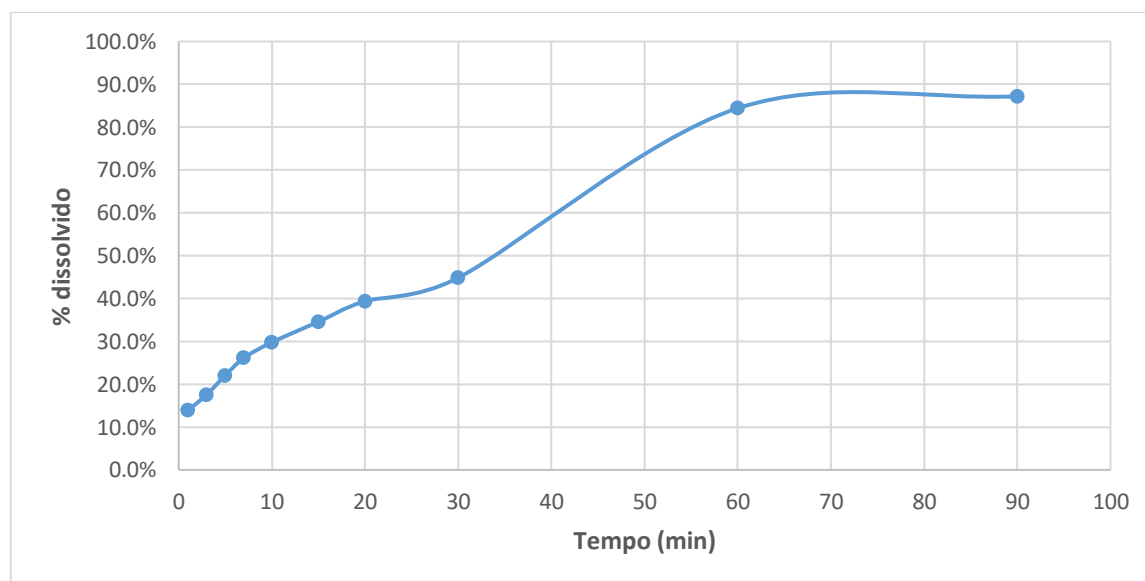


Gráfico 1- Perfil de dissolução do filme orodispersível contendo o extrato hidroalcoólico da semente de açaí

O gráfico de dissolução do filme orodispersível contendo extrato hidroalcoólico de semente de açaí revelou um comportamento de liberação onde se observa, nos primeiros 10 minutos, um aumento na velocidade de dissolução até atingir os 30%, demonstrando uma liberação inicial de polifenóis relativamente rápida. No período de 10 a 30 minutos a curva continua a progredir, embora de maneira mais sutil, chegando até os 45 %. Esse desempenho demonstra uma liberação gradual e controlada de polifenóis conforme a

formulação se decompõe. Entre 30 e 60 minutos, há um aumento expressivo na taxa de dissolução com a curva alcançando os 85%, o que se conclui que grande parte dos polifenóis estão sendo liberados nesse período. Após os 60 minutos nota-se uma manutenção da concentração até os 90%, finalizando o processo de dissolução.

Os principais compêndios como a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.), Farmacopeia Americana (USP) e a Farmacopeia Brasileira (2024), não estabelecem parâmetros específicos para o perfil de dissolução dos filmes orodispersíveis. No estudo de Silva *et al.* (2023) no desenvolvimento de filme orodispersível de mesilado de doxazozina, com a mesma matriz polimérica, obtendo um perfil de dissolução de aproximadamente 90 % em 10 minutos e após 15 minutos, todo o filme orodispersível foi dissolvido. A concentração da matriz polimérica na formulação é o fator que mais impacta o perfil de dissolução e a velocidade de desintegração dos filmes orodispersíveis

5.6.8 Avaliação da citotoxicidade pelo método Alamar Blue® do extrato hidroalcóolico da semente de açaí e do filme orodispersível

O ensaio Alamar Blue apresenta-se como uma técnica vantajosa para análise de proliferação e viabilidade celular, se destacando por sua sensibilidade e custo acessível. Este método tem se mostrado particularmente útil em estudos pré-clínicos, permitindo avaliar de forma eficiente os efeitos de compostos químicos sobre culturas celulares. Sua aplicação é especialmente relevante em substâncias com potencial terapêutico, contribuindo significativamente para descoberta de novos fármacos (Longhin *et al.*, 2022)

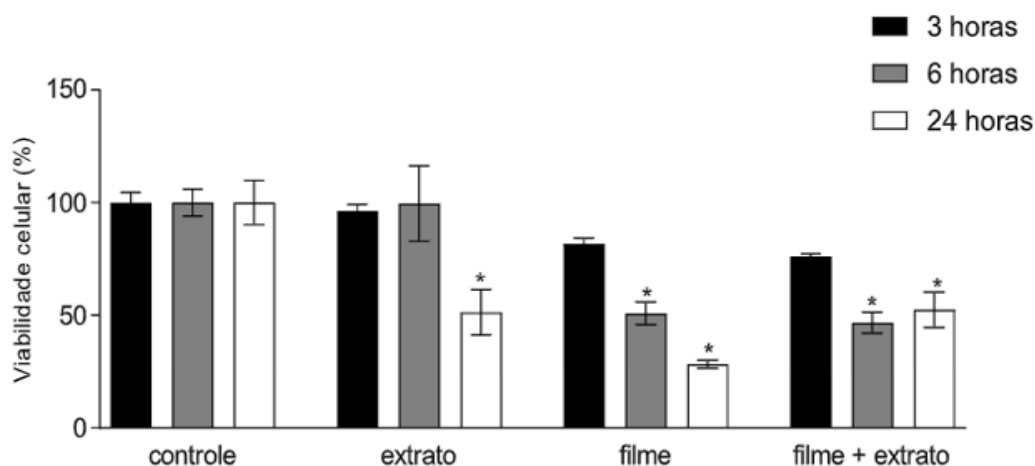


Gráfico 2- Efeito do extrato hidroalcóolico de *Euterpe* sp. e do filme orodispersível com e sem o extrato de *Euterpe* sp. na viabilidade de células MRC-5.

Na avaliação da viabilidade celular pelo método de Alamar Blue ,correspondeu aos tempos de 3, 6 e 24 horas em culturas de fibroblastos (MRC-5). Conforme resultados apresentados no gráfico 2 o extrato hidroalcóolico não apresentou efeito citotóxico nos tempos de 3 e 6 horas, apresentando viabilidade celular de 96,32% e 99,65% respectivamente. Em 24 horas o extrato hidroalcóolico demonstrou efeito citotóxico significativo, reduzindo a viabilidade celular para 52,47%. No estudo de Carvalho (2020) com o extrato etanoico de *Melaleuca leucadendra* foi observado uma citotoxicidade acentuada, próxima aos 100 %, em condições experimentais semelhantes ao presente trabalho. Esta diferença pode ser atribuída a natureza do solvente extrator, onde o etanol induz o estresse oxidativo, potencializando a citotoxicidade (Karadayian; Bustamante; Lores-Arnaiz, 2021). Além disso, as diferenças na composição química entre as espécies vegetais estudadas resultam em perfis fitoquímicos distintos.

Tabela 12- Viabilidade celular em células MRC-5

	3 horas	6 horas	24 horas
Controle	99,99±4,59	100,00±5,96	100,00±9,79
Extrato	96,32±2,86	99,65±8,72	52,47±8,62
Filme/placebo	81,76±2,47	50,86±5,03	28,31±1,79
Filme/com extrato	76,18±1,19	46,71±4,62	41,38±7,95

Fonte: O autor

Os ensaios de viabilidade celular demonstraram que os filmes orodispersíveis apresentaram baixa viabilidade celular nos períodos de 6 e 24 horas, com resultados positivos apenas nas primeiras 3 horas de exposição. Além disso, não foi observado diferença significativa entre o filme orodispersível contendo extrato e placebo, demonstrando que o efeito citotóxico está mais relacionado às características ácidas da formulação do que à natureza do extrato. Matawo; Adeleke e Wesley-Smith (2020), ao avaliarem filmes orodispersíveis de pirazinamida em hepatócitos (HepG2) por 24 horas, observaram uma viabilidade celular de 60% na maior concentração testada e 100% na menor concentração. Da mesma forma, Bülbül *et al.* (2019) ao desenvolver filmes orodispersíveis de quetiapina, testados em células Caco-2 por 24 horas, observou um efeito citotóxico significativo (95,9 %) na maior concentração (300µM) e uma viabilidade celular de quase 100 % na menor concentração (50µM).

Devido a característica de desintegração rápida, o tempo de contato com a mucosa bucal é baixo, minimizando possíveis efeitos adversos. Além disso, com o valor de viabilidade celular em 76,18% após 3 horas de exposição, comprova a biocompatibilidade e segurança da formulação no período proporcional ao seu tempo de permanência na cavidade oral.

5.7 Estudo de estabilidade acelerada

A avaliação do teor de polifenóis dos filmes orodispersíveis foi dirigido ao longo de 90 dias de estabilidade acelerada em câmara climática ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ UR}$). As quantificações foram realizadas por UV-VIS e o teor de polifenóis analisados durante o período de teste. Os resultados obtidos do teor de polifenóis no período de 90 dias se encontram-se no gráfico 3.

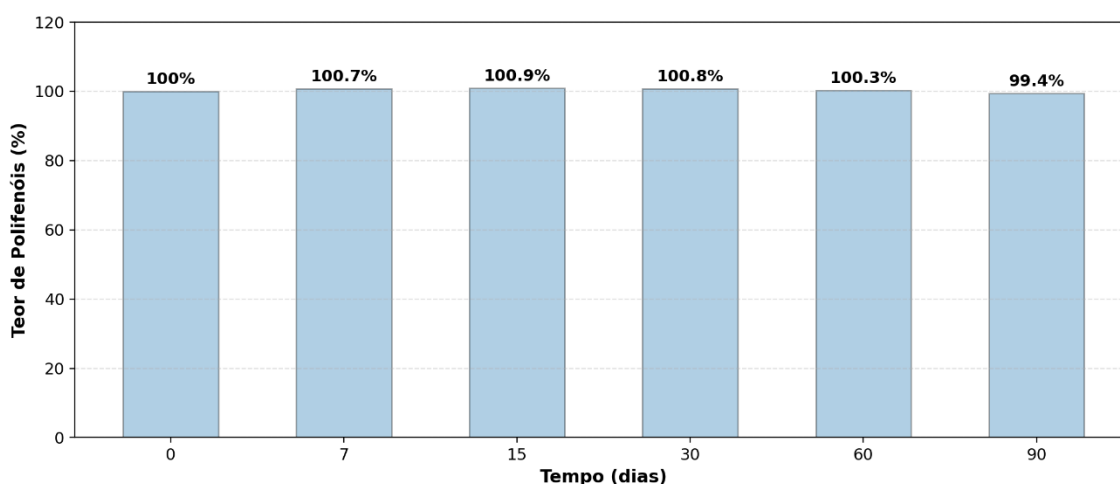


Gráfico 3- Avaliação do teor de polifenóis no filme orodispersível ao longo do período do período do estudo de estabilidade acelerada (90 dias) em câmara climática ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ UR}$).

Ao longo dos 90 dias de armazenamento em câmara climática ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ UR}$), não foi observada degradação dos polifenóis nos filmes orodispersíveis. Os resultados demonstraram estabilidade das formulações, mantendo teores de polifenóis entre os parâmetros de 90% a 110% da concentração inicial, atendendo aos requisitos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2024).

Além disso, no início do teste ao sétimo dia, foram observadas mudanças em relação ao seu aspecto e maleabilidade. A partir do sétimo dia até o fim do período de teste, não foram observadas mudanças significativas.

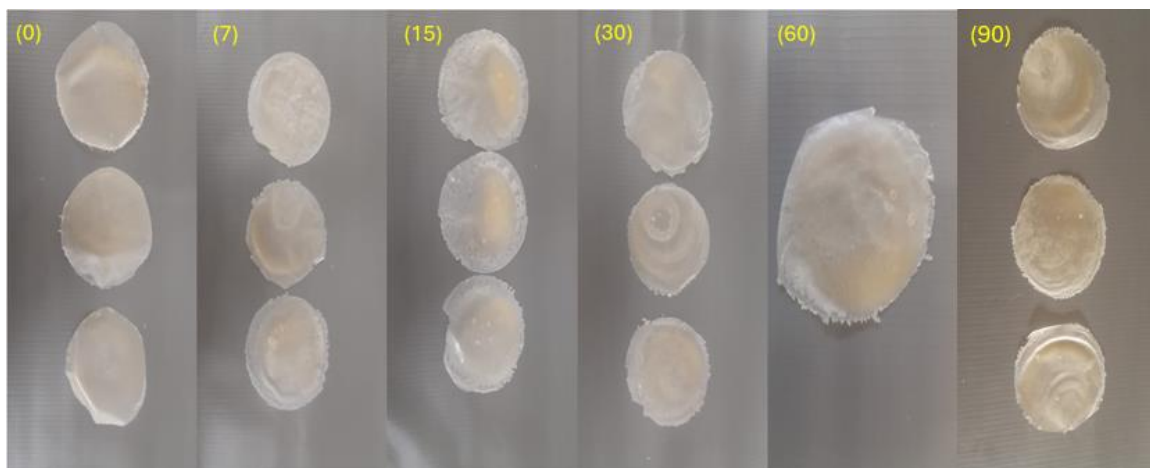


Figura 13- Filmes orodispersíveis em relação ao tempo em câmara climática ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%$ UR)

6. CONCLUSÃO

- As análises físico-químicas da semente de *Euterpe sp.* demonstrou características propícias para a extração de substâncias bioativas, como polifenóis e flavonoides.
- O extrato hidroalcólico da semente de açaí obteve valores significativos de polifenóis (53,68 mg EAG/l) no período de 10 dias, além de uma potente atividade antioxidante. Esses resultados são um grande avanço para o uso de resíduos vegetais como princípio ativo de formulações farmacêuticas.
- O extrato hidroalcólico da semente de açaí apresentou baixo potencial citotóxico em 3 horas, o que é compatível com o seu uso, considerando que o filme se desintegra completamente em cerca de 1 hora. Esses achados indicam boa biocompatibilidade e sugerem um perfil de segurança promissor para o desenvolvimento de produtos, especialmente para administração oral.
- O filme orodispersível desenvolvido com o extrato hidroalcólico da semente de açaí obteve resultados satisfatórios em seus principais requisitos como desintegração (4,51 minutos em água), absorção (298,1%/1 min) e dissolução (85%/ 60 min.).
- O filme orodispersível desenvolvido apresentou características favoráveis para um uso seguro e biocompatível. Em razão da desintegração rápida, o tempo de contato com a mucosa bucal é reduzido, o que tende a minimizar possíveis efeitos adversos. Além disso, a viabilidade celular de 76,18% em 3 horas de exposição reforça a biocompatibilidade e sugere segurança pelo período compatível com seu tempo de permanência na cavidade oral.
- O filme orodispersível apresentou um perfil de dissolução adequado (85%/ 60 min.), com a liberação dos polifenóis presentes na formulação.
- O estudo de estabilidade acelerada demonstrou que os filmes orodispersíveis permaneceram com suas propriedades físico-químicas preservadas no período de teste, assegurando sua eficácia.
- O presente estudo demonstrou que o filme orodispersível com extrato hidroalcólico de semente de açaí é tecnologicamente viável, com liberação adequada de polifenóis, estabilidade em condições aceleradas e perfil de biocompatibilidade coerente com o tempo de contato esperado na cavidade oral, apoiando sua continuidade como alternativa promissora para o tratamento do transtorno de ansiedade, baseada em reaproveitamento de resíduo vegetal.

REFERÊNCIAS

ARORA, Loveleen; CHAKRABORTY, Tanushree. A review on new generation orodispersible films and its novel approaches. **Indo Am. J. mlarm. Res**, v. 7, p. 7451-7470, 2017.

ALESSANDRA-PERINI, Jessica et al. Anticancer potential, molecular mechanisms and toxicity of Euterpe oleracea extract (açai): A systematic review. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0200101, 2018.

ALMEIDA, Patrícia Danielle Oliveira de. Estudo do potencial antineoplásico de uma nova naftoquinona sintetizada a partir da Lausona. 2017.

Associação Psiquiátrica Americana. (2022). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais** (5ª ed., texto rev.).

AKIMOVA, Elena; LANZENBERGER, Rupert; KASPER, Siegfried. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 7, p. 627-635, 2009.

AHMADIMANESH, Mahnaz et al. A systematic review on the genotoxic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) antidepressants. **Psychopharmacology**, v. 237, p. 1909-1915, 2020.

ADWAS, Almokhtar A.; JBIREAL, J. M.; AZAB, Azab Elsayed. Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. **East African Scholars Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 10, p. 580-591, 2019.

ANTONIO, Camila B. et al. Métodos de Transposição de Doses Obtidas em Farmacologia Pré-Clinica Para Ensaio Clínicos Fase 1: Antipsicóticos Como Estudo de Caso. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, n. 5, p. 715-22, 2009.

AHMAD, Abrar et al. Development and evaluation of orodispersible films by solvent casting method using eletriptan hydrobromide as a model drug. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 39, n. 10, p. 1951-6, 2020.

ANSSEAU, Marc et al. A dry extract of *passiflora incarnata* L.(Sedanxio) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. **Acta psychiatrica belgica**, v. 112, n. 2, 2012.

ANTOS, Zuzanna et al. Beyond pharmacology: A narrative review of alternative therapies for anxiety disorders. **Diseases**, v. 12, n. 9, p. 216, 2024.

ASKE, Rahul Rohidas; MAHAJAN, Vijay Rajaram; BHALERAO, Sakshi Bhagwan. Polymers used in mouth dissolving film: A review. **World Journal Of Advanced Research and Reviews**, v. 16, n. 3, p. 378–389, 2022.

ASLAM, Muhammad; KALYAR, Mazhar Ali; RAZA, Zulfiqar Ali. Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites. **Polymer Engineering & Science**, v. 58, n. 12, p. 2119-2132, 2018.

BAGDE, Shapali; ROHERA, Bhagwan D. Modification of the swelling behavior of a hydrophilic polymer as an approach to maintaining a constant gel layer thickness. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 92, p. 105294, 2024.

BATISTA, Patrícia; PINTADO, Manuela; OLIVEIRA-SILVA, Patrícia. Overview about Oral Films in Mental Disorders. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1063, 2023.

BAINS, Navneet; ABDIJADID, Sara. Major depressive disorder. 2020.

BANDARI, Suresh; MITTAPALLI, Rajendar Kumar; GANNU, Ramesh. Orodispersible tablets: An overview. **Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)**, v. 2, n. 1, 2008.

BUSSMANN, Rainer W.; ZAMBRANA, Narel Y. Paniagua. Facing global markets-usage changes in Western Amazonian plants: the example of *Euterpe precatoria* Mart. and *E. oleracea* Mart. **Acta Societatis Botanicorum Poloniae**, v. 81, n. 4, 2012.

BOMYEA, J. et al. Change in neural response during emotion regulation is associated with symptom reduction in cognitive behavioral therapy for anxiety disorders. **Journal of affective disorders**, v. 271, p. 207, 2020.

BORBOLLA-JIMÉNEZ, Fabiola V. et al. Films for wound healing fabricated using a solvent casting technique. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1914, 2023.

BORGES, Ana Filipa; SILVA, Branca M. A.; SILVA, Cláudia; COELHO, Jorge F. J.; SIMÕES, Sérgio. Hydrophobic polymers for orodispersible films: a quality by design approach. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 13, n. 10, p. 1357–1374, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde: Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. *Cadernos de Atenção Básica*, p. 31, Brasília, DF: Ed. MS, 2012.

BÜLBÜL, Ece Özcan et al. Product transfer from lab-scale to pilot-scale of quetiapine fumarate orodispersible films using quality by design approach. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101358, 2019.

BUIOCHI, Flávio et al. Medição de viscosidade de líquidos pelo método de múltiplas reflexões acústicas com conversão de modo. **Sba: Controle & Automação Sociedade Brasileira de Automatica**, v. 14, p. 278-284, 2003.

BURMESTER, A. The influence of extractive changes on the moisture content of tree barks. **European Journal of Wood and Wood Products**, v. 45, n. 1, p. 11–13, 1987.

CAREY, Amanda N. et al. Dietary supplementation with the polyphenol-rich açai pulps (*Euterpe oleracea* Mart. and *Euterpe precatoria* Mart.) improves cognition in aged rats and attenuates inflammatory signaling in BV-2 microglial cells. **Nutritional neuroscience**, v. 20, n. 4, p. 238-245, 2017.

CARVALHO, Karen Vitor. Estudo fitoquímico do extrato das folhas de *Melaleuca leucadendra*: obtenção de micelas poliméricas para potencial utilização no tratamento de inflamações oculares. 2020. 138 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2020.

CASTILLO QUIROGA, Yuri Milena; HERNÁNDEZ GÓMEZ, María Soledad; LARES, Mary. Componentes Bioactivos del Asai (*Euterpe oleracea* Mart. y *Euterpe precatoria* Mart.) y su efecto sobre la salud. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, v. 36, n. 3, p. 58-66, 2017.

CEDRIM, Paula Cavalcante Amélio Silva; BARROS, Elenita Marinho Albuquerque; NASCIMENTO, Ticiano Gomes do. Propriedades antioxidantes do açaí (*Euterpe oleracea*) na síndrome metabólica. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, p. e2017092, 2018.

CELANO, Christopher M. et al. Anxiety disorders and cardiovascular disease. **Current psychiatry reports**, v. 18, p. 1-11, 2016.

CENTKOWSKA, Katarzyna; ŁAWRECKA, Elżbieta; SZNITOWSKA, Małgorzata. Technology of Orodispersible Polymer Films with Micronized Loratadine-Influence of Different Drug Loadings on Film Properties. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 250, 2020.

CHARNEY, Dennis S.; DEUTCH, Ariel. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. **Critical Reviews™ in Neurobiology**, v. 10, n. 3-4, 1996.

CHUNG, Hai-Jung. Physiological activity of acai berry (*Euterpe oleracea* Mart.) extracted with different solvents. **Journal of the Korean Society of Food Culture**, v. 27, n. 1, p. 75-81, 2012.

CLAUSSEN, T. Dry ash, a better reference base than dry matter for heavy metals and other persistent pollutants. **Plant and Soil**, v. 127, n. 1, p. 91–95, 1990.

COSTA, Nizete Chaves et al. Caracterização físico-química do caroço de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) torrado destinado à produção de uma bebida quente. *Revista Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 2, 2021.

CRVELIN, Karlo. Kognitivno-bihevioralna terapija anksioznih i depresivnih poremećaja. 2016. Tese de Doutorado. University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Psychiatry and Psychological Medicine.

CUI, Huiru et al. Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder. **Human brain mapping**, v. 37, n. 4, p. 1459-1473, 2016.

CUIJPERS, Pim et al. Absolute and relative outcomes of psychotherapies for eight mental disorders: A systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 267-275, 2024.

CAROU-SENRA, Paola et al. Inkjet printing of pharmaceuticals. **Advanced Materials**, v. 36, n. 11, p. 230, 2024.

DA CONCEIÇÃO, Gustavo Silva et al. Passiflora no auxílio da ansiedade e depressão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e31211153721933448-e31211153721933448, 2022.

DANAHY, Brooks B.; MINNICK, David L.; SHIFLETT, Mark B. Computing the composition of ethanol-water mixtures based on experimental density and temperature measurements. **Fermentation**, v. 4, n. 3, p. 72, 2018.

DANG, Xugang et al. Advancements in Manufacturing and Applications of Starch-Based Antimicrobial Materials. **Polymer Reviews**, p. 1-40, 2025.

DE ALMEIDA MAGALHÃES, Thalita Sévia Soares et al. The use of Euterpe oleracea Mart. as a new perspective for disease treatment and prevention. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, p. 813, 2020.

DE LIJSTER, Jasmijn M. et al. Social and academic functioning in adolescents with anxiety disorders: A systematic review. **Journal of affective disorders**, v. 230, p. 108-117, 2018.

DE OLIVEIRA, Maria do SP; SCHWARTZ, Gustavo. Açai—Euterpe oleracea. In: Exotic fruits. **Academic Press**, 2018. p. 1-5.

DE SOUZA, Carolina Krebs et al. Pullulan as a sustainable biopolymer for versatile applications: A review. **Materials Today Communications**, v. 36, p. 106477, 2023.

DE SOUZA, S. J. et al. Propriedades Antioxidantes e antimicrobianas de filmes de amido contendo extrato de própolis. In: Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica. 2015.

DEAKIN, JF William; GRAEFF, Frederico G. 5-HT and mechanisms of defence. **Journal of psychopharmacology**, v. 5, n. 4, p. 305-315, 1991.

DING, Cuicui; ZHANG, Min; LI, Guoying. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. **Carbohydrate polymers**, v. 119, p. 194-201, 2015.

DUIJS, Puck et al. Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. **Depression and anxiety**, v. 32, n. 4, p. 239-253, 2015.

DUY, Nguyen Quoc et al. Effects of extraction conditions on total phenolic content and total flavonoid content of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extracts. **Key Engineering Materials**, v. 814, p. 469-474, 2019.

DE LIMA YAMAGUCHI, Klenicy Kazumy et al. Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. **Food chemistry**, v. 179, p. 137-151, 2015.

DE OLIVEIRA, Stéfani Ferreira et al. Emulsion from the oil of the seed of *Euterpe oleracea* (açai): study of activity and safety against *Aedes aegypti*. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 16, n. 2, p. e3290-e3290, 2024.

DA SILVA, Marcos Antonio Custódio Neto et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) byproduct reduces tumor size and modulates inflammation in Ehrlich mice model. **Journal of Functional Foods**, v. 103, p. 105474, 2023.

DE BEM, Grazielle Freitas et al. Anxiolytic and antioxidant effects of *Euterpe oleracea* Mart.(açai) seed extract in adult rat offspring submitted to periodic maternal separation. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 45, n. 11, p. 1277-1286, 2020.

EDINOFF, Amber N. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. **Neurology international**, v. 13, n. 3, p. 387-401, 2021.

ESSAU, Cecilia A. et al. Incidence, recurrence and comorbidity of anxiety disorders in four major developmental stages. **Journal of affective disorders**, v. 228, p. 248-253, 2018.

European Pharmacopoeia, Strasbourg, Council of Europe, 10th ed., 2020

FOO, Wen Chin et al. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. **International journal of pharmaceutics**, v. 539, n. 1-2, p. 165-174, 2018.

FARMACOPEIA Brasileira. 8º edição, volume 1, 2024. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/Volume%201.pdf

FATIHA, Malki; ABDELKADER, Touati. Study of antioxidant activity of pyrimidinium betaines by DPPH radical scavenging method. **Journal of Analytical & Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 2, p. 33-36, 2019.

FERNANDES, Lara Santana et al. Aproveitamento da semente de açaí para produção de bebida à base de café. **Revista Engenharia na Agricultura-REVENG**, v. 19, n. 6, p. 510-515, 2011.

FERREIRA, Jéssica Cristina Barbosa et al. Towards development of an efficient somatic embryogenesis protocol for the palm tree *Euterpe precatoria* (Mart.) from leaf tissues of adult plants. **In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant**, v. 58, n. 5, p. 750-768, 2022.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL, J. G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

FRANCA, David Araújo Monteiro da et al. Avaliação microbiológica de farinha de sementes de jaca (*Artocarpus heterophyllus*). 2012.

FRICK, Andreas et al. Serotonin synthesis and reuptake in social anxiety disorder: a positron emission tomography study. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 8, p. 794-802, 2015.

GAAZ, Tayser Sumer et al. Properties and applications of polyvinyl alcohol, halloysite nanotubes and their nanocomposites. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22833-22847, 2015.

GARAKANI, Amir et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. **Frontiers in psychiatry**, v. 11, p. 595584, 2020.

GHADERMAZI, Reza et al. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. **Food science & nutrition**, v. 7, n. 11, p. 3363-3377, 2019.

GHOSH, Tabli et al. Advances in pullulan utilization for sustainable applications in food packaging and preservation: A mini-review. **Trends in food science & technology**, v. 125, p. 43-53, 2022.

GODINHO, M. H.; GRAY, D. G.; PIERANSKI, P. Revisiting (hydroxypropyl) cellulose (HPC)/water liquid crystalline system. **Liquid Crystals**, v. 44, n. 12-13, p. 2108-2120, 2017.

GOSECKI, Mateusz et al. A facile method to control the phase behavior of hydroxypropyl cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 251, p. 117015, 2021.

GOTTSCHALK, Michael G.; DOMSCHKE, Katharina. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 159-168, 2017.

GROVER, Joseph A. Methylcellulose (MC) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). In: Food hydrocolloids. CRC Press, 2020. p. 121-154.

GUEMARI, Fathi et al. UV-visible spectroscopic technique for prediction of total polyphenol contents for a bunch of medicinal plant extracts. 2022.

GUPTA, Maram Suresh et al. Orodispersible films: Conception to quality by design. **Advanced drug delivery reviews**, v. 178, p. 113983, 2021.

HAN, Ke et al. Characterization and film-forming mechanism of egg white/pullulan blend film. **Food chemistry**, v. 315, p. 126201, 2020.

HANTSOO, Liisa; EPPERSON, C. Neill. Anxiety disorders among women: a female lifespan approach. **Focus**, v. 15, n. 2, p. 162-172, 2017.

HARIT, Mahesh Kumar et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centric, Interventional, Prospective Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of *Passiflora incarnata* (Aerial Parts) Extract in participants with Stress and Insomnia. 2023.

HEDMAN-LAGERLÖF, Erik; AXELSSON, Erland. Cognitive behavioral therapy for health anxiety. In: *The Clinician's Guide to Treating Health Anxiety*. **Academic Press**, 2019. p. 79-122.

HENDGE, Dnyaneshwar. Orodispersible film dosage form: a review. 2014.

HERNÁNDEZ-CARRILLO, JOCELIN GABRIELA et al. Tracing phenolic compounds through manufacturing of edible films from orange and grapefruit peels. **Revista mexicana de ingeniería química**, v. 14, n. 3, p. 567-578, 2015.

HONORIO, Ana Beatriz et al. Germinação de sementes de *Euterpe oleracea* (Mart.) em diferentes substratos. **Agrarian Academy**, v. 4, n. 07, 2017.

HOSEIN FARZAEI, Mohammad et al. A systematic review of plant-derived natural compounds for anxiety disorders. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 16, n. 17, p. 1924-1942, 2016.

HOFFMANN, Anja; FISCHER, Joerg T.; DANIELS, Rolf. Development of probiotic orodispersible tablets using mucoadhesive polymers for buccal mucoadhesion. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 46, n. 11, p. 1753-1762, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Relatório de exportação. Rio de Janeiro: IBGE, 2022

INOUE, Motoki; ODATE, Moyumi; FUKAMI, Toshiro. Optimization and characterization of a dose-controllable orodispersible dexamethasone film for personalized medicine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2024.

IZTAYEV, Auyelbek et al. The role of particle size in improving the quality of wheat, pumpkin, melon, and carrot powders. **Journal of food science and technology (Iran)**, v. 21, n. 150, p. 16-25, 2024.

JACOB, Shery; NAIR, Anroop B.; MORSY, Mohamed A. Dose conversion between animals and humans: A practical solution. **Indian J. Pharm. Educ. Res**, v. 56, p. 600-607, 2022.

JADACH, Barbara; KOWALCZYK, Martyna; FROELICH, Anna. Assessment of Alginate Gel Films as the Orodispersible Dosage Form for Meloxicam. **Gels**, v. 10, n. 6, p. 379, 2024.

JAHAN, Iram; PADHI, Abhijit; VERMA, Jyoti. Quantitative Estimation of Antioxidant Activity in Various Vegetables by DPPH Method. **International journal of pharmaceutical sciences review and research**, v. 84, n. 5, 2024.

JAIN, Naman; SINGH, Vinay Kumar; CHAUHAN, Sakshi. A review on mechanical and water absorption properties of polyvinyl alcohol based composites/films. **Journal of the Mechanical Behavior of Materials**, v. 26, n. 5-6, p. 213-222, 2017.

JAKUBOVSKI, Ewgeni et al. Systematic review and meta-analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. **Depression and anxiety**, v. 36, n. 3, p. 198-212, 2019.

JANDA, Katarzyna et al. Passiflora incarnata in neuropsychiatric disorders—a systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3894, 2020.

JAVAID, Syed Fahad et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. **Middle East Current Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 44, 2023.

JUNEJO, Shahid Ahmed et al. Estrutura do amido e funcionalidade nutricional – Revelações passadas e perspectivas futuras. **Carbohydrate Polymers** , v. 277, p. 118837, 2022.

KACZKURKIN, Antonia N.; FOA, Edna B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 337-346, 2015.

KADAM, Dattatreya M. et al. Effect of particle size of foam mat dried tomato juice powder on various physical and sensory attributes. In: 2012 Dallas, Texas, July 29-August 1, 2012. **American Society of Agricultural and Biological Engineers**, 2012. p. 1.

KAHN, Rene S. et al. The role of serotonin in the regulation of anxiety. *Role Of Serotonin In Psychiatric Disorders*, p. 129-160, 2023.

KAMIL, Noor; KAMIL, Saba. Dose estimation, conversion and translation from animal to human and human to animal for clinical and animal studies. **Int. J. Biol. Biotech**, v. 1, p. 311-317, 2017.

KARADAYIAN, Analia Graciela; BUSTAMANTE, Juanita; LORES ARNAIZ, Silvia. Alcohol toxicity: the role of oxidative stress. 2021.

KASPER, Siegfried. Anxiety disorders: under-diagnosed and insufficiently treated. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 10, n. sup1, p. 3-9, 2006.

KAUR, Anudeep; SINGH, Nirmal; BHATTI, Manpreet S.; BHATTI, Rajbir. Optimization of extraction conditions of Angelica archangelica extract and activity evaluation in experimental fibromyalgia. **Journal of Food Science**, v. 85, n. 11, p. 3700–3710, 2020.

KAŹMIERCZYK, Izabela et al. Passiflora incarnata as an Adjunctive Treatment for Anxiety and Sleep Disorders. **Quality in Sport**, v. 35, p. 56361, 2024.

KEEN, Justin M.; MCGINITY, James W. Melt extruded controlled release dosage forms. Melt Extrusion: Materials, **Technology and Drug Product Design**, p. 243-260, 2013.

KENWOOD, Margaux M.; KALIN, Ned H.; BARBAS, Helen. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 260-275, 2022.

KHAN, Zarak; ZAIB, Qandeel; SAEED, Kazi Muhammad; KHAN, Bakhtawar; PAL, Haadi Ashal; ZAMAN, Muhammad. The Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Anxiety in Adolescents. **Indus journal of bioscience research**, v. 3, n. 1, p. 217–222, 2025.

KRAMPE, Raphael et al. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 98, p. 20-25, 2016.

KRAŚNIEWSKA, Karolina; POBIEGA, Katarzyna; GNIEWOSZ, Małgorzata. Pullulan–biopolymer with potential for use as food packaging. **International Journal of Food Engineering**, v. 15, n. 9, p. 20190030, 2019.

KUMAR, Vinod. Addiction and Anxiety Counselling. *Studies in psychological science*, v. 2, n. 3, p. 1–8, 2024.

KAMALI, Hossein et al. Optimization of curcumin nanofibers as fast dissolving oral films prepared by emulsion electrospinning via central composite design. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 75, p. 103714, 2022.

KNIGHT, Matthew J.; BAUNE, Bernhard T. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. **Current opinion in psychiatry**, v. 31, n. 1, p. 26-31, 2018.

KRAMPE, Raphael et al. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 98, p. 20-25, 2016.

KULKARNI, Ashish A.; DOERK, Gregory S. Thin film block copolymer self-assembly for nanophotonics. **Nanotechnology**, v. 33, n. 29, p. 292001, 2022.

KUMAR, Vanktesh et al. Emerging Therapeutic Approaches and Drugs for Anxiety and Related Disorders. **World Journal of Traditional Chinese Medicine**, p. 10.4103, 2025.

LAMOLHA, Marco Aurélio; DE SENNA, Leila Alves; DE OLIVEIRA, Diana Alves. Desenvolvimento e avaliação de filmes orodispersíveis de melatonina obtidos através da prática magistral. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 2, p. 8696-8711, 2023.

LAURINDO, Lucas Fornari et al. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) in health and disease: A critical review. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 989, 2023.

LAVELLI, Vera; KERR, William L. Moisture properties and stability of novel bioactive ingredients. **Academic Press**, 2019. p. 33–54.

LEDOUX, Joseph E.; PINE, Daniel S. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. **American journal of psychiatry**, v. 173, n. 11, p. 1083-1093, 2016.

LEICHSENRING, Falk et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. **World psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 133-145, 2022.

LIU, Yi; ZHAO, Jingping; GUO, Wenbin. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 2201, 2018.

LOCHMANN, Dee; RICHARDSON, Tara. Selective serotonin reuptake inhibitors. Antidepressants: From biogenic amines to new mechanisms of action, p. 135-144, 2019.

LONGHIN, Eleonora; EL YAMANI, Naouale; RUNDÉN-PRAN, Elise; DUSINSKA, Maria. The alamar blue assay in the context of safety testing of nanomaterials. **Frontiers in toxicology**, v. 4, 2022.

LOPES, Andrey et al. Desenvolvimento de metodologia para monitoramento de umidade do lúpulo (*Humulus lupulus* L.) para extração de óleo essencial. **In: OPEN SCIENCE RESEARCH I**. Editora Científica Digital, 2022. p. 1287-1288.

LOURDIN, Denis et al. Crystalline structure in starch. *Starch: Metabolism and structure*, p. 61-90, 2015.

LOWE, Philip J. et al. On setting the first dose in man: quantitating biotherapeutic drug-target binding through pharmacokinetic and pharmacodynamic models. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 106, n. 3, p. 195-209, 2010.

LUTHRIA, D. L. Phenolic Compounds Analysis in Foods and Dietary Supplements is not the Same Using Different Sample Preparation Procedures. n. 841, p. 381–388, 2009.

LYNTHONG, Baby et al. Oro-Dispersible Film: An Effective Approach for the Quick Drug Release.

LOPES, Mariana S. et al. Ketoconazole: compatibility with pharmaceutical excipients using DSC and TG techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 141, p. 1371-1378, 2020.

LI, Yuhua et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 9, n. 6, p. 1113-1144, 2019.

LIU, Tingting et al. A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 183-192, 2019.

MUSAZZI, Umberto M. et al. Trends in the production methods of orodispersible films. **International journal of pharmaceutics**, v. 576, p. 118963, 2020.

MADAVI, Sakshi S.; CHAUDHARY, Pankaj H. Comprehensive review on *Passiflora incarnata* Linn.

MAENG, Lisa Y.; MILAD, Mohammed R. Sex differences in anxiety disorders: gonadal hormone interactions with pathophysiology, neurobiology, and treatment. In: *Sex Differences in the Central Nervous System*. **Academic Press**, 2016. p. 53-75.

MALUF, Angela Maria; PISCIOTTANO-EREIO, Waldete Aparecida. Secagem e armazenamento de sementes de cambuci. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 40, p. 707-714, 2005.

MANIRUZZAMAN, Mohammed; PAWAR, Jaywant. Hot-melt extrusion: a versatile technology. In: **Remington. Academic Press**, 2021. p. 645-653.

MARON, Eduard; NUTT, David. Biological markers of generalized anxiety disorder. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 147-158, 2017.

MASYITA, R. N. et al. Effect of pH variation on chemical components and antifungal activity of ketepeng cina (*Cassia alata* L.) leaves extract. In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. **IOP Publishing**, 2024. p. 012012.

MEIER, Sandra M.; DECKERT, Jürgen. Genetics of anxiety disorders. **Current psychiatry reports**, v. 21, p. 1-8, 2019.

MELONI, Valentina et al. Exploring Orodispersible Films Containing the Proteolysis Targeting Chimera ARV-110 in Hot Melt Extrusion and Solvent Casting Using Polyvinyl Alcohol. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 12, p. 1499, 2024.

MENA, Pedro; CROZIER, Alan. Do (Poly)phenols Matter for Nutrition Research? News from the Front. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 21, p. e2200617, 2022.

MENDANHA, Priscyla Rodrigues. Desenvolvimento de filme à base de amido amazônico e blendas poliméricas para liberação transdérmica de naringenina. 2023.

MOULDS, Michelle L.; GRISHAM, Jessica R.; GRAHAM, Bronwyn M. Cognitive behavioral therapy for anxiety. In: **Oxford Research Encyclopedia of Psychology**. 2022.

MUHAMAD, Norlia et al. Influence of solvent polarity and conditions on extraction of antioxidant, flavonoids and phenolic content from *Averrhoa bilimbi*. **Journal of Food Science and Engineering**, v. 4, n. 2012, p. 255-260, 2014.

MAZZA, Mario Gennaro et al. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. **CNS drugs**, v. 36, n. 7, p. 681-702, 2022.

MELO, Priscilla Siqueira et al. Antioxidative and prooxidative effects in food lipids and synergism with α -tocopherol of açai seed extracts and grape rachis extracts. **Food chemistry**, v. 213, p. 440-449, 2016.

MELO, Priscilla Siqueira et al. Açai seeds: An unexplored agro-industrial residue as a potential source of lipids, fibers, and antioxidant phenolic compounds. **Industrial crops and products**, v. 161, p. 113204, 2021

MENSOR, Luciana L. et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. **Phytotherapy research**, v. 15, n. 2, p. 127-130, 2001.

MARTINS, Gabriel R. et al. Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activities of açai seed (*Euterpe oleracea* Mart.) extracts containing A-and B-type procyanidins. **Lwt**, v. 132, p. 109830, 2020.

MACIEL-SILVA, Francisco W. et al. Sustainable development in the Legal Amazon: energy recovery from açai seeds. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 15, n. 4, p. 1174-1189, 2021.

MIZEROVSKIY, L. N.; SMIRNOV, P. R. Viscosity and internal friction in liquids. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 91, n. 9, p. 1797-1806, 2021.

MOQBEL, Helal Abdo; ELMESHAD, Aliaa Nabil; EL-NABARAWI, Mohamed Ahmed. A pharmaceutical study on chlorzoxazone orodispersible tablets: formulation, in-vitro and in-vivo evaluation. **Drug delivery**, v. 23, n. 8, p. 2998-3007, 2016.

MORATH, B. et al. Orodispersible films—recent developments and new applications in drug delivery and therapy. **Biochemical Pharmacology**, v. 200, p. 115036, 2022.

MONTEIRO, Alvaro Ferreira et al. High concentration and yield production of mannose from açai (*Euterpe oleracea* Mart.) seeds via mannanase-catalyzed hydrolysis. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 10939, 2019.

NOBRE, João Rodrigo Coimbra et al. Potential of agro-industrial residues from the Amazon region to produce activated carbon. **Heliyon**, v. 9, n. 7, 2023.

NABIL, Bouchra; OUAABOU, Rachida; OUHAMMOU, Mourad; SAADOUNI, Lamia; MAHROUZ, Mostafa. Impact of particle size on functional, physicochemical properties and antioxidant activity of cladode powder (*Opuntia ficus-indica*). **Journal of Food Science and Technology-mysore**, v. 57, n. 3, p. 943–954, 2020.

Nader et al. Global prevalence of social anxiety disorder in children, adolescents and youth: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Prevention**, v. 45, n. 5, p. 795-813, 2024.

NAGARKAR, Rigved et al. Polyvinyl alcohol: a comprehensive study. **Acta Sci. Pharm. Sci**, v. 3, n. 4, p. 34-44, 2019.

NAIR, Anroop B.; JACOB, Shery. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. **Journal of basic and clinical pharmacy**, v. 7, n. 2, p. 27, 2016.

NIELSEN, S. Suzanne; ISMAIL, Baraem P. Ash content determination. **Food analysis laboratory manual**, p. 117-119, 2017.

NAGLICH, Andrew C.; BROWN, E. Sherwood; ADINOFF, Bryon. Systematic review of preclinical, clinical, and post-marketing evidence of bupropion misuse potential. **The American journal of drug and alcohol abuse**, v. 45, n. 4, p. 341-354, 2019.

NIESE, Svenja; QUODBACH, Julian. Formulation development of a continuously manufactured orodispersible film containing warfarin sodium for individualized dosing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 136, p. 93-101, 2019.

ODENDAAL, Antoinette Y.; SCHAUSS, Alexander G. Potent antioxidant and anti-inflammatory flavonoids in the nutrient-rich Amazonian palm fruit, açai (*Euterpe* spp.). In: Polyphenols in human health and disease. **Academic Press**, 2014. p. 219-239.

OKINGA, Anicet et al. Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico do caroço da Euterpe oleracea Mart.(açai) em modelo experimental de depressão. 2018.

OLECHNO, Katarzyna; BASA, Anna; WINNICKA, Katarzyna. “Success Depends on Your Backbone”—About the Use of Polymers as Essential Materials Forming Orodispersible Films. **Materials**, v. 14, n. 17, p. 4872, 2021.

OLIVEIRA, Hellen Alexandre de. Determinação de Polifenóis Totais e Atividade Antioxidante de Resíduos Agroindustriais da Amazônia. In: III Congresso de Iniciação Científica do INPA-CONIC. 2014.

OTOWA, Takeshi et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 10, p. 1391-1399, 2016.

OMS. World Health Statistics 2022: Monitoring Health

OTTE, Christian et al. Major depressive disorder. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

OLIVEIRA, Johnatt AR et al. Evaluation of alkaline delignification (NaOH) of açai seeds (Euterpe oleracea) treated with H₂SO₄ dilute and effect on enzymatic hydrolysis. **CHEMICAL ENGINEERING**, v. 43, 2015.

PACHECO-PALENCIA, Lisbeth A.; DUNCAN, Christopher E.; TALCOTT, Stephen T. Phytochemical composition and thermal stability of two commercial açai species, Euterpe oleracea and Euterpe precatoria. **Food chemistry**, v. 115, n. 4, p. 1199-1205, 2009.

PANIAGUA-ZAMBRANA, Narel; BUSSMANN, Rainer W.; MACÍA, Manuel J. The socioeconomic context of the use of Euterpe precatoria Mart. and E. oleracea Mart. in Bolivia and Peru. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 13, p. 1-17, 2017.

PAPOLA, Davide et al. Psychotherapies for generalized anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. **JAMA psychiatry**, v. 81, n. 3, p. 250-259, 2024.

PATRIQUIN, Michelle A.; MATHEW, Sanjay J. The neurobiological mechanisms of generalized anxiety disorder and chronic stress. **Chronic Stress**, v. 1, p. 2470547017703993, 2017.

PECHOVÁ, Veronika; GAJDZIOK, Jan; MUSELÍK, Jan; VETCHÝ, David. Development of Orodispersible Films Containing Benzydamine Hydrochloride Using a Modified Solvent Casting Method. **Aaps Pharmscitech**, v. 19, n. 6, p. 2509–2518, 2018.

PEREIRA, Caio César O. et al. HIPOCLORITO DE SÓDIO E HIDRÓXIDO DE AMÔNIO COMO ALTERNATIVA PARA LIMPEZA DE SEMENTES DE MANGABA. 2022.

PHAM, Bao-Tran Tran; NGUYEN, Huong Thi Diem; NGUYEN, Thuong Thi. Release study of polyphenols from polyvinyl alcohol/chitosan active films supplemented with *Sonneratia ovata* extract and Piper betel (L.) essential oil. **Food Packaging and Shelf Life**, 2023.

PLATACE, Rasma et al. Ash content in grass biomass yielded in 1st and 2nd cultivation year and evaluation of suitability thereof for pellet production. In: 14th International Scientific Conference Engineering for Rural Development. 2015. p. 541-545.

PREVITALLI-SILVA, Henrique et al. Antioxidant and anti-inflammatory activity of Euterpe oleracea Mart.(Açaí) seed bioproducts. **Heliyon**, v. 10, n. 23, 2024.

PUTON, B. M. S. et al. Concentração Inibitória Mínima e atividade antioxidante do extrato de *Plectranthus ornatus* CODD.(Lamiaceae) extraído por diferentes solventes. **Revista Perspectiva, Erechim**, v. 42, n. 159, p. 109-118, 2018.

PANRAKSA, Pattaraporn et al. Hydroxypropyl Methylcellulose E15: A hydrophilic polymer for fabrication of orodispersible film using syringe extrusion 3D printer. **Polymers**, v. 12, n. 11, p. 2666, 2020.

PATEL, Krisna et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 6, n. 2, p. 99-144, 2016.

PECHOVÁ, Veronika et al. Development of orodispersible films containing benzydamine hydrochloride using a modified solvent casting method. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, p. 2509-2518, 2018.

ROCHA, A. P. M. et al. Endothelium-dependent vasodilator effect of Euterpe oleracea Mart.(Acai) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. **Vascular pharmacology**, v. 46, n. 2, p. 97-104, 2007.

RECTOR, Neil A. et al. Anxiety disorders: An information guide. Canada: Centre for Addiction and Mental Health, 2016.

REIGNER, Bruno G.; BLESCH, Karen. Estimating the starting dose for entry into humans: principles and practice. **European journal of clinical pharmacology**, v. 57, p. 835-845, 2002.

REKHA, M. R.; SHARMA, Chandra P. Pullulan as a promising biomaterial for biomedical applications: a perspective. **Trends Biomater Artif Organs**, v. 20, n. 2, p. 116-121, 2007.

RESSLER, Kerry J.; NEMEROFF, Charles B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. **Depression and anxiety**, v. 12, n. S1, p. 2-19, 2000.

REUTHER, Mathieu et al. Orodispersible films prepared by hot-melt extrusion versus solvent casting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 675, p. 125536, 2025.

RIBEIRO, A. Marisa; ESTEVINHO, Berta N.; ROCHA, Fernando. Edible Films Prepared with Different Biopolymers, Containing Polyphenols Extracted from Elderberry (*Sambucus Nigra* L.), to Protect Food Products and to Improve Food Functionality. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 10, p. 1742–1754, 2020.

RODRÍGUEZ-POMBO, Lucía; CAROU-SENRA, Paola; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, Erea; JANUSKAITE, Patricija; RIAL, Carlos; FÉLIX, Paulo; ALVAREZ-LORENZO, Carmen; BASIT, Abdul W.; GOYANES, Alvaro. Customizable orodispersible films: Inkjet printing and data matrix encoding for personalized hydrocortisone dosing. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 124005, 2024.

ROY, Swarup; RHIM, Jong-Whan. Effect of chitosan modified halloysite on the physical and functional properties of pullulan/chitosan biofilm integrated with rutin. **Applied Clay Science**, v. 211, p. 106205, 2021.

RUSLAN, Mohamad Fariz Haiqal et al. Comparison of Solvent Casting and Spray Casting Method on Compounding of an Orally Disintegrating Film Containing Amlodipine Besylate. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 26, n. 2, p. 155-162, 2022.

REIS, Jardson S. et al. Combustion properties of potential Amazon biomass waste for use as fuel. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 138, p. 3535-3539, 2019.

SAADH, Mohamed J. et al. A guide for estimating the maximum safe starting dose and conversion it between animals and humans. **Syst. Rev. Pharm**, v. 11, n. 4, 2020.

SALAWI, Ahmad. An Insight into Preparatory Methods and Characterization of Orodispersible Film—A Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 7, p. 844, 2022.

SALVAN, Piergiorgio et al. Serotonin regulation of behavior via large-scale neuromodulation of serotonin receptor networks. **Nature neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 53-63, 2023.

SANTANA, G. L. et al. Estudo comparativo de análise de distribuição de tamanho de partículas através da análise de variância para os métodos de sedimentação e difração a laser. **Cerâmica**, v. 65, n. 375, p. 452-460, 2019.

SAREEN, Jitender; CHARTIER, Mariette; PAULUS, Martin P.; STEIN, Murray B. Illicit drug use and anxiety disorders: Findings from two community surveys. **Psychiatry Research-neuroimaging**, v. 142, n. 1, p. 11–17, 2006.

SATHASIVAN, Arumugam. Phenolic Profile and Antioxidant Properties in Extracts of Developing Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) Seeds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 51, p. 16218–16228, 2022.

SHELTON, Richard C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action, p. 145-180, 2019.

SHIMADA-SUGIMOTO, Mihoko; OTOWA, Takeshi; HETTEMA, John M. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 69, n. 7, p. 388-401, 2015.

SHIN, Jang-Woo; SEOL, In-Chan; SON, Chang-Gue. Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development, 2013.

SILVA, Pamela Coradi da et al. Mechanical, optical, and physicochemical properties of HPMC-based doxazosin mesylate orodispersible films. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e21114, 2023.

SINGH, Anupama; SAHARAN, Vikas Anand; GARG, R. K.; GUPTA, Vishal. Effect of time on extraction of Ashwagandha in various Hydroalcoholic compositions and their anti-inflammatory activity. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 5, n. 1, p. 69, 2011.

SINTAVI, Eleni. A deep learning approach for automated inspection of 3D printed orodispersible films. **Materials research proceedings**, v. 46, p. 15–22, 2024.

SLEE, April et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, v. 393, n. 10173, p. 768-777, 2019.

SMOLLER, Jordan W. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 297-319, 2016.

SOFIATTI, Valdinei et al. Uso de hipoclorito de sódio para degradação do endocarpo de sementes de cafeeiro com diferentes graus de umidade. **Revista Brasileira de Sementes**, v. 30, p. 150-160, 2008.

SOUSA, Nágila Caroline Fialho et al. Potencial modulador dos metabólitos da semente e polpa de Euterpe oleracea Mart. sobre a via Orai1/STIM1/NFAT de linfócitos T: uma abordagem in silico. 2023.

SPENCE, Susan H.; RAPEE, Ronald M. The etiology of social anxiety disorder: An evidence-based model. **Behaviour research and therapy**, v. 86, p. 50-67, 2016.

STEFÁNSDÓTTIR, Íris Harpa; IVARSSON, Tord; SKARPHEDINSSON, Gudmundur. Efficacy and safety of serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for children and adolescents with anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 137-146, 2023.

STEIN, Dan J. et al. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 127-136, 2017.

SUDERMAN, N.; ISA, M. I. N.; SARBON, N. M. The effect of plasticizers on the functional properties of biodegradable gelatin-based film: A review. **Food bioscience**, v. 24, p. 111-119, 2018.

SUEIRO, Ana Claudia et al. Filmes biodegradáveis de amido de mandioca, pululana e celulose bacteriana. **Química Nova**, v. 39, p. 1059-1064, 2016.

SWETA, S.; JINDAL, Shammy. A Concise Overview on Orodispersible Film along with their Formulation and Characterization Technique's. **Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology**, 2024.

SZUHANY, Kristin L.; SIMON, Naomi M. Anxiety disorders: a review. **Jama**, v. 328, n. 24, p. 2431-2445, 2022.

SIMON, Patricia et al. Update of adolescent smoking cessation interventions: 2009–2014. **Current addiction reports**, v. 2, p. 15-23, 2015.

SUDO, Roberto T. et al. Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract from *Euterpe oleracea* Mart.(Açaí) in a rodent model of acute and neuropathic pain. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 1-8, 2015.

SCARPA, Mariagiovanna et al. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. **International journal of pharmaceutics**, v. 523, n. 1, p. 327-335, 2017.

SHAHZAD, Yasser et al. Natural and semisynthetic polymers blended orodispersible films of citalopram. **Natural product research**, v. 34, n. 1, p. 16-25, 2020.

SINGLETON, Vernon L.; ROSSI, Joseph A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **American journal of Enology and Viticulture**, v. 16, n. 3, p. 144-158, 1965.

STEINER, Denise; TIDAU, Marius; FINKE, Jan Henrik. Embedding of Poorly Water-Soluble Drugs in Orodispersible Films—Comparison of Five Formulation Strategies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 17, 2022.

SURYAWANSHI, Dilipkumar et al. Development, optimization and in-vivo evaluation of cyanocobalamin loaded orodispersible films using hot-melt extrusion technology: A quality by design (QbD) approach. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102559, 2021.

TAMANINI, Fabio et al. Starch-based orodispersible film for diclofenac release. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e211019, 2023.

THILAKARATHNA, Surangi H.; RUPASINGHE, H. P. Vasantha. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. **Nutrients**, v. 5, n. 9, p. 3367–3387, 2013.

THUMMALA, Uday Kumar; MADDI, Eswar Guptha; AVULA, Pameela Rani. Orodispersible films of Ledipasvir and Sofosbuvir Combination: Formulation optimization and development using Design of Experiments. **Asian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 1, p. 11-18, 2022.

TIWARI, Prashant et al. Phytochemical screening and extraction: a review. **Internationale pharmaceutica scientia**, v. 1, n. 1, p. 98-106, 2011.

TRIVEDI, Mahendra Kumar et al. Influence of biofield treatment on physicochemical properties of hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. **Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research**, v. 3, n. 2, 2015.

TSAKONA, Sofia; GALANAKIS, Charis M.; GEKAS, Vassilis. Hydro-Ethanollic Mixtures for the Recovery of Phenols from Mediterranean Plant Materials. **Food and Bioprocess Technology**, v. 5, n. 4, p. 1384–1393, 2012.

TUNDISI, L. L. et al. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 159, p. 105736, 2021.

TIAN, Yu et al. Development of an orodispersible film containing stabilized influenza vaccine. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 245, 2020.

TURKOVIĆ, Erna et al. Orodispersible films—Pharmaceutical development for improved performance: A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 75, p. 103708, 2022.

TEAIMA, Mahmoud H. et al. Formulation, characterization and comparative pharmacokinetic study of bupropion floating raft system as a promising approach for treating depression. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 11, p. 3451-3461, 2020.

UMEZU, Toyoshi; SHIBATA, Yasuyuki. Brain regions and monoaminergic neurotransmitters that are involved in mouse ambulatory activity promoted by bupropion. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 552-562, 2016.

VAMADEVAN, Varatharajan; BERTOFT, Eric. Structure-function relationships of starch components. *Starch-Stärke*, v. 67, n. 1-2, p. 55-68, 2015.

VAN DER AA, Hilde PA et al. Major depressive and anxiety disorders in visually impaired older adults. *Investigative ophthalmology & visual science*, v. 56, n. 2, p. 849-854, 2015.

VERMA, Surajpal. A Review on Conventional and Modern Techniques to Develop Orodispersible Films. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 12, n. 02, 2018.

VERTCHENKO, Lev; VERTCHENKO, Larissa. Determinação da viscosidade por meio da velocidade terminal: uso da força de arrasto com termo quadrático na velocidade. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 39, p. e4304, 2017.

VISHALI, T.; DAMODHARAN, N. Orodispersible tablets: a review. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 13, n. 5, p. 2522-2529, 2020.

VISSER, J. Carolina et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International journal of pharmaceutics*, v. 478, n. 1, p. 155-163, 2015.

VRŠEK-SCHALLHORN, Suzanne; DITCHEVA, Maria; CORNEAU, Gail. Stress in depression. **The Oxford handbook of stress and mental health**, p. 97-126, 2020.

VISTED, Endre et al. Emotion regulation in current and remitted depression: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 322567, 2018.

VAN DEN ANKER, John et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. S10-S25, 2018.

WALTERS, Christopher M. et al. Iridescent cellulose nanocrystal films modified with hydroxypropyl cellulose. **Biomacromolecules**, v. 21, n. 3, p. 1295-1302, 2020.

WANG, Yanfei et al. Hydroxypropyl methylcellulose hydrocolloid systems: Effect of hydroxypropyl group content on the phase structure, rheological properties and film characteristics. **Food Chemistry**, v. 379, p. 132075, 2022.

WANG, Wenhong et al. Performance of high amylose starch-composited gelatin films influenced by gelatinization and concentration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 94, p. 258-265, 2017.

WEBER, Kelder de Souza. Filmes orodispersíveis para aplicação na área médica preparados com gelatina, HPMC e riboflavina. 2022.

WEISSMAN, Myrna M. The epidemiology of anxiety disorders: Rates, risks, and familial patterns. **Anxiety and the anxiety disorders**, p. 275-296, 2019.

WIEMER, Julian; PAULI, Paul. Fear-relevant illusory correlations in different fears and anxiety disorders: A review of the literature. **Journal of anxiety disorders**, v. 42, p. 113-128, 2016.

WOISKY, Ricardo G.; SALATINO, Antonio. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. **Journal of apicultural research**, v. 37, n. 2, p. 99-105, 1998.

WRIGHT, Kristi D.; LEBELL, Megan AN Adams; CARLETON, R. Nicholas. Intolerance of uncertainty, anxiety sensitivity, health anxiety, and anxiety disorder symptoms in youth. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 41, p. 35-42, 2016.

YAMAGUCHI, Klenicy Kazumy de Lima et al. Caracterização de substâncias fenólicas de resíduos de frutos amazônicos e avaliação para o uso biotecnológico. 2015.

ZENI, Francielle et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na promoção à saúde no transtorno de ansiedade: uma revisão da literatura de apoio aos profissionais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 6-17, 2021.

ZOU, Peng et al. Applications of human pharmacokinetic prediction in first-in-human dose estimation. **The AAPS journal**, v. 14, p. 262-281, 2012.

ZUCKER, Irving; PRENDERGAST, Brian J. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. **Biology of sex differences**, v. 11, p. 1-14, 2020.