UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS - ICET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA RECURSOS AMAZÔNICOS - PPGCTRA

FABIANA SILVA DE SOUZA

INOVAÇÃO EM EMULSÕES: NANOPARTÍCULAS DE PRATA MEDIADAS POR *PIPER PELTATUM* PARA APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

ITACOATIARA - AM
2026

FABIANA SILVA DE SOUZA

INOVAÇÃO EM EMULSÕES: NANOPARTÍCULAS DE PRATA MEDIADAS POR *PIPER PELTATUM* PARA APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos, da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Jose de Sousa Maia

Coorientador: Prof. MSc. Joel dos Santos Batista

ITACOATIARA - AM

2026

Ficha Catalográfica

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

S729i Souza, Fabiana Silva de

Inovação em emulsões: nanopartículas de prata mediadas por Piper Peltatum para aplicações biológicas / Fabiana Silva de Souza. - 2026.

80 f. : il., color. ; 31 cm.

Orientador(a): Paulo Jose de Sousa Maia .

Coorientador(a): Joel dos Santos Batista.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos, Itacoatiara (AM), 2026.

1. Doenças tropicais negligenciadas. 2. Dengue. 3. Piper Peltatum (caapeba). 4. Nanopartículas de prata. 5. Síntese verde. I. Maia, Paulo Jose de Sousa. II. Batista, Joel dos Santos. III. Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos. IV. Título

---

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela minha vida e por ter me dado força, coragem, determinação e sabedoria para não desanimar perante os obstáculos encontrados ao longo dessa jornada.

Meus mais sinceros agradecimentos também aos meus pais e irmãos pelo apoio emocional, carinho e principalmente por serem meu porto seguro, onde nos momentos de minha ausência dedicados aos estudos, sempre me fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Ao meu orientador prof. Dr. Paulo José de Sousa Maia, por toda paciência, incentivo, contribuição, confiança e por ter desempenhado tal função com tanta dedicação.

A profa. Dra. Tatiane Pereira de Souza, por ter disponibilizado o laboratório de farmacotécnica da FCF para a realização da emulsão. Bem como, pela ajuda e parceria.

Aos técnicos de laboratório Newton e Doroteia pelo auxílio durante a execução dos procedimentos experimentais.

Ao André Correa de Oliveira, pelos testes larvicida de *Aedes aegypti* desenvolvidos no Laboratório de malária e dengue do INPA-MA.

À Eduardo Guilherme Cividini, pelas análises de MET, IFRV e TGA no laboratório de Química da FURB -SC

Aos meus parceiros de laboratório Noely Figueiredo e Alef Ney, pela ajuda e suporte durante os experimentos que muito contribuiu para a realização desse projeto.

Ainda, agradeço ao meu amigo Mateus Feitosa que contribui de forma mensurável com o seu auxílio nas preparações dos testes realizados.

Agradeço à todos os membros do Grupo de Pesquisa de Materiais Eletrocatalíticos e Alelopatia (MEA), em espcial a Milena Flores, Anyelle Ramos, Jardel Ramos, que contribuíram no desenvolvimento dos experimentos e pelo auxilio sempre que necessário.

Ao meu coorientador Prof. MSc. Joel dos Santos Batista, pelo auxílio no início de todo processo dos testes que foram realizados.

Agradeço aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia para Recursos Amazônicos – PPGCTRA/UFAM, pela ajuda e ensinamentos.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo apoio e auxílio financeiro que muito contribuiu para que essa pesquisa fosse realizada.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para o desenvolvimento deste trabalho, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

RESUMO

As doenças tropicais negligenciadas permanecem associadas a contextos de pobreza, vulnerabilidade ambiental e dificuldade de acesso a intervenções efetivas, e a dengue segue como um dos principais desafios sanitários nas regiões tropicais. Nesse contexto, esta dissertação investigou a viabilidade do extrato aquoso de *Piper peltatum* como matriz botânica para a síntese verde de nanopartículas de prata (AgNPs), bem como a incorporação do sistema ativo em emulsão óleo-em-água (O/A) com finalidade biológica. O estudo foi estruturado em quatro eixos: obtenção e estabilidade preliminar do extrato, triagem fitoquímica qualitativa, triagem das condições de síntese de AgNPs por delineamento fatorial completo 2^3 sem replicata e avaliação físico-química e larvicida do sistema formulado. A triagem fitoquímica indicou a presença de flavonoides, alcaloides e taninos/fenóis, classes compatíveis com uma matriz redutora e estabilizante. A análise UV-Vis do extrato indicou estabilidade analítica suficiente por até quatro dias após o preparo. Na etapa de síntese, a absorbância após 2 h variou de 0,3572 a 1,1845 u.a., sendo a condição pH 8, concentração do extrato 1,0% e temperatura de 40 °C a mais promissora dentro do domínio experimental avaliado. A temperatura apresentou o maior efeito estimado, enquanto a interação pH × concentração do extrato mostrou comportamento relevante e quimicamente plausível. Na formulação, a base não iônica mostrou melhor compatibilidade do que a base aniônica. A emulsão selecionada apresentou pH de 4,80 a 4,62, densidade de 0,97 g cm-3 e comportamento pseudoplástico aparente, indicando estabilidade físico-química preliminar satisfatória. No bioensaio larvicida, entretanto, a atividade não foi preservada após a emulsificação: as AgNPs apresentaram CL50 de 43,49 µg mL-1, o extrato bruto 48,62 µg mL-1, a combinação extrato + AgNPs 64,29 µg mL-1, enquanto a emulsão O/A não apresentou mortalidade detectável nas condições testadas. Conclui-se que *Piper peltatum* constitui uma plataforma regional promissora para síntese verde de AgNPs e que a etapa formulacional deve ser tratada como transformação crítica do sistema, e não como embalagem neutra do ativo. A principal contribuição do trabalho reside na demonstração de que sucesso sintético e estabilidade físico-química não implicam, necessariamente, preservação da atividade biológica.

Palavras-chave: doenças tropicais negligenciadas; dengue; *Piper peltatum*; nanopartículas de prata; síntese verde; emulsão óleo-em-água; *Aedes aegypti*.

ABSTRACT

Neglected tropical diseases remain closely associated with poverty, environmental vulnerability, and limited access to effective interventions, while dengue continues to be one of the main health challenges in tropical regions. Within this scenario, this dissertation investigated the feasibility of using an aqueous extract of *Piper peltatum* as a botanical platform for the green synthesis of silver nanoparticles (AgNPs), followed by incorporation of the active system into an oil-in-water (O/W) emulsion for biological use. The study comprised four axes: extract preparation and preliminary stability, qualitative phytochemical screening, factorial screening of AgNP synthesis conditions using an unreplicated 2^3 design, and physicochemical as well as larvicidal evaluation of the formulated system. Phytochemical screening indicated the presence of flavonoids, alkaloids, and tannins/phenolics, which are compatible with a reducing and stabilizing matrix. UV-Vis monitoring suggested that the extract remained analytically stable for up to four days after preparation. During synthesis screening, absorbance after 2 h ranged from 0.3572 to 1.1845 a.u., with the pH 8 / 1.0% extract / 40 °C condition representing the most promising combination within the studied domain. Temperature showed the largest estimated effect, whereas the pH × extract concentration interaction also deserved attention. For formulation, the non-ionic base outperformed the anionic base. The selected emulsion showed pH values from 4.80 to 4.62, density of 0.97 g cm-3, and an apparent shear-thinning profile, indicating satisfactory preliminary physicochemical stability. However, larvicidal activity was not preserved after emulsification: AgNPs showed an LC50 of 43.49 µg mL-1, crude extract 48.62 µg mL-1, extract + AgNPs 64.29 µg mL-1, whereas the O/W emulsion caused no detectable mortality under the tested conditions. These results indicate that *Piper peltatum* is a promising regional platform for the green synthesis of AgNPs, but also show that formulation should be considered a critical transformation step rather than a neutral packaging stage. The main contribution of this dissertation lies in demonstrating that synthetic success and physicochemical stability do not necessarily translate into preserved biological performance.

Keywords: neglected tropical diseases; dengue; *Piper peltatum*; silver nanoparticles; green synthesis; oil-in-water emulsion; *Aedes aegypti*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Panorama sanitário e pressão epidemiológica associada às DTNs e à dengue 16
Figura 2: Evolução temporal dos casos de dengue no Estado do Amazonas 21
Figura 3: Determinantes estruturais da vulnerabilidade e limites do controle convencional..... 23
Figura 4: Os 12 princípios da Química Verde propostos por Warner e Anastas 24
Figura 5: Fluxograma detalhado da síntese verde de nanopartículas 25
Figura 6: Síntese verde de AgNPs em chave de sustentabilidade, bioeconomia e Agenda 2030. 26
Figura 7: Papel químico do extrato de Piper peltatum na síntese verde de AgNPs..... 29
Figura 8: Piper peltatum como plataforma botânica regional para síntese verde 30
Figura 9: Diferenciação de sistemas coloidais 32
Figura 10: Diferenças estruturais e implicações farmacotécnicas..... 33
Figura 11: Emulsões e nanoemulsões no controle de *Aedes aegypti*: por que o efeito pode melhorar ou piorar?..... 34
Figura 12: Determinantes estruturais da vulnerabilidade e limites do controle convencional..... 36
Figura 13: Mecanismos propostos de ação de AgNPs contra larvas de *Aedes aegypti*..... 38
Figura 14: Fluxo experimental resumido da dissertação. A estratégia analítica foi organizada para conectar química do extrato, triagem estatística da síntese, formulação e resposta biológicas....39
Figura 15: A – Coleta das folhas de *Piper peltatum* no campus II da UFAM/Itacoatiara; B - Sanitização das folhas; C – Secagem das folhas na estufa; D – Folhas secas pós período de 48 horas; E – Pesagem das folhas na balança analítica; F – Processo de infusão; G – Filtração do extrato e armazenamento. 40
Figura 16: (A) Espectro eletrônico do extrato aquoso de *Piper peltatum* na concentração de 1,0 % (m/v) em função do tempo; (B) comprimento máximo de absorção do extrato na concentração de 1,0 % (m/v) em função do tempo 50
Figura 17: Aspecto visual do extrato vegetal antes (A) durante (B) e após a adição de $AgNO_3$ sob agitação mecânica (C) 53
Figura 18: Espectro por UV-Vis de AgNPs sintetizadas com o extrato aquoso de *Piper peltatum* sob diferentes condições..... 54
Figura 19: Gráfico de efeitos principais da triagem fatorial 2^3 55
Figura 20: Interação entre pH e concentração do extrato 56

Figura 21: Comportamento macroscópico comparativo das bases emulsivas ao longo do estudo preliminar de estabilidade 60
Figura 22: Controle de pH da emulsão selecionada no início e ao final do acompanhamento 62
Figura 23: Perfil reológico da emulsão selecionada 63
Figura 24: Picnômetro utilizado no teste de densidade 65
Figura 25: Perfis concentração–mortalidade das amostras ativas frente a *Aedes aegypti* 67
Figura 26: Hipóteses de trabalho para a perda da atividade larvicida após a emulsificação 69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Matriz experimental empregada na triagem de síntese das AgNPs 44
Tabela 2: Composição resumida das bases emulsivas testadas 45
Tabela 3: Triagem fitoquímica qualitativa do extrato aquoso de *Piper peltatum*..... 52
Tabela 4: Efeitos estimados e pseudo-t de Lenth para a triagem fatorial 57
Tabela 5: ANOVA tipo II do modelo hierárquico descritivo 57
Tabela 6: Composição da emulsão não iônica selecionada 61
Tabela 7: Principais atributos físico-químicos da emulsão selecionada..... 62
Tabela 8: Potência larvicida comparativa das amostras avaliadas frente a *Aedes aegypti*..... 66
Tabela 9: Síntese comparativa da atividade larvicida das amostras avaliadas 68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Perfil fitoquímico reportado para P*iper peltatum* L. 31
Quadro 2: Síntese comparativa entre estratégias de interesse para o controle larvicida 35
Quadro 3: Resultado sintético da triagem fitoquímica qualitativa 41
Quadro 4: Comparação de estabilidade físico-química entre as bases avaliadas..... 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE - acetilcolinesterase

AgNPs - nanopartículas de prata

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CL50 - concentração letal para 50% da população

DTNs - doenças tropicais negligenciadas

FA - fase aquosa

FO - fase oleosa

FVS-RCP - Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas

O/A - óleo em água

ODS - Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PSE - pseudo standard error

ROS - espécies reativas de oxigênio

SPR - ressonância plasmônica de superfície

UV-Vis - espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO 3

AGRADECIMENTOS 4

RESUMO 5

ABSTRACT 6

LISTA DE FIGURAS 7

LISTA DE TABELAS 9

LISTA DE QUADROS 10

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS 11

SUMÁRIO… 12

1. INTRODUÇÃO 15

2. OBJETIVOS 18

2.1 Objetivo geral 18

2.2 Objetivos específicos 18

3. REFERENCIAL TEÓRICO 19

3.1 Doenças tropicais negligenciadas (DNTs 19

3.2 Dengue 20

3.3 Determinantes estruturais da vulnerabilidade e limites do controle convencional 22

3.4 Síntese verde, sustentabilidade, bioeconomia e agenda 2030… 23

3.5 Nanopartículas de prata e síntese mediada por extratos vegetais 27

3.5 Piper peltatum como plataforma botânica regional 29

3.6 Emulsões e nanoemulsões como veículos de incorporação 32

3.7 Limitações do controle convencional de vetores e a emergência de bioprodutos vegetais 34

3.8 Mecanismos propostos de ação de AgNPs contra *Aedes aegypti* 37

3.9 Delineamentos fatoriais exploratórios em estudos de síntese 38

4. METODOLOGIA 39
4.1 Delineamento geral do estudo 39
4.2 Obtenção do extrato aquoso de *Piper peltatum* 39
4.3 Triagem fitoquímica qualitativa 40
4.3.1 Teste qualitativo para flavonoides 41
4.3.2 Teste qualitativo para esteroides/terpenoides 42
4.3.3 Teste qualitativo para alcaloides 42
4.3.4 Teste qualitativo para saponinas 42
4.3.5 Teste qualitativo para taninos/fenóis 43
4.3.6 Teste qualitativo para glicosídeos 43
4.4 Estabilidade do extrato por espectroscopia UV-Vis 43
4.5 Biossíntese das AgNPs e matriz experimental 43
4.6 Tratamento estatístico da triagem de síntese 44
4.7 Desenvolvimento da emulsão O/A e testes de estabilidade 45
4.8 Avaliação de pH, densidade e comportamento reológico 46
4.9 Ensaio larvicida 47
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 49
5.1 Estabilidade do extrato aquoso e sentido analítico dessa etapa 49
5.2 Perfil fitoquímico do extrato 51
5.3 Triagem das condições de síntese de AgNPs 52
5.4 Desenvolvimento da emulsão O/A e estabilidade físico-química 58
5.4.1 Potencial hidrogeniônico (pH) 62
5.4.2 Viscosidade e comportamento reológico 63
5.4.3 Densidade 65
5.5 Atividade larvicida comparativa 66

5.6 Interpretação integrada: por que a emulsão foi fisicamente estável, mas biologicamente inativa? 69
6. CONCLUSÃO 71
7. REFERÊNCIAS 72
ANEXOS 80

1. INTRODUÇÃO

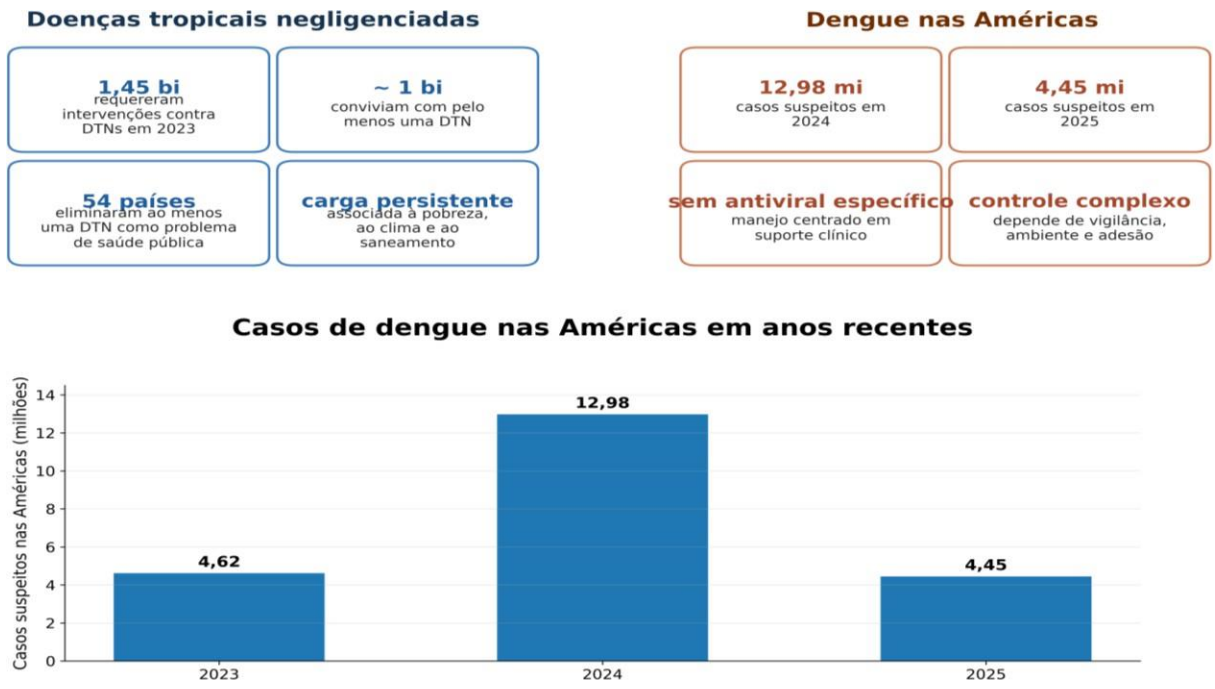
As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo heterogêneo de agravos cuja persistência revela, de forma direta, a sobreposição entre iniquidade social, vulnerabilidade ambiental e limitações históricas de infraestrutura sanitária. Mais do que um conjunto de enfermidades infecciosas, as DTNs são um marcador de assimetria no acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento. Esse enquadramento é particularmente importante porque desloca a discussão do plano estritamente biomédico para um plano estrutural, no qual clima, urbanização, pobreza, armazenamento de água, resíduos sólidos e serviços de saúde precários se tornam parte do próprio problema epidemiológico (WHO, 2024; Rocha *et al*., 2023).

No interior desse cenário, a dengue ocupa posição de destaque nas Américas e, em especial, na região amazônica. A doença é causada por vírus do gênero Flavivirus, transmitidos principalmente pela fêmea de *Aedes aegypti*, um vetor altamente adaptado ao ambiente urbano, com grande plasticidade ecológica e capacidade de explorar recipientes artificiais, criadouros domésticos e contextos de saneamento incompleto. A pressão epidemiológica recente reforça a centralidade do problema: depois de 4,62 milhões de casos em 2023, a região das Américas ultrapassou 12,9 milhões de casos suspeitos em 2024, mantendo ainda mais de 4,4 milhões de casos em 2025, mesmo após redução relativa em relação ao pico anterior (WHO, 2025b; PAHO, 2025a; PAHO, 2026a).

A persistência da dengue mostra que as estratégias tradicionais, embora indispensáveis, não são suficientes de maneira isolada. Controle mecânico de criadouros, uso de larvicidas e inseticidas químicos, campanhas educativas e manejo clínico continuam centrais, mas sofrem limitações conhecidas: dependência de adesão contínua, heterogeneidade territorial de cobertura, custo operacional, efeitos sobre organismos não alvo, risco de resistência e, no caso terapêutico, ausência de antiviral específico de uso rotineiro. Mesmo quando vacinas e tecnologias de vigilância avançam, a efetividade populacional depende de condições logísticas e epidemiológicas que raramente são homogêneas (Michie *et al*., 2020; WHO, 2025b; PAHO, 2026b).

A Figura 1 sintetiza o plano de fundo sanitário que justifica a articulação entre controle vetorial, química verde e formulação coloidal discutida nesta dissertação.

Figura 1 – Panorama sanitário e pressão epidemiológica associada às DTNs e à dengue.



Fontes sintetizadas: WHO Global report on neglected tropical diseases 2024/2025; WHO Dengue fact sheet 2025; PAHO Situation Reports 2024-2026.

A busca por soluções alternativas, mais sustentáveis e adaptáveis ao contexto local, tem levado a uma aproximação crescente entre produtos naturais, nanotecnologia e sistemas de formulação. Nesse encontro disciplinar, as nanopartículas metálicas (particularmente as de prata), destacam-se pela combinação entre propriedades ópticas, elevada área superficial, reatividade interfacial e potencial biológico. Em síntese, trata-se de materiais cuja atividade depende de parâmetros como tamanho, forma, estado de agregação, química superficial e meio de aplicação, o que exige abordagem metodológica rigorosa tanto na etapa de síntese quanto na etapa de uso (Rai *et al*., 2009; Eker *et al*., 2025; Fahim *et al*., 2024).

A adoção de rotas verdes para obtenção dessas nanopartículas adiciona outra camada de relevância científica. Diferentemente de rotas clássicas fortemente dependentes de agentes redutores sintéticos e solventes agressivos, a síntese verde utiliza biomoléculas presentes em extratos vegetais, resíduos agroflorestais ou outros sistemas biológicos para promover a redução do íon metálico e o capeamento parcial da superfície formada. Essa estratégia não elimina automaticamente todos os riscos, mas tende a reduzir a carga química do processo, amplia o

dialógo com princípios de química verde e se alinha a discussões contemporâneas sobre uso racional de recusos, bioeconomia e agenda diálogo com princípios de química verde e se alinha a discussões contemporâneas sobre uso racional de recursos, bioeconomia e Agenda 2030 (Anastas; Eghbali, 2010; Arora *et al.*, 2026).

No presente trabalho, esse racional foi aplicado à espécie *Piper peltatum*, planta com relevância regional e histórico fitoquímico consistente dentro da família Piperaceae. A literatura do gênero *Piper* registra a ocorrência de compostos fenólicos, flavonoides, amidas, terpenos e, em espécies relacionadas, o metabólito 4-nerolidilcatecol, frequentemente associado a bioatividade e potencial redox. Em vez de tratar o extrato apenas como um ingrediente tradicional, esta dissertação o assume como matriz química funcional, potencialmente capaz de participar da redução de Ag+ e de modular a estabilidade coloidal do sistema (Núñez *et al*., 2005; Pinto *et al.*, 2010; Salehi *et al*., 2019).

Entretanto, há um ponto que costuma ser subestimado em muitos estudos de síntese verde: o problema translacional. Gerar um material ativo em suspensão ou em pó não equivale, necessariamente, a disponibilizá-lo de forma estável e funcional para um uso aplicado. Quando o sistema ativo é transferido para uma emulsão, entram em cena tensoativos, fase oleosa, fase aquosa, viscosidade, partição, interface e compatibilidade química. O mesmo processo formulacional que melhora dispersão, sensorial ou estabilidade pode, em determinadas situações, reduzir a fração livre biologicamente disponível. Em outras palavras, formulação não é embalagem neutra; é transformação do sistema (Chatzidaki; Mitsou, 2025; Kale; Deore, 2017).

Esse ponto é especialmente relevante quando o alvo biológico não é a pele humana ou um tecido de administração tópica, mas larvas de mosquito em meio aquoso. Para esse tipo de aplicação, o sucesso farmacotécnico não pode ser julgado apenas por pH, densidade, aparência e viscosidade. É necessário verificar se o arranjo interfacial da formulação preserva a interação entre o ativo e o organismo-alvo. Assim, o estudo foi concebido para responder a uma pergunta de maior exigência científica do que a simples demonstração de síntese verde: é possível produzir AgNPs a partir de Piper peltatum, selecionar racionalmente uma condição promissora de síntese por triagem estatística, incorporá-las em emulsão O/A e, ainda assim, preservar a atividade larvicida frente a *Aedes aegypti*? A resposta, como será mostrado ao longo do texto, é parcialmente positiva do ponto de vista sintético e formulacional, mas crítica do ponto de vista biológico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a viabilidade do extrato aquoso de *Piper peltatum* como matriz botânica para a síntese verde de nanopartículas de prata, avaliar a incorporação do sistema ativo em emulsão óleo-em-água e discutir criticamente a relação entre desempenho físico da formulação e atividade larvicida frente a *Aedes aegypti*.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar de forma preliminar o extrato aquoso por triagem fitoquímica qualitativa e estabilidade UV-Vis;
- Triagem das condições de síntese de AgNPs em função de pH, concentração do extrato e temperatura;
- Aplicar tratamento estatístico exploratório compatível com delineamento fatorial 2^3 sem replicata;
- Selecionar a base emulsiva mais compatível com o sistema ativo e avaliar pH, densidade e reologia aparente;
- Comparar a atividade larvicida do extrato, das AgNPs, da associação extrato + AgNPs e da emulsão O/A;
- Propor interpretação integrada para o contraste entre estabilidade físico-química e desempenho biológico.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs)

As Doenças Tropicais Negligenciadas englobam um conjunto de patologias infecciosas e parasitárias que afetam mais de 1,7 bilhão de pessoas em cerca de 150 países, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais com altos índices de pobreza. Essas doenças impactam significativamente os sistemas de saúde e a qualidade de vida das populações mais vulneráveis, sendo causadas por vírus, bactérias, parasitas e fungos. Entre as principais, destacam-se dengue, malária, doença de Chagas, leishmaniose, esquistossomose e helmintíases intestinais (Girão *et al*., 2025).

A OMS reconhece atualmente 20 condições como DTNs, definidas não apenas por seu agente etiológico, mas pelo fato de recair, de maneira desproporcional, sobre populações empobrecidas e com baixa capacidade de mobilizar investimento tecnológico e político na mesma intensidade observada para outras enfermidades. Esse enquadramento reforça que a negligência não se limita à biologia do patógeno; ela envolve invisibilidade social, financiamento insuficiente, subnotificação, atraso diagnóstico e fragilidade das redes de prevenção e cuidado (WHO, 2024; Zicker *et al*., 2019).

A distribuição dessas patologias no território nacional são desiguais. Segundo o Ministério da Saúde (MS), as regiões que mais apresentam incidências dessas doenças infecciosas são Norte e Nordeste, por outro lado, as regiões Sudeste e Centro-Oeste registram as maiores taxas de mortalidade. A pobreza e a escassez de financiamentos em políticas públicas voltadas à educação e ao desenvolvimento socioeconômico acentuam a suscetibilidade dessas regiões a tais patologias (Zicker *et al*., 2019).

Regiões com urbanização rápida e heterogênea, cobertura irregular de saneamento, clima favorável à proliferação vetorial e serviços públicos sobrecarregados tendem a concentrar maior vulnerabilidade. A Amazônia, por combinar elevada pluviosidade, temperaturas propícias, desafios logísticos e ocupação urbana muitas vezes desordenada, é um contexto sensível para arboviroses como a dengue, a zika e a chikungunya, mas também para outras doenças relacionadas à pobreza e à exclusão ambiental (Boletim Epidemiológico, 2024; FVS-RCP, 2025).

Geralmente são afecções associadas à falta de saneamento básico, devido a migração humana e a expansão urbana desordenada, ocasionando problemas de saúde pública (Brasil,

2024). Apesar da Organização das Nações Unidas (ONU) lutar para combater a falta de investimentos, com o intuito de se alocar ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS), ainda assim, os investimentos em pesquisas e desenvolvimentos são baixos, o que não favorece as patologias, devido ao baixo potencial de lucro que novos fármacos representam (IPEA, 2019).

Entre as barreiras para o controle das DTNs estão a limitação no acesso a diagnósticos de qualidade, a oferta reduzida de tratamentos adequados e a dificuldade de prevenção em casos de transmissão vetorial (Boletim Epidemiológico, 2024). Nesse sentido, medidas preventivas devem incluir a ampliação do saneamento básico, acesso a água potável, educação em saúde e informação adequada para as populações afetadas (OPAS, 2022).

3.2 Dengue

A dengue é uma arbovirose viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, sendo uma das doenças tropicais de maior incidência no Brasil. Existem quatro sorotipos distintos (DENV-1 a DENV-4), que podem circular simultaneamente em uma mesma região (Girão *et al*., 2025). O Estado do Amazonas, por exemplo, introduzido nessa conjuntura nacional de alta transmissão, apresenta particularidades que potencializam o problema. Devido a determinantes ambientais como a vasta extensão territorial, o clima equatorial e a densa rede hidrográfica, a região mantém uma dinâmica favorável à propagação de arboviroses, figurando com altos índices de incidência (FVS, 2025).

As enfermidades transmitidas pelos mosquitos do gênero *Aedes* são geralmente chamadas de arboviroses, dentre elas destacam-se as ocasionadas pelos vírus Dengue, Zika e Chikungunya, sendo encarregados por grandes epidemias em países de clima tropical e subtropical (Soares *et al*., 2025). Entre essas arboviroses apresentadas, a dengue é a mais recorrente no Amazonas, causando sintomas como febre alta, mialgia e artralgia, cefaleia, nauseas, vômitos, podendo evoluir para quadros graves e hemorrágicos (FVS, 2025). Em muitos casos, a doença pode ser assintomática. A maioria dos pacientes se recupera em poucos dias; contudo, em casos graves, pode haver manifestações hemorrágicas, hipotensão e risco de óbito (Michie *et al*., 2020).

Dessa forma, a Figura 2 mostra a evolução do número de dengues no Estado do amazonas nos últimos 16 anos.

Figura 2 – Evolução temporal dos casos de dengue no Estado do Amazonas.

Fonte: Adaptada (FVS, 2025).

Mesmo com uma redução no numero de casos, a dengue segue como a principal arbovirose no Amazonas, somando 4.833 casos registrados em 2025 (FVS-RCP, 2025).

A epidemiologia da dengue é influenciada por fatores como imunidade da população, circulação de diferentes sorotipos, condições climáticas, mudanças ambientais e controle vetorial (Brasil, 2023). No entanto, não existe tratamento específico, e a terapia de suporte é fundamental para o manejo da doença, sendo a reposição de líquidos medida essencial e também medidas preventivas. Entretanto, algumas vacinas já encontram-se disponíveis no Brasil, como a Dengvaxia® e a Qdenga®, aprovadas pela ANVISA, com potencial para reduzir a incidência em áreas endêmicas (Fernandes *et al*., 2023).

A dengue, nesse contexto, funciona como exemplo emblemático de uma doença cuja prevenção depende fortemente da interface entre ambiente, comportamento social e resposta institucional. O vetor *Aedes aegypti* apresenta grande plasticidade ecológica e capacidade de colonizar ambientes urbanos densos. Isso torna o controle larval um ponto de interesse recorrente, sobretudo quando se busca reduzir a pressão sobre o uso contínuo de inseticidas sintéticos.

Logo, os dados reiteram a importância da vigilância epidemiológica constante e o fortalecimento das ações e controle, visando a redução da morbimortalidade associada às arbovirose no Estado do Amazonas (FVS, 2025).

3.3 Determinantes estruturais da vulnerabilidade e limites do controle convencional

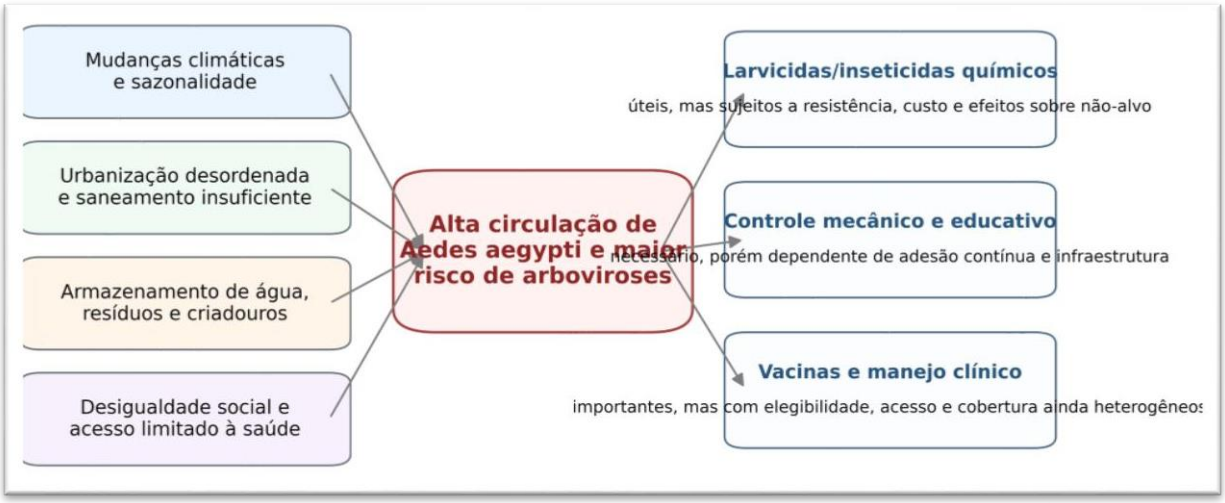
Os determinantes que sustentam a circulação de *Aedes aegypti* são múltiplos e interdependentes. Mudanças climáticas e sazonalidade afetam temperatura, precipitação e duração de criadouros; urbanização desordenada e saneamento insuficiente ampliam a exposição a reservatórios artificiais; armazenamento domiciliar de água, resíduos sólidos e baixa cobertura de coleta intensificam a disponibilidade de ambientes de postura; e desigualdade social restringe a capacidade de resposta comunitária e institucional. Não se trata, portanto, de um problema unidimensional. A ecologia urbana do vetor responde a um sistema de pressões estruturais (WHO, 2026; PAHO, 2026b).

Larvicidas e inseticidas químicos seguem sendo ferramentas importantes dentro do manejo integrado de vetores, sobretudo em cenários de surto e alta transmissão. Contudo, sua utilidade prática é limitada por fatores como necessidade de reaplicação, custo logístico, risco de seleção de resistência, impacto sobre organismos não alvo e baixa sustentabilidade quando usados como solução exclusiva. A literatura recente mostra que o uso racional dessas ferramentas depende de vigilância entomológica contínua e de adaptação ao contexto local (WHO, 2026; Lima *et al.*, 2024).

Além disso, controle mecânico e educação em saúde, embora essenciais, dependem de continuidade e de condições objetivas para que a população consiga alterar o ambiente doméstico. Em locais com abastecimento intermitente de água, por exemplo, o armazenamento domiciliar deixa de ser escolha simples e passa a ser necessidade. Isso ajuda a explicar por que campanhas pontuais de eliminação de criadouros frequentemente têm impacto limitado quando não acompanhadas de melhorias estruturais.

Como síntese dos determinantes estruturais que mantêm a vulnerabilidade ao agravo e limitam o controle tradicional, a Figura 3 organiza os principais eixos discutidos nesta seção.

Figura 3 – Determinantes sociais e ambientais da dengue.



Fonte: Leitura conceitual baseada em WHO (2021, 2025, 2026), WHO dengue fact sheet (2025) e PAHO (2025, 2026).

O manejo clínico também possui fronteiras claras. Apesar dos avanços em vigilância, estratificação de risco e disponibilidade de vacinas em contextos específicos, a dengue ainda carece de antiviral específico de uso rotineiro, e o tratamento permanece predominantemente de suporte. Em termos de saúde pública, isso reforça o peso do controle vetorial e da prevenção ambiental, além de justificar a busca por sistemas bioativos alternativos que possam atuar como ferramentas complementares em nichos específicos de aplicação (WHO, 2025b).

3.4 Síntese verde, sustentabilidade, bioeconomia e agenda 2030

As metodologias tradicionais de síntese de (NPs), embora sejam intensamente utilizadas e fundamentadas em métodos químicos e físicos, elas apresentam entraves considerados significativos para o seu processo de produção, como: custo elevado, pouca sustentabilidade e potencial toxico para o meio ambiente. Esses métodos demandam condições extremas de temperatura, pH, reagentes perigosos e solventes orgânicos, o que torna a técnica ambientalmente prejudicial (El-Seedi *et al*., 2019).

Assim, a síntese verde de nanomateriais deriva diretamente dos princípios da química verde, os quais propõem redução de resíduos, uso de insumos menos perigosos, valorização de fontes renováveis e desenho de processos com menor impacto ambiental.

Nessa perspectiva, a síntese verde de NPs tem se sobressaído ao logo dos últimos tempos, como uma técnica importante promovida por princípios da química sustentável (Arora; Manchanda; Gupta, 2026). Essa abordagem, propõe um dos métodos que a comunidade científica

vem utilizando para o delineamento de novos produtos com baixo índice de reagentes químicos que também é conhecida por Química Verde, com o objetivo de desenvolver tecnologias e processos incapazes de causar poluição e que possam trazer a perspectiva do conceito de sustentabilidade (Alencar, 2019). Com isto, a muadança de substâncias sintéticas por biomoléculas presentes em extratos vegetais torna o processo mais econômico, seguro e ambientalmente complacente (Arora; Manchanda; Gupta, 2026).

Em consonância com esse tema, a química verde é reputada como uma área interdisciplinar que cria, produz e emprega produtos e reações químicas que se propõem a diminuição ou eliminação da utilização e desenvolvimento de substâncias tóxicas ao meio ambiente e ao ser humano. Desse modo, os 12 princípios da química verde, como mostrado na Figura 4, apresentados em 1998 no livro "Green Chemistry: Theory and Practice" (tradução: Química Verde: Teoria e Prática), pelos pesquisadores John C. Warner e Paul T. Anastas, foca na prevenção de resíduos, uso de fontes renováveis e criação de produtos químicos mais seguros.

Figura 4: Os 12 princípios da Química Verde propostos por Warner e Anastas.

Fonte: Da Silva Junior, 2025.

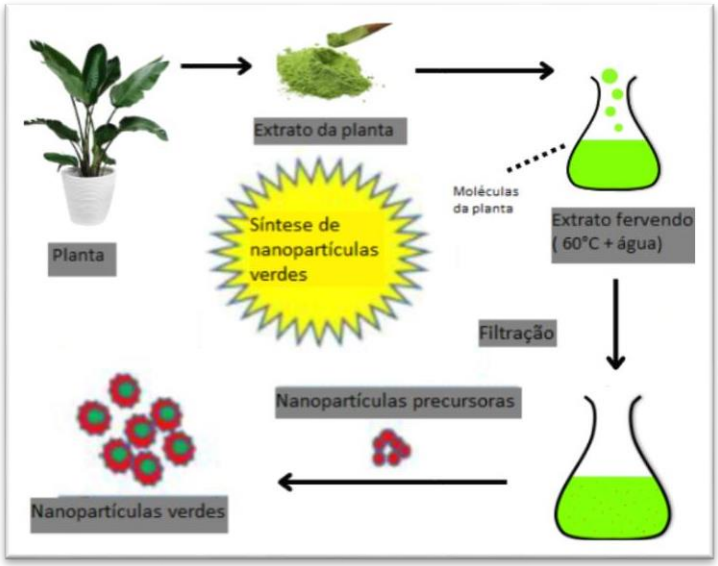
A química verde, aplica mecanismos que atenuam ou retiram o uso de produtos químicos nocivos dos produtos. Ela pode ser obtida através do uso de extratos de plantas, micro-organismos, solventes naturais, ou mesmo água como solvente, facilitando na redução dos impactos ambientais, que estão associados à produção desses materiais (Sharma *et al.*, 2009). Esse sistema acontece devido às interações entre os compostos bioativos que se encontram nos extratos de plantas e os

íons metálicos, proporcionando novas aplicações em áreas como medicina, sensores, tecnologias, entre outros (Singh *et al*., 2016).

Com o desenvolvimento da nanotecnologia as pesquisas com nanomateriais no campo da nanobiotecnologia cresceu de maneira exorbitante, abrindo alas para um avanço em pesquisas de ponta sobre o tema. Dentre as moléculas utilizadas na síntese verde destaca-se os sais de nitrato de prata ($AgNO_3$) que em contato com o extrato aquoso pode ser utilizado como precursor da síntese de (AgNPs) (Anastas, 2010).

Um exemplo de síntese verde pode ser destacado na utilização de extratos de plantas como agentes redutores e estabilizadores na síntese de nanopartículas metálicas. Extratos de plantas como *aloe vera*, chá verde, eucalipto e muitos outros têm sido empregados com sucesso para reduzir íons metálicos e produzir nanopartículas de ouro, prata, cobre, entre outros metais (Huang *et al*., 2019), Figura 5.

Figura 5 – Fluxograma detalhado da síntese verde de nanopartículas.



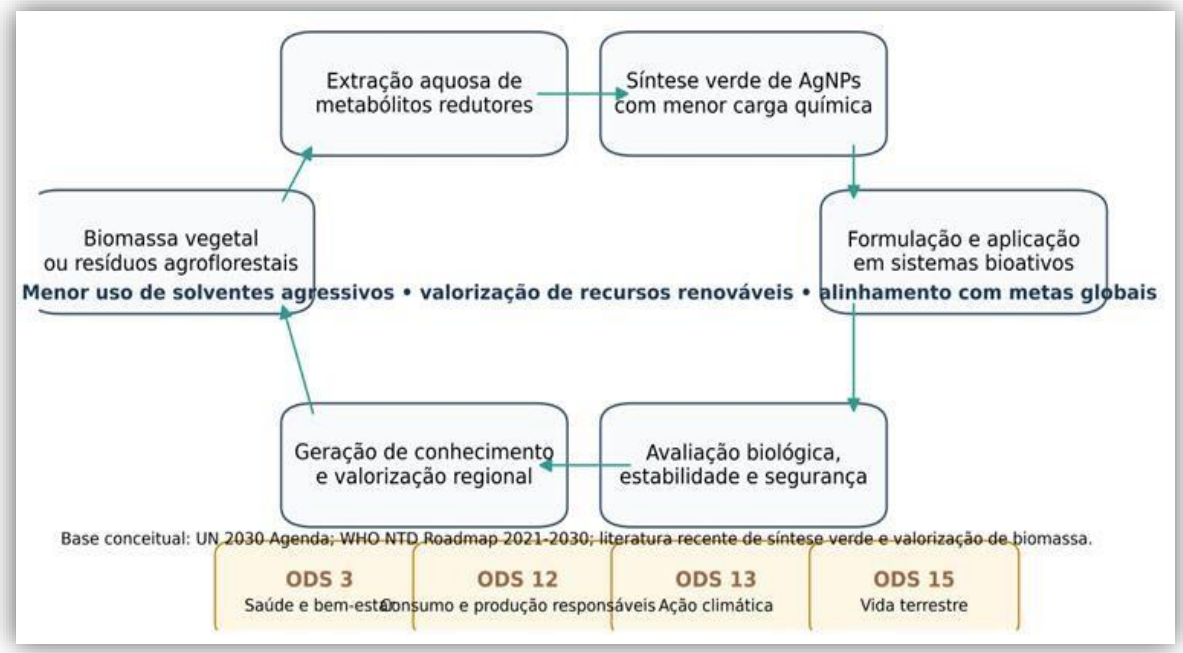
Fonte: Adaptado de Naikoo *et al.*, 2021.

No caso das nanopartículas metálicas, isso significa substituir ou reduzir o uso de agentes redutores sintéticos agressivos por matrizes biológicas capazes de fornecer elétrons, complexar íons metálicos e estabilizar a superfície formada (Mittal *et al*., 2013; Eker *et al*., 2025).

Esse movimento dialoga com a bioeconomia amazônica e com a ideia de valorização de biomassa regional. Extratos vegetais e resíduos agroflorestais podem ser entendidos como recursos químicos de alto valor agregado, desde que utilizados com racionalidade e sem romantização. Sustentabilidade, nesse campo, não significa ausência automática de toxicidade ou impacto; significa buscar rotas menos agressivas, mais eficientes no uso de recursos e melhor alinhadas com a lógica de aproveitamento de matérias-primas renováveis (Iñiguez-Moreno *et al.*, 2024).

Do ponto de vista da Agenda 2030, esse tipo de investigação se conecta especialmente aos ODS 3, 12 e 13. ODS 3, porque busca respostas para um problema de saúde pública; ODS 12, porque favorece produção e inovação com menor carga química; e ODS 13, porque considera indiretamente a interface entre mudanças ambientais e pressão sobre doenças vetoriais. Em contextos regionais, também se aproxima do ODS 15 quando a pesquisa valoriza biodiversidade e uso responsável de recursos vegetais (United Nations, 2015; UN SDGs, 2026).

Figura 6 – Síntese verde de AgNPs em chave de sustentabilidade, bioeconomia e Agenda 2030.



Fonte: Base conceitual (Agenda 2030 da ONU; WHO NTD Roadmap 2021-2030; literatura recente de síntese verde e valorização de biomassa).

Para esta dissertação, o valor desse enquadramento não é apenas discursivo. Ele ajuda a justificar por que uma planta regional é utilizada como plataforma química e por que o desenho do estudo não termina na síntese, mas avança para formulação, estabilidade e resposta biológica. A sustentabilidade relevante aqui é processual e analítica: produzir menos impacto, gerar conhecimento localmente pertinente e avaliar o sistema de modo honesto, incluindo quando os resultados formulacionais não preservam a atividade desejada.

3.5 Nanopartículas de prata (AgNPs) e síntese mediada por extratos vegetais

As nanopartículas (NPs) são uma subclasse de partículas contendo arranjos ultrafinos com dimensões entre 1 a 100 nanômetros, onde suas propriedades se diferem das suas formas macroscópicas (Arae, 2020). Elas reagem de maneira dinâmica e reversível quando colocada a estímulos como por exemplo o pH, temperatura, luz, umidade, presença de determinados analitos entre outros (Popescu; Ungureanu, 2023).

Em virtude disso, as NPs têm gerado interesse em grande escala por apresentarem propriedades físicas, químicas e biológicas especificas, constatado em seu tamanho nanométrica em comparação a partículas em seu tamanho natural, pois conforme a razão entre a área de superfície e o volume das NPs for aumentando, elas se tornam mais reativas (Santos *et al*., 2020). No entato, as propriedades e as reatividades dependem de vários fatores, como por exemplo: composição química; concentração e o estado de agregação; tamanho, que está interligado com sua reatividade devido o volume-área de superfície; a forma, vinculada com a área de superfície e com a condutividade; e o recobrimento da nanopartívula, que molda o seu contato com o meio externo (Khodashenas; Ghorbani, 2015).

As AgNPs constituem uma das classes mais estudadas de NPs devido à combinação entre resposta plasmônica, elevada área superficial e potencial biológico. Em sistemas coloidais, entretanto, seu comportamento não depende apenas do núcleo metálico, mas também das camadas adsorvidas à superfície, que influenciam estabilidade, agregação, interação com o meio e disponibilidade biológica. Nesse contexto, em rotas de síntese verde, o extrato vegetal exerce papel duplo: participa da redução do precursor metálico e também contribui para o capeamento superficial das partículas formadas. Essa dupla função é central para compreender por que variações aparentemente simples nas condições experimentais podem alterar de forma importante a resposta final do sistema.

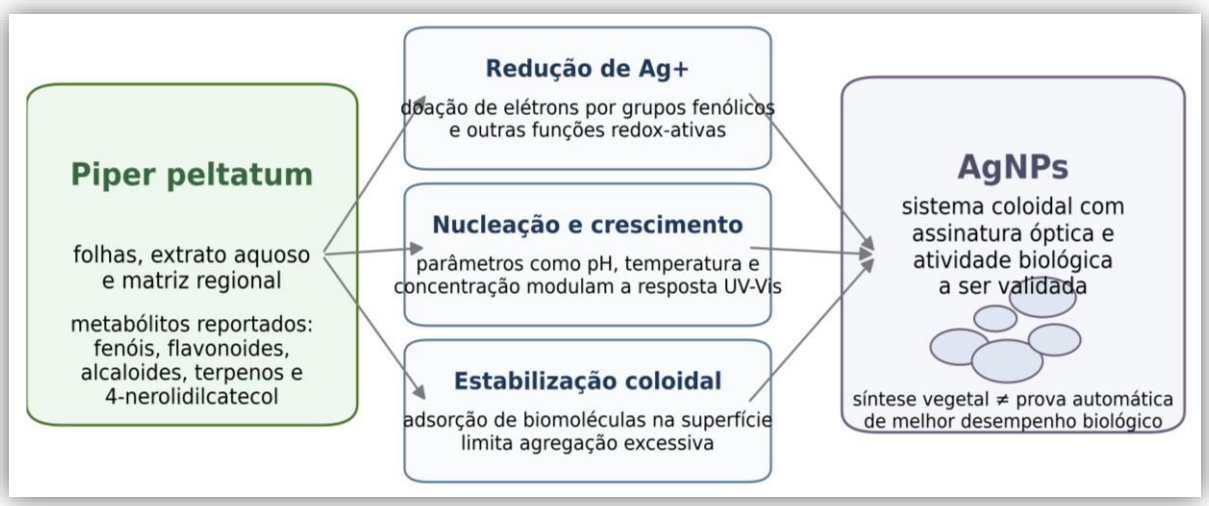
Em sínteses mediadas por extratos vegetais, a composição química da matriz é decisiva. Compostos fenólicos e flavonoides podem atuar como doadores de elétrons e estabilizantes de superfície; açúcares, ácidos orgânicos e outras biomoléculas podem influenciar a cinética local; alcaloides, terpenos e outras moléculas podem alterar o estado coloidal, o potencial de agregação e a assinatura espectral do material. Por isso, parâmetros como pH, temperatura e concentração do extrato não devem ser tratados como detalhes operacionais secundários. Esses fatores modulam o estado de ionização dos metabólitos, a velocidade de nucleação, o crescimento das partículas e o equilíbrio entre formação, estabilidade e agregação.

No presente trabalho, essa lógica é particularmente importante porque o extrato de *Piper peltatum foi* empregado como matriz redutora e estabilizante na obtenção de AgNPs. Assim, a síntese não deve ser compreendida apenas como mistura entre extrato e nitrato de prata, mas como um processo no qual a composição do extrato e o ambiente reacional definem a resposta coloidal observada. Dentro desse raciocínio, a espectroscopia UV-Vis assume papel importante como ferramenta de triagem, já que permite acompanhar, de forma rápida e comparável, a resposta óptica associada à formação do sistema.

Ainda assim, a interpretação de UV-Vis precisa ser feita com cautela. Uma absorbância mais elevada em um ponto temporal fixo não significa, por si só, melhor condição de síntese, pois pode refletir maior formação de partículas, alterações em distribuição de tamanho, acoplamento plasmônico e até processos de agregação. Portanto, nesta dissertação, UV-Vis é corretamente tratada como ferramenta de seleção preliminar de condições promissoras, e não como substituto de caracterização morfológica e estrutural aprofundada. Essa distinção é cientificamente importante porque evita superinterpretação.

A Figura 7 sintetiza o papel químico esperado do extrato de *Piper peltatum* na síntese verde de AgNPs, destacando a participação simultânea de biomoléculas redutoras e estabilizantes no processo de formação e estabilização do sistema coloidal.

Figura 7 – Papel químico do extrato de *Piper peltatum* na síntese verde de AgNPs.



Fonte: elaboração própria (2026).

3.5 *Piper peltatum* como plataforma botânica regional

A família Piperaceae reúne espécies amplamente investigadas por sua riqueza fitoquímica e por seu uso tradicional em diferentes contextos terapêuticos e ecológicos. No gênero *Piper*, é frequente a ocorrência de compostos fenólicos, flavonoides, amidas, terpenos e lignanas, com variação dependente de espécie, parte da planta, solvente e origem geográfica. Essa diversidade química torna o grupo particularmente interessante para estudos de síntese verde e atividade biológica (Salehi *et al*., 2019; Da Silva *et al*., 2017).

Um exemplo são as espécies *Piper peltatum* L. e *Piper umbellatum* L. conhecidas tradicionalmente com os mesmos nomes (Pinto, 2002). São chamadas popularmente na Amazônia como caapeba, caapeba-do-norte, caapeba verdadeira, caapeba-branca (Berg, 1982). Enquanto que para (Lorenzi; Matos, 2008) é conhecida como “mão de macaco”, “cordoncillo”, utilizada comumente por meio da infusão de chás, emplastro. Essa espécie pertence à família Piperaceae, sendo encontrada no Brasil e na América Central.

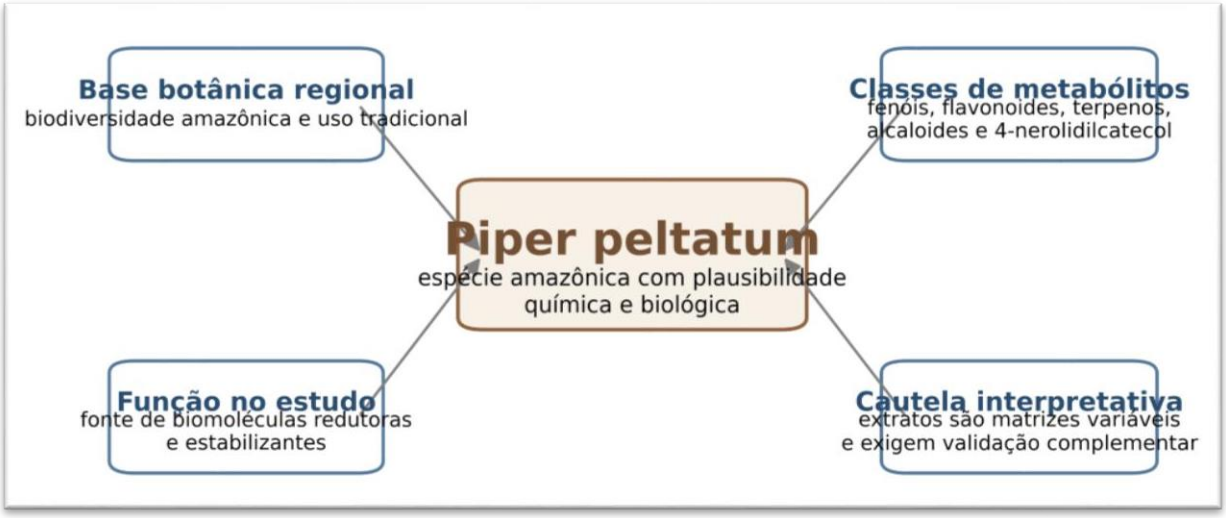
Entre as espécies amazônicas, *Piper peltatum* apresenta interesse adicional por reunir biodiversidade regional, uso etnomedicinal e plausibilidade química para aplicações redox. A literatura relata a presença de metabólitos como 4-nerolidilcatecol, rutina, quercetina, ácido cinâmico e outras classes associadas a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias,

antimicrobianas e inseticidas. No plano tradicional, a espécie é conhecida por nomes como caapeba e caapeba-do-norte, sendo utilizada em preparações por infusão ou decocção para diferentes finalidades medicinais (Núñez *et al*., 2005; Pinto, 2002; Pinto *et al*., 2010; Rocha e Silva *et al*., 2014).

Quanto a descrição botânica a espécie apresenta características de um subarbusto herbáceo ereto exibindo 1 a 3m de altura. É uma planta perene, ramicada, com hastes que se transformam em lenhosa na base, bem estruturadas e providas de nodos visíveis. Suas folhas crescem até 40cm de largura, com pecíolos de 18 a 24cm. As flores são pequenas e discretas, de cor creme esverdeada, agrupadas em inflorescências axilares espigadas de 4 a 8cm de comprimento (Madrid; Friedman, 2009).

Essas características ajudam a situar a espécie no grupo, mas, para a presente seção, o interesse maior não é taxonômico em si. O que importa é a coerência entre origem regional, composição fitoquímica plausível e potencial de uso em síntese verde e atividade biológica. Esse raciocínio é sintetizado na Figura 8.

Figura 8 – *Piper peltatum* como plataforma botânica regional para síntese verde.



Fonte: elaboração própria (2026).

Ao mesmo tempo, o interesse em *Piper peltatum* não deve ser tratado de forma acrítica. Extratos vegetais são sistemas quimicamente complexos e variáveis. Sua composição pode mudar com sazonalidade, local de coleta, idade do tecido vegetal, secagem, solvente e modo de preparo. Por isso, a triagem fitoquímica qualitativa adotada nesta dissertação deve ser entendida como ferramenta de plausibilidade química, não como substituto de caracterização fitoquímica exaustiva. Em outras palavras, a presença de certas classes de metabólitos sustenta a lógica do estudo, mas não autoriza atribuições mecanísticas específicas sem análises complementares.

O Quadro 1 reúne as principais classes de metabólitos já relatadas para Piper peltatum e espécies relacionadas, oferecendo suporte para discutir a coerência da escolha botânica no contexto desta dissertação.

Quadro 1 – Perfil fitoquímico reportado para *Piper peltatum* L.

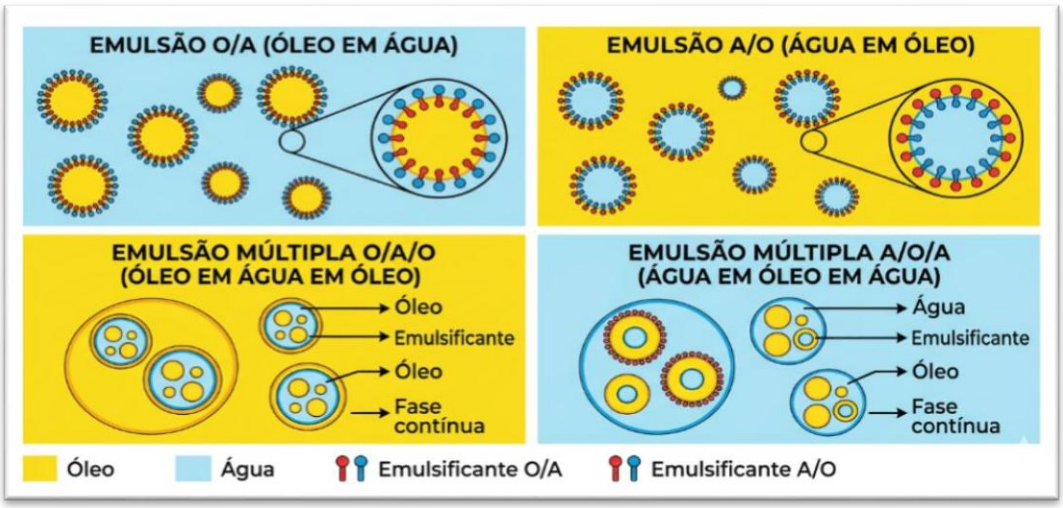
Classe de metabólito	**Principais compostos identificados**	**Parte da planta**	**Atividade biológica relacionada**
Fenóis	4-nerolidilcatecol (composto majoritário)	Raízes	Antioxidante, antimalárica, antimicrobiana
Fenilpropanos	Ácido cinâmico	Folhas	Inseticida e bactericida
Flavonoides	Rutina e quercetina	Folhas e caules	Antioxidante, anti-inflamatória e larvicida
Sesquiterpenos	β-cariofileno, germacreno D, α-humuleno, biciclogermacreno, óxido de cariofileno, E-nerolidol, trans-guaieno, espatulenol	Folhas e ramos finos	Antioxidante, antimalárica e antitumoral
Lignanas	Sesamina e dihidrocubebina	Folhas	Atividade citotóxica e inseticida

Fonte: adaptado de Rocha e Silva *et al*. (2015), Bezerra (2014), Silva Jr. *et al*. (2014) e Baldoqui *et al*. (2009).

3.6 Emulsões e nanoemulsões como veículos de incorporação

As emulsões são sistemas farmacêuticos heterogêneos formados por duas fases líquidas imiscíveis, geralmente uma fase oleosa e uma fase aquosa, estabilizadas por agentes emulsificantes. Em formulações óleo-em-água (O/A), a fase oleosa encontra-se dispersa em fase aquosa contínua; em sistemas água-em-óleo (A/O), ocorre o inverso. Além das emulsões simples, existem emulsões múltiplas, como O/A/O e A/O/A, estruturalmente mais complexas. Essa base conceitual é importante porque a formulação estudada nesta dissertação pertence ao tipo O/A, como mostrado na Figura 9.

Figura 9 – Diferenciação de sistemas coloidais.



Fonte: Elaboração própria (2025).

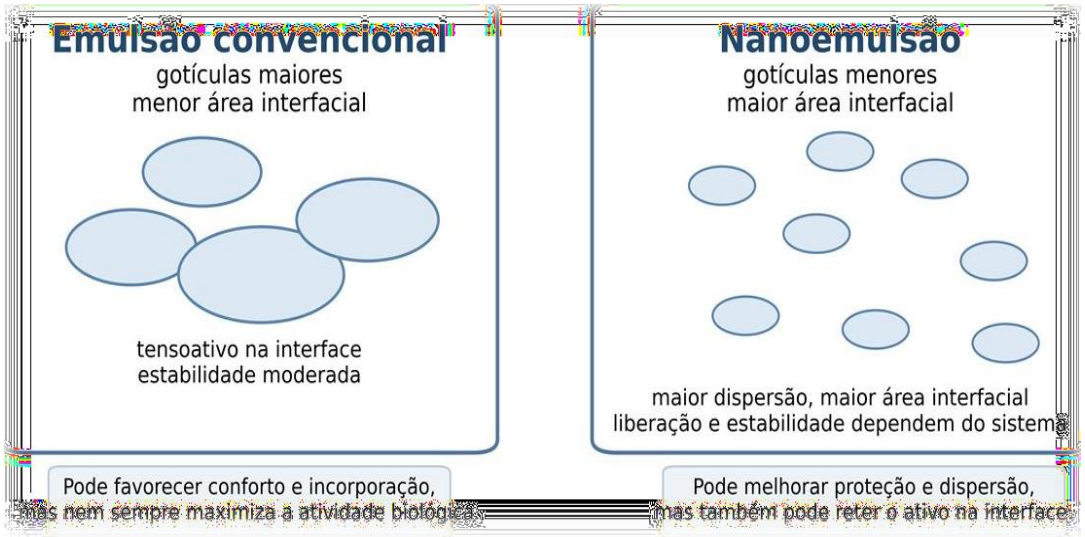
Formulações O/A costumam ser atrativas para aplicações tópicas por apresentarem melhor espalhabilidade, facilitando a absorção de forma mais rápida (por apresentar baixo conteúdo de óleos) sendo facilmente removidas da superfície da pele. São também mais agradáveis ao toque por não apresentar um sensorial gorduroso na pele sendo, dessa forma, mais atraente pelo consumidor (Aulton, 2005). Além disso, permitem incorporar diferentes ativos com relativa versatilidade, desde que sejam adequadamente estabilizadas.

No entanto, em um trabalho como este, a avaliação da emulsão não pode ser reduzida a aparência, viscosidade, odor ou estabilidade macroscópica. É necessário considerar também se a formulação preserva, reduz ou altera a disponibilidade biológica dos componentes ativos.

Quando o tamanho das gotículas é reduzido para a faixa submicrométrica, a literatura discute microemulsões e nanoemulsões como sistemas de elevada área interfacial, com potencial para melhorar proteção do ativo, dispersão, retenção e liberação. Em alguns casos, isso se traduz em maior estabilidade e melhor resposta biológica. Em outros, não. A mesma organização interfacial que protege o ativo também pode reter a fração biologicamente acessível ou reduzir sua liberação imediata. Portanto, a nanoestruturação não deve ser presumida como vantajosa por definição.

A Figura 10 apresenta uma síntese comparativa entre emulsões convencionais e nanoemulsões, destacando diferenças estruturais, papel do tensoativo e implicações esperadas para estabilidade e liberação.

Figura 10 – Diferenças estruturais e implicações farmacotécnicas.



Fonte: elaboração própria (2026).

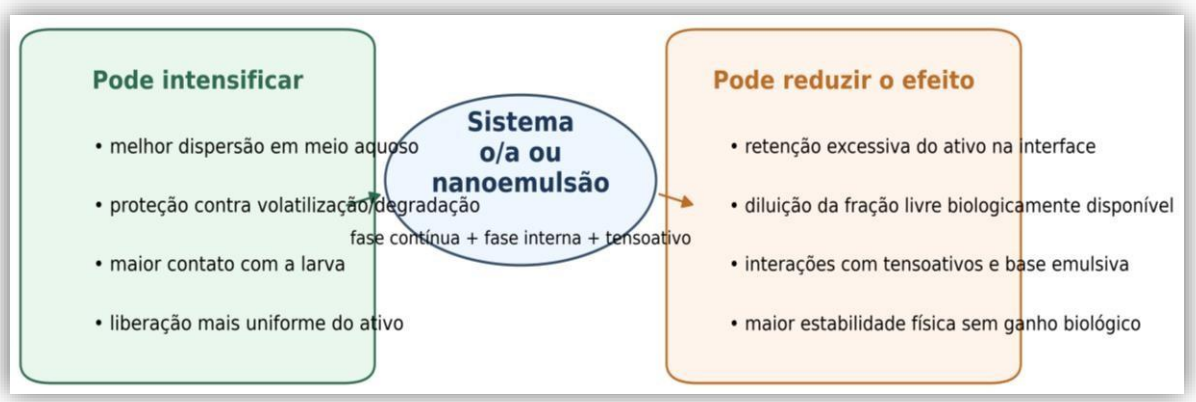
Esse debate é central aqui porque o sistema ativo avaliado contém simultaneamente biomoléculas do extrato e nanopartículas de prata. Tensoativos, conservantes, viscosidade e interface emulsificada podem interferir não apenas na estabilidade físico-química, mas também na disponibilidade efetiva do ativo frente ao bioensaio. Por isso, formulação estável e formulação biologicamente superior não são sinônimos.

A inserção do extrato de *Piper peltatum* em nanoemulsões constitui uma abordagem promissora que corrobora sua eficácia cosmética, devido aumentar a permeação cutânea e

proteger os compostos bioativos. Todavia, a estabilidade química do extrato vegetal com o decorrer do tempo torna-se fator crucial para garantir sua atividade na formulação. No entanto, esse procedimento exige a ampliação e validação de métodos analíticos, que exigem tempo, recursos e infraestrutura laboratorial. Se não há uma padronização dessas técnicas dificilmente ocorrerá uma avaliação precisa, o que reforça a urgência em avanços nesse ramo para garantir a segurança e a eficácia de produtos cosméticos inovadores formulados com ativos vegetais (Araújo *et al*., 2025).

A Figura 11 resume, de forma esquemática, por que a emulsificação pode tanto favorecer quanto prejudicar a resposta frente a *Aedes aegypti*, reforçando que estabilidade físico-química e atividade larvicida devem ser avaliadas separadamente.

Figura 11 – Emulsões e nanoemulsões no controle de *Aedes aegypti*: por que o efeito pode melhorar ou piorar?



Fonte: elaboração própria (2026).

Essa distinção ajuda a evitar dois erros comuns. O primeiro é assumir que toda nanoestruturação melhora o desempenho biológico. O segundo é concluir que uma formulação estável no teste físico será automaticamente melhor em uso. A presente dissertação se posiciona de forma mais cautelosa: emulsificação pode ser vantajosa, mas também pode gerar retenção, diluição efetiva do ativo ou interações desfavoráveis que reduzam a atividade.

3.7 Limitações do controle convencional de vetores e a emergência de bioprodutos vegetais

O controle de *Aedes aegypti* ainda depende fortemente de estratégias convencionais, incluindo manejo ambiental e uso de inseticidas químicos. Embora essas abordagens tenham

importância prática, elas apresentam limitações conhecidas, como seleção de resistência, impacto sobre organismos não alvo, contaminação ambiental e dependência de ações contínuas de vigilância e adesão coletiva. Em regiões de alta vulnerabilidade social e ambiental, essas limitações tornam-se ainda mais relevantes.

Nesse cenário, produtos naturais e sistemas bioinspirados têm sido investigados como alternativas ou complementos ao controle vetorial convencional. Extratos vegetais podem apresentar atividade larvicida por conter classes de metabólitos capazes de interferir em membranas, processos enzimáticos, alimentação, desenvolvimento e integridade fisiológica dos insetos. Entre os grupos vegetais de interesse, espécies do gênero *Piper* se destacam com frequência na literatura por sua riqueza fitoquímica e por relatos de atividade inseticida e larvicida. Uma síntese comparativa entre três estratégias relevantes para esta dissertação — extrato vegetal, AgNPs obtidas por rota verde e sistemas emulsificados — é apresentada no Quadro 2. A intenção não é hierarquizar previamente os sistemas, mas explicitar seus potenciais ganhos e suas limitações de interpretação.

Quadro 2 – Síntese comparativa entre estratégias de interesse para o controle larvicida.

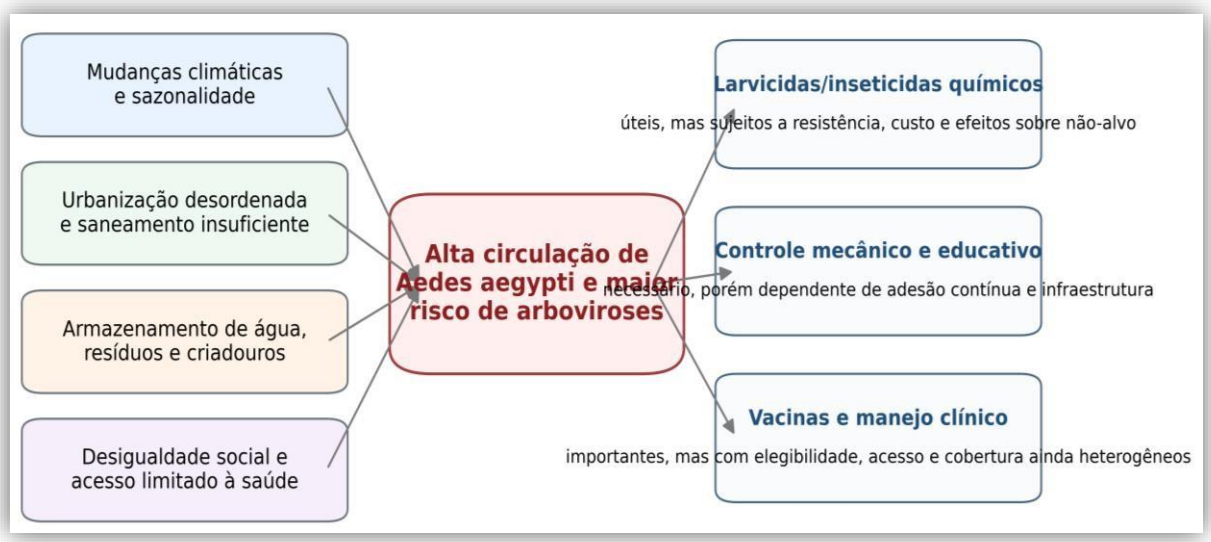
Estratégia	**Potenciais/ vantagens**	**Limitações/ considerações**	**Leitura para esta dissertação**
Extrato vegetal	Matriz bioativa, origem renovável, potencial larvicida intrínseco	Composição variável; atividade dependente do preparo e da concentração	Base química e biológica de partida do sistema
AgNPs obtidas por síntese verde	Alta área superficial, reorganização fisicoquímica do ativo, potencial ganho de estabilidade e resposta biológica	UV-Vis não substitui caracterização estrutural; efeito depende de tamanho, superfície e agregação	Sistema promissor para triagem e comparação com o extrato bruto
Sistema emulsificado	Maior proteção e dispersão do ativo; possibilidade de melhorar estabilidade físico-química	Pode reter o ativo na interface e reduzir a fração biologicamente disponível	Deve ser julgado separadamente quanto à estabilidade e à atividade larvicida

Fonte: elaboração própria (2026), a partir da literatura discutida nesta seção.

Quando comparados aos larvicidas sintéticos, sistemas fitogênicos apresentam, em tese, algumas vantagens desejáveis, como menor persistência ambiental, menor risco de efeitos sobre espécies não alvo e menor pressão seletiva de resistência. Ainda assim, esses benefícios não devem ser romantizados. Extratos vegetais também são variáveis, e sua eficácia depende de composição, concentração, modo de preparo e forma de aplicação. Por isso, a passagem do extrato para sistemas nanoparticulados ou emulsificados deve ser vista como tentativa de reorganizar e potencialmente melhorar uma matriz já bioativa, e não como garantia automática de superioridade.

A Figura 12 sintetiza esse panorama ao contrastar determinantes estruturais da vulnerabilidade às arboviroses com os limites e alcances das respostas convencionais, ajudando a conectar a problemática de saúde pública com a proposta experimental da dissertação

Figura 12 – Determinantes estruturais da vulnerabilidade e limites do controle convencional.



Fonte: Leitura conceitual baseada em WHO (2021, 2025, 2026), WHO dengue fact sheet (2025) e PAHO (2025, 2026).

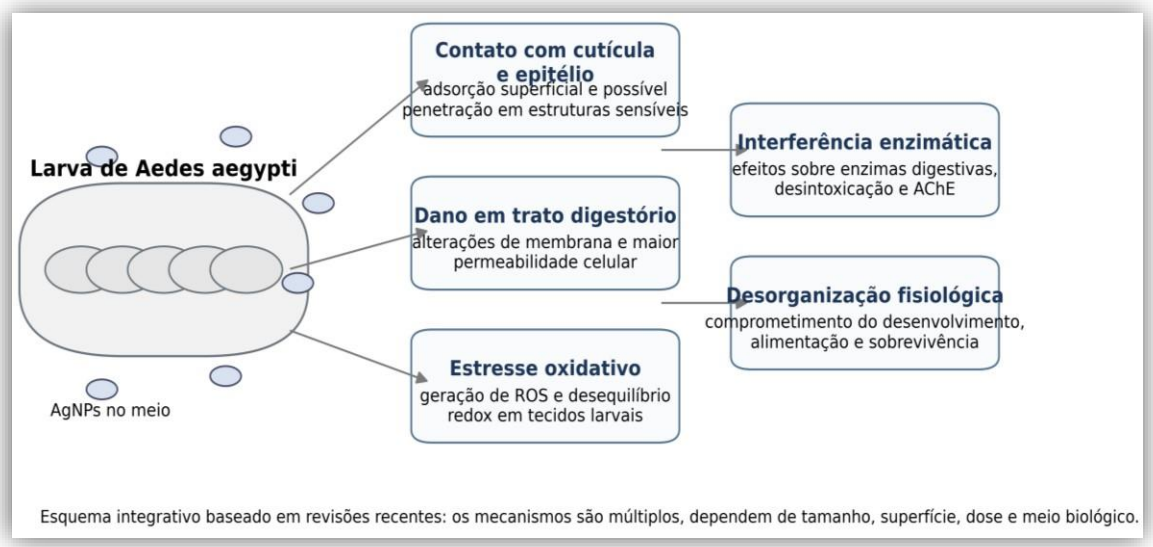
3.8 Mecanismos propostos de ação de AgNPs contra *Aedes aegypti*

A ação de AgNPs sobre larvas de culicídeos é geralmente descrita como multifatorial. Em vez de um único alvo, a literatura sugere combinação de adsorção à cutícula e ao epitélio, alteração de membranas, aumento de permeabilidade, geração de espécies reativas de oxigênio, interferência enzimática e comprometimento fisiológico de processos essenciais ao desenvolvimento larval. A intensidade desses efeitos depende de dose, tamanho, estado de agregação, recobrimento superficial e meio de exposição.

Em sistemas verdes, a interpretação é ainda mais complexa porque o efeito observado pode resultar tanto das partículas quanto das biomoléculas remanescentes adsorvidas à superfície. Em alguns casos, isso pode ser vantajoso, pois a matriz vegetal contribui com atividade intrínseca. Em outros, dificulta a separação precisa entre efeito nanoparticulado e efeito fitoquímico. Para esta dissertação, esse ponto é especialmente relevante porque o extrato bruto de Piper peltatum também apresentou atividade larvicida, o que impede tratá-lo como participante quimicamente neutro do sistema.

Do ponto de vista interpretativo, a postura correta é prudente: quando as AgNPs superam o extrato em atividade, pode-se inferir ganho associado à nanoestruturação, mas não se deve apagar o papel do extrato de origem. A leitura mais consistente é a de reorganização fisicoquímica de uma matriz já bioativa, e não de substituição completa da ação vegetal pela ação metálica. A Figura 13 apresenta, em caráter integrativo, os principais mecanismos propostos para a ação de AgNPs frente a larvas de *Aedes aegypti*.

Figura 13 – Modo de ação das AgNPs no combate ao vetor do vírus da dengue



Fonte: elaboração própria (2026).

3.9 Delineamentos fatoriais exploratórios em estudos de síntese verde

Estudos de síntese verde frequentemente começam com desenhos de triagem, pois é necessário testar fatores críticos com número reduzido de corridas experimentais. O fatorial completo 2^3 é particularmente útil nesse contexto, uma vez que permite examinar três fatores em dois níveis e estimar, com apenas oito ensaios, efeitos principais e interações. Sua principal vantagem é a economia experimental; sua principal limitação, quando não há replicação, é a impossibilidade de estimar erro puro e de conduzir inferência confirmatória robusta por ANOVA clássica (Montgomery, 2019; Lenth, 1989).

Por essa razão, o tratamento estatístico adotado nesta dissertação deve ser explicitamente descrito como exploratório. Contrastam-se níveis, observam-se hierarquias de efeitos, utiliza-se o pseudo erro-padrão de Lenth como ferramenta auxiliar e ajustam-se modelos descritivos para organizar a interpretação, sem transformar essa etapa em falsa demonstração de significância robusta. Essa escolha não enfraquece o estudo; ao contrário, mostra maturidade metodológica e respeito aos limites do delineamento empregado.

Nessa perspectiva, os resultados estatísticos apresentados mais adiante devem ser lidos como instrumento de triagem racional das condições de síntese, e não como otimização definitiva do processo. Essa distinção é importante para manter a coerência entre desenho experimental, tratamento estatístico e conclusões do trabalho.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento geral do estudo

O estudo foi organizado em sequência analítica composta por obtenção do extrato aquoso de *Piper peltatum*, triagem fitoquímica qualitativa, verificação da estabilidade preliminar do extrato por espectroscopia UV-Vis, triagem das condições de síntese de AgNPs, tratamento estatístico exploratório compatível com delineamento fatorial 2^3 sem replicata, desenvolvimento da emulsão O/A, avaliação físico-química da formulação e ensaio larvicida frente a *Aedes aegypti*. O arranjo experimental foi construído para conectar três escalas de análise: a escala química do extrato, a escala coloidal da síntese/formulação e a escala biológica do bioensaio, como mostrado na Figura 14. Essa organização foi adotada porque a pergunta central do trabalho não se restringe à formação de AgNPs, mas inclui a preservação da resposta biológica após a incorporação em emulsão.

Figura 14: Fluxo experimental resumido da dissertação. A estratégia analítica foi organizada para conectar química do extrato, triagem estatística da síntese, formulação e resposta biológica.

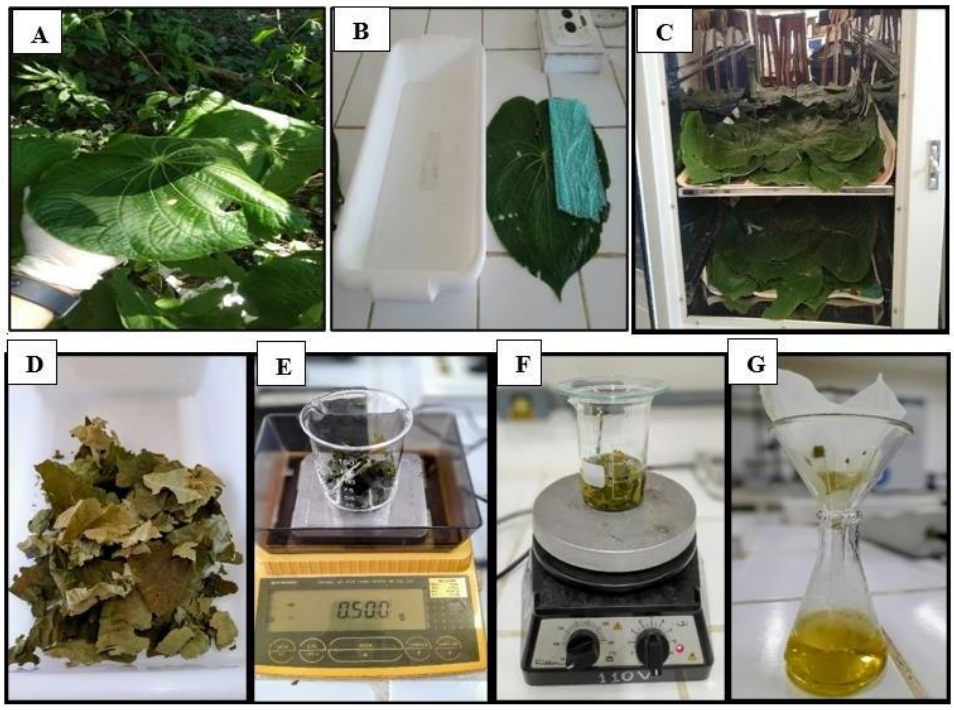
Fonte: Elaboração própria (2025).

4.2 Obtenção do extrato aquoso de *Piper peltatum*

As folhas de Piper peltatum foram coletadas no campus II da UFAM, no município de Itacoatiara-AM. O material vegetal foi submetido a sanitização, secagem em estufa por 48 h e posterior preparo por decocção aquosa, como mostrado na Figura 15. Para obtenção do extrato, 0,5 g de folhas secas foram adicionadas a 100 mL de água destilada aquecida a aproximadamente 50 °C. Após repouso até faixa de 30-40 °C, o sistema foi filtrado e armazenado em frasco âmbar sob refrigeração.

Figura 15: A – Coleta das folhas de *Piper peltatum* no campus II da UFAM/Itacoatiara; B - Sanitização das folhas; C – Secagem das folhas na estufa; D – Folhas secas pós período de 48

horas; E – Pesagem das folhas na balança analítica; F – Processo de infusão; G – Filtração do extrato e armazenamento.



Fonte: Autora (2024).

A opção pelo extrato aquoso se justifica por duas razões: aderência à lógica de menor carga química e maior proximidade com uma abordagem de síntese verde de baixa complexidade operacional. O extrato obtido foi utilizado tanto na triagem fitoquímica quanto na síntese das AgNPs.

4.3 Triagem fitoquímica qualitativa

A triagem fitoquímica qualitativa foi conduzida com base na metodologia de Matos (2009), visando identificar classes químicas com plausibilidade funcional para atuar como agentes redutores e estabilizantes. Foram investigados flavonoides, esteroides/terpenoides, alcaloides, saponinas, taninos/fenóis e glicosídeos por ensaios colorimétricos e reacionais clássicos.

Os resultados dessa etapa foram interpretados como indicadores de classes químicas presentes, e não como identificação molecular específica, como mostrado no Quadro 3.

A função metodológica da triagem foi conferir sustentação química mínima à hipótese de síntese verde e à eventual atividade intrínseca do extrato.

Quadro 3 – Resultado sintético da triagem fitoquímica qualitativa.

Classe	Teste empregado	Resultado
Flavonoides	Reações com hidróxido alcalino e oxalo-bórica	Positivo
Alcaloides	Reagentes de Mayer e Dragendorff	Positivo
Taninos/fenóis	Cloreto férrico a 2%	Positivo
Esteroides/terpenoides	Liebermann-Burchard / Salkowski	Negativo
Saponinas	Índice de espuma	Negativo
Glicosídeos	Reação em meio acético com FeCl3/H2SO4	Negativo

Fonte: Elaboração própria (2025).

4.3.1 Teste qualitativo para flavonoides

Para a realização da extração, ferveu-se o conteúdo de 1g da droga vegetal seca onde foi acrescentado 40 mL de solução EtOH a 70% por 2 min. A seguir, o extrato foi filtrado com auxílio de algodão.

Reação oxalo bórica: Inicialmente, preparou-se um resíduo a partir de 6 mL de extrato inicial em cápsula de porcelana. Em seguida, acrescentou-se ao resíduo 3 mL de solução de ácido bórico a 3% em etanol a 75% e mais 1 mL de solução de ácido oxálico a 10% em etanol a 75%. Consequentemente, a solução foi evaporada em banho-maria até secar e depois prolongou-se o aquecimento por mais 5 minutos. Após o período em que a solução foi posta para esfriar, adicionou-se 3 mL do éter etílico. Após o processo de evaporação, a capsula de porcelana foi levada para o aparelho que contem a luz ultravioleta para observar se há presença de uma fluorescência amarelo-esverdeada.

Reação com hidróxidos alcalinos: Em um tubo de ensaio foi acrescentado 1 mL do extrato vegetal aquoso com mais 9 mL água destilada. Foram separados 5 mL da solução final em outro tubo de ensaio, e a ele adicionou-se 10 gotas de solução de hidróxido de sódio 1N. Verificou-se a coloração, comparando com o tubo de ensaio anterior. Caso ocorresse o surgimento de coloração amarela na solução indicaria a presença de flavonóides com hidroxilas fenólicas livres.

Reação com cloreto férrico: Em um tubo de ensaio foi colocado 1 mL do extrato vegetal bruto com 9 mL de água destilada. Desta solução foi retirada 5 mL da solução obtida sendo transferida para um outro tubo de ensaio. E em um dos tubos adicionou-se lentamente, pela parede, 3 gotas de cloreto férrico a 5%, deixando o segundo tubo ao lado, sem a adição de nenhum

reagente. Os tubos contendo a solução foram analisados se havia ou não a presença de flavonas que apresentam coloração de verde-claro, enquanto que, flavonóis e flavanonas apresentam uma cor verde escuro e as chalconas de amarelo.

4.3.2 Teste qualitativo para esteroides/terpenoides

Lieberman-Burchard: A princípio, transferiu-se 2 mL do extrato aquoso bruto para um cadinho de porcelana, onde foi aquecido até a total evaporação do solvente. Consequentemente, o resíduo obtido foi suspenso em 2 mL de clorofórmio ($CHCl_3$) e a seguir, transferido para um tubo de ensaio, sendo adicionado 1 mL de anidro acético ($C_4H_6O_3$) agitando de forma suave. Na última etapa, colocou-se 1 mL de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) ao longo dos lados do tubo de ensaio. Caso a camada superior se torna verde, mostra a presença de esteroides. Por outro lado, se o composto se torna vermelho escuro indica a presença de triterpenóides.

Salkowki: Esse procedimento consistiu em transferir 2 mL do extrato para um cadinho de porcelana, sendo aquecido até secar completamente o solvente. Os resíduos obtidos foram suspensos em 2 ml de clorofórmio ($CHCl_3$). Posteriormente, foi transferido para um tubo de ensaio acrescentando-se cuidadosamente 3 ml de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado ao longo da parede do tubo. Uma coloração castanha-avermelhada na interface indica a presença de terpenoides.

4.3.3 Teste qualitativo para alcaloides

Consistiu em pipetar 2 mL do extrato aquoso sendo a solução solubilizada com 10 mL de água destilada e o pH ajustado para 2-3 usando ácido acético diluído ou HCl fraco, se necessário. A solução obtida foi filtrada em papel de filtro e o pH do filtrado foi ajustado com solução de NaOH 0,1 M. 1 a 2 gostas dos reagentes de Mayer e Dragendorff foram adicionados à mistura. A formação de um precipitado branco-creme (Mayer) ou precipitado alaranjado/avermelhado (Dragendorff) indica alcaloides.

4.3.4 Teste qualitativo para saponinas

Em um tubo de ensaio foi adicionado o extrato vegetal + 5 mL de água destilada e agitado vigorosamente por cerca de 30 segundos a 1 minuto. A formação e persistência de uma espuma estável (pelo menos 1 cm de altura por 15 minutos) indica resultado positivo. Para confirmar a

presença de saponinas no ensaio, realizou-se o teste de confirmação, acrescentando 2 mL de ácido clorídrico em banho Maria. Após tempo de aquecimento os tubos resfriaram até a temperatura ambiente e adicionou-se NaOH a 0,1 N.

4.3.5 Teste qualitativo para taninos/fenóis

Para a caracterização dos compostos utilizou-se um tubo de ensaio com 2 mL do extrato + 5 mL de água destilada e 3 gotas de solução de solução aquosa de cloreto férrico ($FeCl_3$) a 2%. Uma coloração azul-escura ou preta indica a presença de fenois/taninos hidrolisáveis e coloração verde/verde escuro indica a presença de taninos condensados.

4.3.6 Teste qualitativo para glicosídeos

No procedimento experimental utilizou-se 1 mL do extrato com 2 mL de ácido acético contendo pequena quantidade de cloreto férrico ($FeCl_3$). Esta mistura é adicionada cuidadosamente sobre uma camada de 1mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado. A formação de um anel marrom na interface e coloração esverdeada indica a presença de glicosídeos.

4.4 Estabilidade do extrato por espectroscopia UV-Vis

O extrato aquoso foi monitorado por espectroscopia UV-Vis ao longo de oito dias, com primeira leitura 1 h após o preparo e leituras subsequentes em intervalos de 24 h. O objetivo foi verificar a manutenção do perfil espectral do extrato, identificando uma janela temporal razoável de uso nas etapas de síntese.

A interpretação dessa etapa foi analítica e interna ao desenho do estudo: extratos vegetais podem sofrer oxidação, precipitação parcial, complexação e reordenação coloidal, alterando o poder redutor aparente. Assim, a estabilidade UV-Vis foi adotada como critério preliminar de reprodutibilidade.

4.5 Biossíntese das AgNPs e matriz experimental

Para a síntese das AgNPs foram utilizados 40 mL de solução de $AgNO_3$ a 1×10^{-4} mol L^{-1} e 10 mL do extrato aquoso, sob proteção contra luz direta e agitação magnética por 4 h. As leituras ópticas foram acompanhadas em intervalos regulares, e a resposta escolhida para a análise comparativa foi a absorbância observada após 2 h de síntese. Essa escolha foi feita porque esse

ponto temporal estava disponível para todos os oito experimentos e representa uma janela intermediária suficientemente sensível para discriminar condições.

Os fatores estudados foram pH (7 e 8), concentração do extrato (0,5 e 1,0%) e temperatura (30 e 40 °C), gerando um delineamento fatorial completo 2^3 com oito corridas. O conjunto de dados empregado na presente revisão corresponde exatamente às absorbâncias fornecidas para essas oito combinações, sem replicação adicional. Após a síntese, as amostras selecionadas foram submetidas à liofilização para obtenção do material seco destinado às etapas subsequentes. A Tabela 1 apresenta a matriz experimental utilizada.

Tabela 1 – Matriz experimental empregada na triagem de síntese das AgNPs.

Experimento	pH	Concentração do extrato (%)	Temperatura (°C)	Absorbância 2 h (a.u.)
1	7.0	0.5	30	0.3572
2	8.0	0.5	30	0.3775
3	7.0	1.0	30	0.4264
4	8.0	1.0	30	0.6417
5	7.0	0.5	40	0.9246
6	8.0	0.5	40	0.7207
7	7.0	1.0	40	0.5195
8	8.0	1.0	40	1.1845

Fonte: Autora (2025).

A condição com maior resposta óptica observada não foi tratada como condição ótima definitiva, mas como combinação mais promissora dentro do domínio experimental avaliado.

4.6 Tratamento estatístico da triagem de síntese

Como o delineamento fatorial 2^3 foi conduzido sem replicata e sem ponto central, o tratamento estatístico foi planejado como triagem exploratória, e não como otimização confirmatória. Inicialmente, foram calculados efeitos estimados por contrastes entre níveis. Em seguida, aplicou-se o pseudo erro-padrão de Lenth (PSE) para ordenar a relevância relativa dos efeitos em um contexto sem erro puro.

Também foram ajustados modelos lineares descritivos com diferentes graus de parcimônia: modelo contendo apenas temperatura, modelo com efeitos principais e modelo

hierárquico contendo pH, concentração, temperatura e a interação pH × concentração. As métricas AIC, BIC, R^2 ajustado e sigma residual foram utilizadas apenas para organizar a leitura dos dados. ANOVA tipo II e diagnósticos gráficos de resíduos foram reportados como apoio metodológico, sempre com cautela explícita quanto às limitações do delineamento.

4.7 Desenvolvimento da emulsão O/A e testes de estabilidade

As AgNPs e/ou o sistema líquido contendo extrato/nanopartícula foram incorporados em formulação semissólida do tipo óleo-em-água. Foram comparadas inicialmente duas bases, uma aniônica (Lanette) e uma não iônica (Crodabase), preparadas mediante aquecimento separado das fases oleosa e aquosa e posterior emulsificação sob agitação.

Os testes preliminares de estabilidade envolveram observação macroscópica, aspecto, cor, odor e manutenção da homogeneidade. A comparação entre as bases teve caráter de seleção tecnológica, priorizando a formulação que melhor acomodasse o sistema bioativo antes da etapa de avaliação detalhada. A composição das bases emulsivas comparadas nesta etapa está resumida na Tabela 2.

Tabela 2 – Composição resumida das bases emulsivas testadas.

	EMULSÃO ANIÔNICA (Lanette)	**EMULSÃO NÃO IÔNICA (Crodabase)**
Fase oleosa	Lanette – 7,5 g Cetiol – 5 mL Vaselina liquída – 2,5 mL Propilenoglicol – 0,0125 mL	Crodabase – 10 g Propilenoglicol – 2,5 mL
Fase aquosa	Glicerina – 2,5 mL EDTA – 0,005 g Metiparabeno – 0,0375 g Nanopartícula Líquida – 32 mL	Propilparabeno – 0,025 g Metilparabeno – 0,0075 g Nanopartícula líquida – 37 mL
	Total ± 50 mL	Total ± 50 mL
Formação	Dispersão de álcoois graxos e tensoativo aniônico	Mistura balanceada de ceras e etoxilados
Penetração	Alta permeação cutânea	Forma película protetora fina
Toque na pele	Mais seco, evanescente	Mais aveludado e hidratante
Propósito principal	Comparação preliminar de compatibilidade	Base selecionada para formulação final

Fonte: Elaboração própria (2025).

Para a produção das emulsões, as substâncias foram separadas em: fase oleosa (O) e fase aquosa (A). Os ingredientes de ambas as fases, foram pesados individualmente em béqueres e vidros de relógio utilizando uma balança eletrônica analítica. Ao alcaçar a temperatura, a fase A foi vertida sobre a fase B, sendo a mistura homogeneizada manualmente de forma moderada até que a emulsão atingisse a temperatura ideal.

4.8 Avaliação de pH, densidade e comportamento reológico:

4.8.1 Teste de estabilidade preliminar

Para análise da estabilidade preliminar as amostras foram tratadas em condições que poderiam acelerar mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade, baseada no Guia de Estabilidades de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004). Então, foram avaliadas as características organolépticas (aspecto, cor, odor) e medidos o potencial hidrogeniônico (pH), densidade e viscosidade. Esses parâmetros foram analisados após o preparo da formulação, e durante os dias da pesquis, sendo as vias das amostras armazenadas em potes de plástico, protegidas da luz e mantidas sob temperatura de ± 30°C.

4.8.2 Teste de estabilidade acelerada

A amostra que obteve resultados positivos nos testes de estabilidade preliminar, seguiu para os testes de estabilidade acelerada. Para tal fim, foi desenvolvida uma formulação definitiva com apenas um tipo de base, porém com os mesmos produtos e as quantidades diferentes.

A amostra foi avaliada quanto à seus parâmetros organolépticos (aspecto, cor, odor), além do pH, viscosidade e a densidade. Após a fase de preparo da emulsão, a amostra foi armazenada em pote plástico a (± 30 °C) protegidas da luz, durante o período de estudo, equivalente a 1 mês.

4.8.3 Avaliação das caracteristicas organolépticas

Os parâmetros relacionadas aos aspecto, cor e odor, foram observados de forma visual, com o objetivo de determinar possíveis instabilidades, separações, formações de grumos, alterações de cheiro e coloração.

4.8.4 Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)

O pH foi determinado com ajuda de um pHmetro digital previamente calibrado com as soluções tampão padrão de pH 7 e 4. A emulsão foi homogeneizada e o teste foi realizado sem

que houvesse a necessidade de diluição. A amostra foi analisada no dia que a emulsão foi preparada e após 15 dias em que se manteve armazenada.

4.8.5 Determinação da viscosidade

O teste de viscosidade foi realizado utilizando viscosímetro brookfield rotativo microprocessado com spindle n° 4 a 6 rpm. Para operar o equipamento, selecionou-se o *spindle* corretamente para evitar a formação de bolhas de ar na amostra. Para a configuração da velocidade, utilizou-se o painel do aparelho. O *spindle* foi rosqueado no sentido contrário ao convencional para proteger a mola interna.

4.8.6 Determinação da densidade

Para determinar a densidade, pesou-se o picnômetro metálico vazio (M_0), seguido da pesagem do instrumento preenchido com água purificada (M_1) e, por fim, com a amostra (M_2). Em ambas as etapas de preenchimento, assegurou a ausência de bolhas de ar e a secagem externa rigorosa do recipiente antes de cada medição. O cálculo da densidade da amostra (*d*) foi realizado de acordo com a fórmula:

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde: d = densidade

M_0 = massa do picnômetro vazio, em gramas

M_1 = massa do picnômetro com água purificada, em gramas

M_2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas

4.9 Ensaio larvicida

As larvas de *Aedes aegypti* utilizadas neste estudo foram obtidas de colônias laboratoriais mantidas no Laboratório de Controle Biológico e Biotecnologia da Malária e Dengue do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), sob condições ambientais controladas (26 ± 3 °C, 85% de umidade relativa e fotoperíodo de 12:12 h claro–escuro). Substratos de celulose contendo ovos foram submersos em recipientes com 2 L de água da torneira para estimular a eclosão.

Após a eclosão, as larvas foram alimentadas com dieta comercial para peixes até atingirem

o quarto estágio larval. Substratos de celulose contendo ovos foram submersos em recipientes com 2 L de água da torneira para estimular a eclosão. Após a eclosão, as larvas foram alimentadas com dieta comercial para peixes até atingirem o quarto estágio larval.

As pupas foram cuidadosamente separadas e transferidas para recipientes plásticos contendo 50 mL de água da torneira, os quais foram colocados dentro de gaiolas entomológicas (30 × 30 × 30 cm) para a emergência dos adultos. Os adultos emergidos foram mantidos com solução de glicose a 10%, e as fêmeas foram posteriormente alimentadas com sangue de hamster *Mesocricetus auratus* (Cricetidae) conforme procedimentos estabelecidos (de Oliveira *et al*., 2020).

O ensaio larvicida avaliando a atividade do extrato de *Piper peltatum* e suas respectivas nanopartículas foi conduzido de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde para testes laboratoriais de larvicidas contra mosquitos (Who, 2005), sob condições controladas (28 ± 2 °C, umidade relativa de 80 ± 5%). Em resumo, para cada teste, larvas de terceiro estágio de *Aedes aegypti* (n = 250) foram distribuídas separadamente em 25 recipientes plásticos (capacidade de 200 mL), cada um contendo 99 mL de água destilada e concentrações de 20 a 100 µg/mL.

Para o extrato, as concentrações foram preparadas em DMSO (1 mL), enquanto para as demais amostras foram preparadas em água destilada (1 mL). Todos os tratamentos foram realizados em quintuplicata, com cinco repetições independentes. A porcentagem de atividade em cada concentração foi calculada após um período de exposição de 48 horas utilizando a equação: atividade larvicida (%) = (número de larvas mortas / número total de larvas) × 100.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção, caracterização, estabilidade do extrato aquoso e sentido analítico dessa etapa.

O extrato aquoso da caapeba (*Piper peltatum*) apresentou coloração amarelo-claro nas concentrações 0,5% e 1,0%, atribuída à presença dos metabólitos secundários presentes nas folhas da espécie, sendo a decocção o método empregado na produção do extrato. Segundo Santos *et al.* (2018), cada método empregado possui suas vantagens e desvantagens específicas, por exemplo, o custo e a eficiência na extração de diferentes classes de compostos como os taninos e flavonóides, além do impacto ambiental.

Quanto a estabilidade do extrato ela vai depender de diversos fatores, incluindo a parte do material vegetal utilizada, a origem do material, o grau de processamento, o tamanho das partículas, o tempo e a temperatura de extração (Falsini *et al.*, 2025). Diante disso, fez-se necessário o monitoramento das amostras do extrato vegetal, através da espectroscopia eletrônica UV-Vis, para determinar a validade do extrato após o seu preparo.

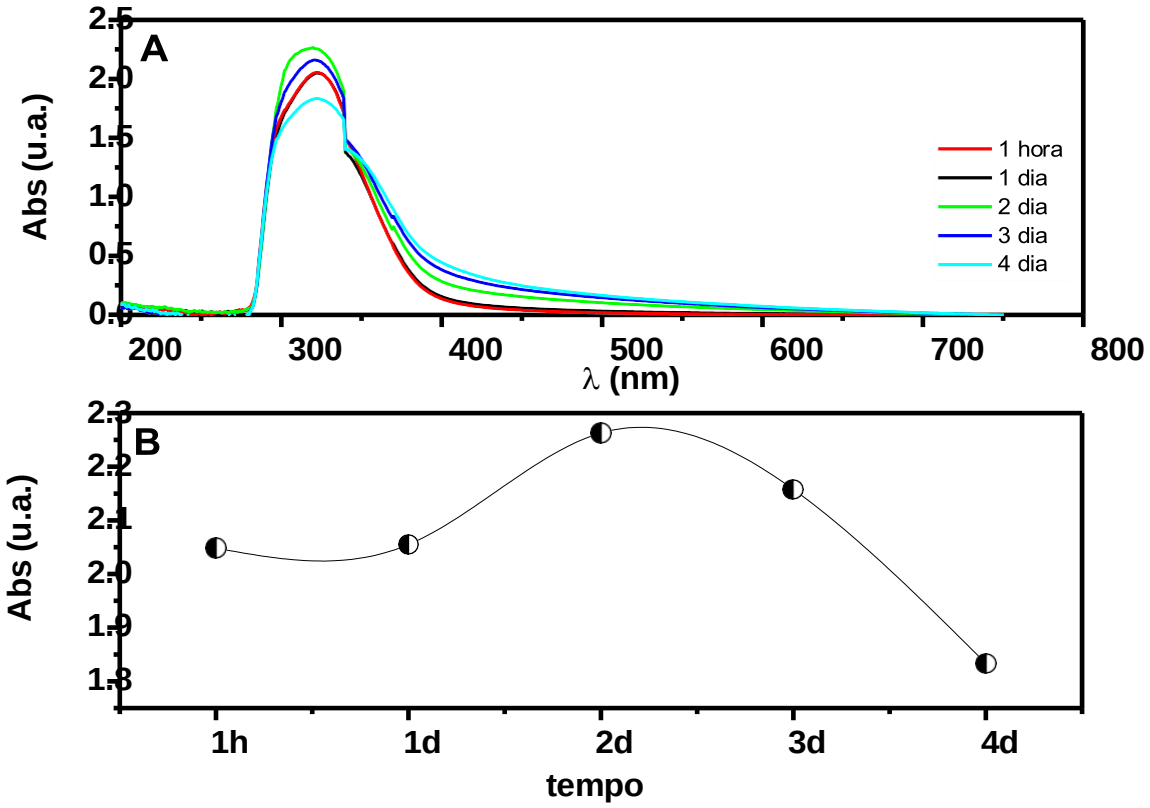
Com base no espectro mostrado na figura 16 (Gráfico A), temos um gráfico que monitora a estabilidade do extrato aquoso de *Piper peltatum* ao longo de 8 dias. Esse tipo de análise é fundamental para verificar a estabilidade de compostos químicos ou a degradação do extrato com o passar do tempo. Observa-se uma banda de absorção intensa na região do UV-B, com valor máximo (λ_{max}) situado em aproximadamente 300-350 nm. Esse pico na região do ultravioleta é característico de compostos fenólicos, como flavonoides e derivados de cateol (4-nerolidilcatecol) comum nesta espécie. Esses compostos absorvem energia devido a transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ em seus sistemas aromáticos conjugados (Pavia *et al.*, 2010).

Com o passar dos dias, observa-se que as curvas do gráfico não se sobrepõem perfeitamente, revelando mudanças significativa na composição química da amostra. A absorbância no pico de 300 nm aumenta ligeiramente entre o tempo inicial e o 2º dia. Isso pode indicar uma solubilização mais completa de certos componentes ou uma leve alteração estrutural que aumenta o coeficiente de extinção molar. A partir do 4º dia, há uma redução progressiva na intensidade do pico principal, sugerindo a degradação dos compostos ativos ou a precipitação de substâncias responsáveis por essa banda. Nota-se que, nas curvas do 5° ao 8° dia, há um aumento da absorbância em comprimentos de onda maiores na cauda do espectro acima de 400 nm, o que geralmente pode indicar à oxidação dos compostos fenólicos ou formação de partículas em

suspensão, alterando a coloração visual da solução para tons mais escuro ou acastanhado.

Com isto, o acompanhamento por UV-Vis indicou que o extrato aquoso de *Piper peltatum* manteve comportamento espectral estável por até quatro dias após o prepare, como mostrado na Figura 16.

Figura 16 – (A) Espectro eletrônico do extrato aquoso de *Piper peltatum* na concentração de 1,0% (m/v) em função do tempo; (B) comprimento máximo de absorção do extrato na concentração de 1,0 % (m/v) em função do tempo.



Fonte: Autora (2024).

Na figura 16 (Gráfico B), observa-se no gráfico fornecido, o valor da absorbância (em unidades arbitrárias, u.a.) no ponto de maior intensidade do pico de absorção ao longo de um período de 8 dias, o que facilita a visualização da estabilidade do extrato na concentração esperada.

Inicialmente, entre a 1ª hora e o 1° dia de observação, o extrato manteve-se estável, com absorbância próxima a 2.05 u.a, indicando estabilidade nas primeiras 24 horas. Isso pode indicar

um período de maturação de compostos cromóforos como flavonoides ou compostos fenólicos presentes na amostra. Já no 2°dia, ocorreu um pico de absorbância máxima de aproximadamente 2.25 u.a. Isso pode acontecer devido a uma maior solubilização de compostos ou uma leve concentração da amostra por evaporação. Após o 2° dia, verificou-se uma queda acentuada na absorbância, atingindo o valor mais baixo no 4º dia de aproximadamente 1.82 u.a, sugerindo assim, que os compostos responsáveis pela absorção estão sofrendo fotodegradação, precipitação ou oxidação após um período de 48 horas. Conforme Noriega *et al*. (2005), o 4-nerolidilcatecol é sensível a luz (fotodegradação) e a oxidação, o que corrobora com o trabalho em questão.

Esse resultado, embora simples, é metodologicamente importante. Em estudos de síntese verde, a variabilidade do extrato é frequentemente tratada de forma subestimada, como se fosse um insumo invariável. Contudo, extratos vegetais sofrem oxidação, precipitação parcial, complexação e reorganização coloidal, e isso pode alterar o poder redutor aparente. Portanto, demonstrar uma janela de uso do extrato contribui para a reprodutibilidade interna do estudo.

Os estudos realizado por Hemmateenejad *et al*. (2012), demonstra que baixa durabilidade (ou estabilidade) do extrato, também pode estar associada às interações soluto-solvente, fundamentada na espectroscopia UV/Vis. Essas interações intermoleculares modificam a energia dos estados eletrônicos da substância, resultando em mudanças na posição, intensidade e formato das bandas de absorção, fenômeno conhecido como solvatocromismo. Portanto, a interpretação dos resultados deve considerar essas variáveis experimentais para garantir a confiabilidade das medições.

5.2 Perfil fitoquímico do extrato

Os compostos ativos são substâncias químicas que exercem importantes funções nos vegetais. A triagem em extratos vegetais é habitualmente o ponto de partida para o isolamento e purificação de compostos naturais com bioatividade (Omoregie; Oikeh 2015). A partir dos testes qualitativos (reações colorimétricas ou de precipitação), a triagem fitoquímica permite identificar as principais classes de metabólitos secundários.

A triagem fitoquímica revelou positividade para flavonoides, alcaloides e taninos/fenóis, e negatividade para esteroides/terpenoides, saponinas e glicosídeos nas condições empregadas. O resultado é coerente com a hipótese funcional do trabalho. Flavonoides e compostos fenólicos são candidatos naturais a participar da redução de íons Ag+, tanto por doação de elétrons quanto por quelação parcial e

estabilização superficial. Alcaloides, embora frequentemente discutidos sob perspectiva biológica, também podem contribuir para interações de superfície e alteração do microambiente químico da reação (Salehi *et al*., 2019; Eker *et al*., 2025). Os resultados da triagem fitoquímica qualitativa do extrato aquoso estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Triagem fitoquímica qualitativa do extrato aquoso de *Piper peltatum.*

Classe investigada	**Resultado**	**Leitura funcional para a síntese**
Flavonoides	Positivo	plausível participação redutora/estabilizante
Alcaloides	Positivo	possível contribuição interfacial
Taninos/fenóis	Positivo	forte plausibilidade redox e de capeamento
Esteroides/terpenoides	Negativo	não detectados no ensaio empregado
Saponinas	Negativo	não detectadas no ensaio empregado
Glicosídeos	Negativo	não detectados no ensaio empregado

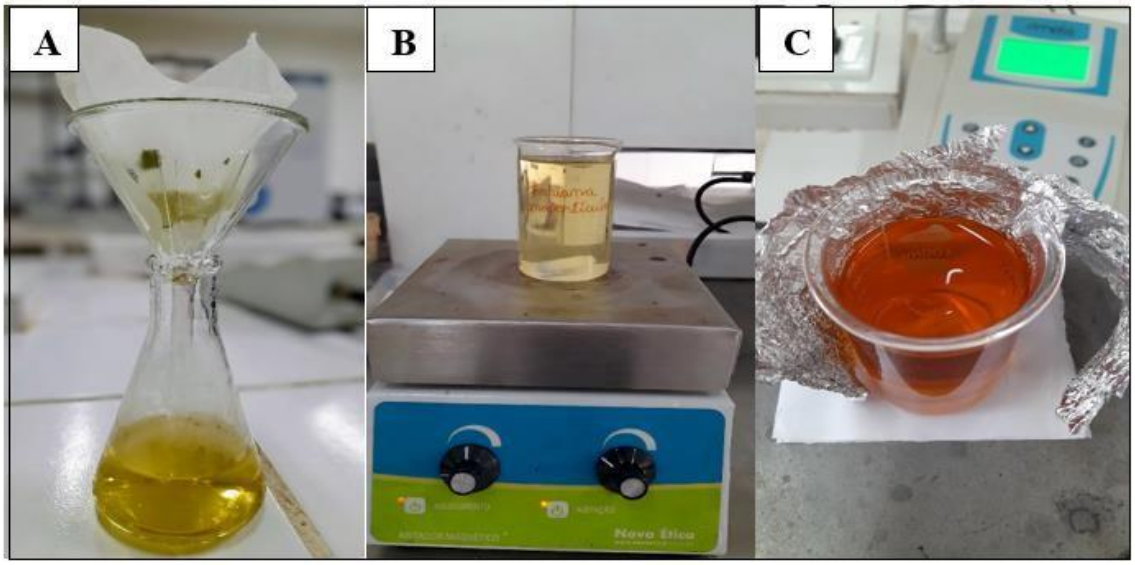
Fonte: Elaboração própria (2025).

Esse perfil também conversa com a literatura da Piperaceae. Embora a composição varie com parte da planta, solvente, sazonalidade e origem geográfica, a presença recorrente de compostos fenólicos e flavonoides em espécies do gênero fortalece a plausibilidade química do sistema estudado.

5.3 Triagem das condições de síntese de AgNPs

O monitoramento das AgNPs sintetizadas com Caapeba foi realizado por ensaios colorimétricos. Observou-se que o avanço da reação, influenciado pela temperatura e pelo pH, resultou em mudanças na coloração do meio reacional (Figura 17). Esse fenômeno é explicado pela Ressonância Plasmônica de Superfície (RPS), na qual a cor reflete características físicas como tamanho e forma das nanopartículas.

Figura 17 – Aspecto visual do extrato vegetal antes (A) durante (B) e após a adição de $AgNO_3$ sob agitação mecânica (C).



Fonte: Autora (2024).

Segundo Mulfinger *et al*. (2007), variações cromáticas acentuadas podem indicar a formação de agregados devido à saturação de reagentes. A tonalidade alaranjada é característica das dimensões das AgNPs (Cao *et al*., 2010; Elamawi *et al*., 2018), funcionando como um marcador de sua formação. Enquanto a carga visual da solução indica a densidade da concentração produzida pelas partículas (Badi'ah *et al*., 2019).

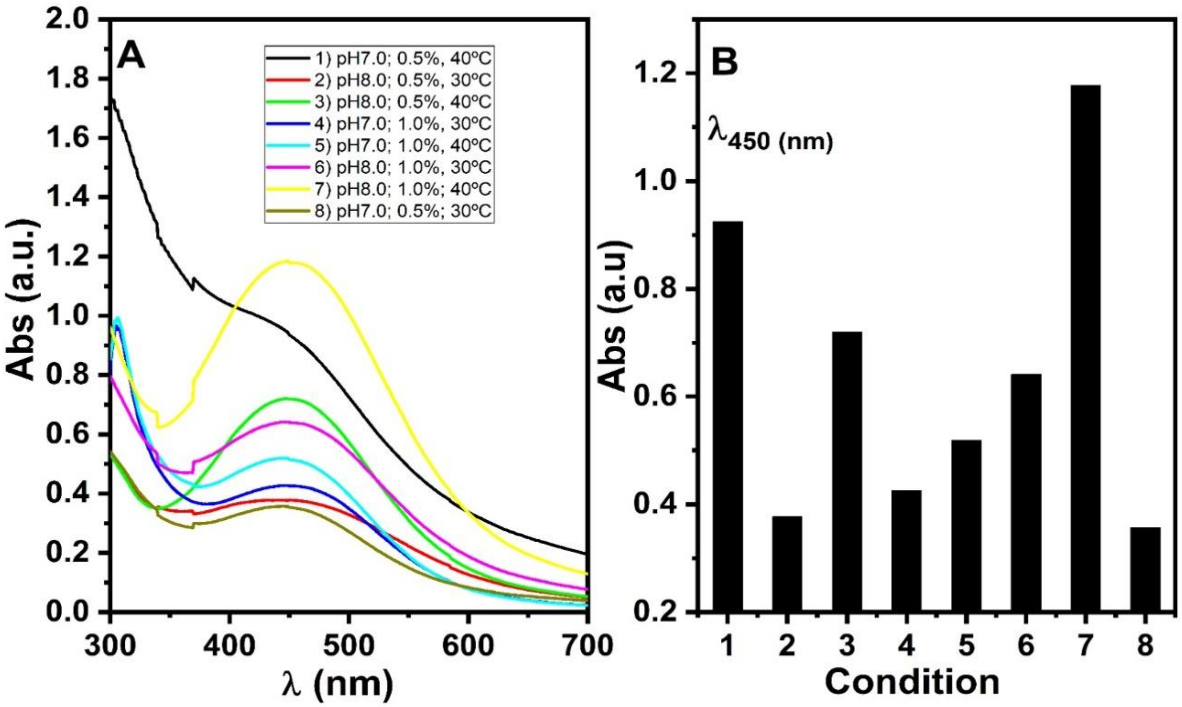
Esse fenômeno é explicado pela Ressonância Plasmônica de Superfície (RPS), na qual a cor reflete características físicas como tamanho e forma das nanopartículas. A resposta de absorbância após 2 h variou de 0,3572 a 1,1845 u.a., o que demonstra que as condições operacionais exerceram impacto expressivo sobre a formação do sistema óptico associado às AgNPs.

A análise espectroscópica na região do UV-Vis revelou que a formação das AgNPs é sensível às variações de pH, temperatura e concentração do agente redutor. O surgimento da banda de absorção centrada em aproximadamente 450 nm apresentada na figura 18 (Gráfico A) é atribuído à Ressonância Plasmônica Superficial (SPR), fenômeno resultante da oscilação coletiva dos elétrons de condução em resposta à radiação incidente (Hutter; Fendler, 2004). Enquanto que, o desdobramento dos resultados (Gráfico B) indica um efeito sinérgico proeminente entre o pH e a temperatura. A interação com o campo de plasmon gera um efeito de absorção e espalhamento de luz que, conforme Amirjani e Haghshenas (2018), define a posição do

comprimento de onda máximo e largura da banda de acordo com o tamanho, a forma e a composição das partículas.

A maior resposta foi observada na corrida 8 (pH 8, concentração do extrato 1,0%, temperatura 40 °C), enquanto a menor ocorreu na corrida 1 (pH 7, concentração 0,5%, 30 °C). Em termos práticos, o gradiente entre essas duas extremidades já indica, por si só, que o processo é sensível aos fatores escolhidos, como mostrado na Figura 18.

Figura 18 – Espectro por UV-Vis de AgNPs sintetizadas com o extrato aquoso de *Piper peltatum* sob diferentes condições.



Fonte: Autota (2024).

Ao comparar as condições 8 e 1 (pH 7,0), verifica-se que a elevação da temperatura de 30°C para 40°C promoveu um incremento significativo na banda de Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR). Esse comportamento sugere uma cinética de redução mais favorável em temperaturas elevadas. No entanto, o desempenho máximo foi registrado na condição 7 (pH8, 1,0%, 40°C), com absorbância em torno de (≈1,2 u.a), demonstrando um efeito sinérgico entre a alcalinidade e o aporte térmico. Segundo Wiley *et al*. (2007), o aumento do pH do meio reacional acelera a taxa de redução dos íons Ag^+, favorecendo a formação de núcleos menores e mais

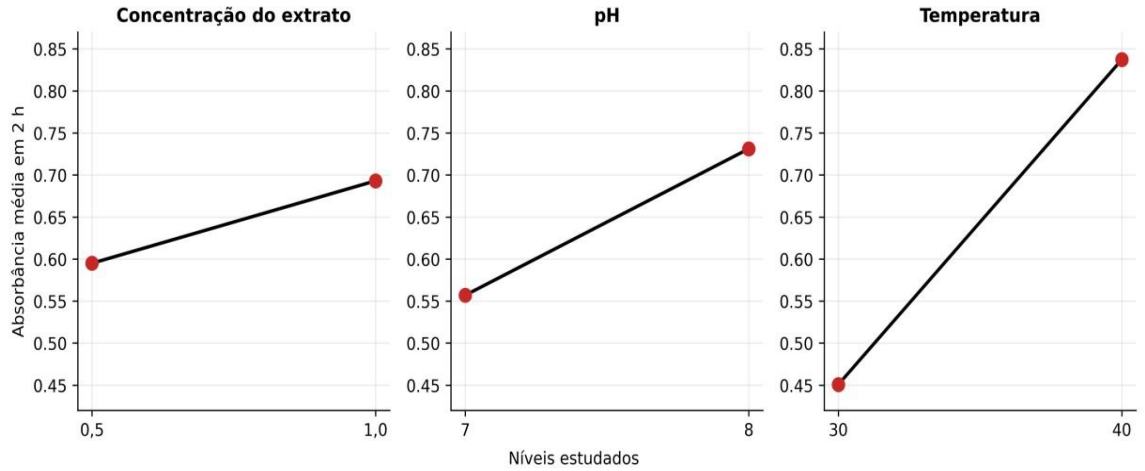
numerosos, o que justifica a alta intensidade de absorbância (≈1,2 u.a.). Adicionalmente, o aumento da temperatura para 40°C fornece a energia de ativação necessária para uma nucleação rápida, evitando o crescimento excessivo ou a polidispersidade das partículas (Mock *et al.*, 2002).

A aceleração da nucleação das AgNPs em meio básico decorre da desprotonação dos grupos funcionais do agente redutor, o que potencializa sua capacidade redutora. Em contraste, o aumento da concentração para 1,0% em pH neutro (condição 5) reduziu a intensidade de absorção em relação a condição 1, evidenciando que a ausência de um meio alcalino impede a estabilização eficiente dos núcleos metálicos. Nestas condições, o excesso de reagentes induz processos de agregação que comprometem a resposta óptica das nanopartículas (Link; El-Sayed, 2003).

A inspeção dos efeitos principais mostrou aumento médio da resposta quando se elevou o pH de 7 para 8, a concentração do extrato de 0,5 para 1,0% e, sobretudo, a temperatura de 30 para 40 °C. Entre os efeitos estimados em escala bruta, a temperatura apresentou a maior magnitude, seguida pela interação pH × concentração e pelo efeito principal de pH.

A Figura 19 mostra, de forma direta, que a elevação da temperatura foi o movimento que mais deslocou a resposta média no intervalo estudado. Essa leitura visual é consistente com a hierarquia descritiva observada na triagem estatística e com o racional de que aumentos moderados de temperatura podem acelerar a cinética de redução e nucleação em sistemas verdes.

Figura 19 – Gráfico de efeitos principais da triagem fatorial 2^3. A temperatura apresentou o deslocamento médio mais expressivo da resposta no intervalo estudado.



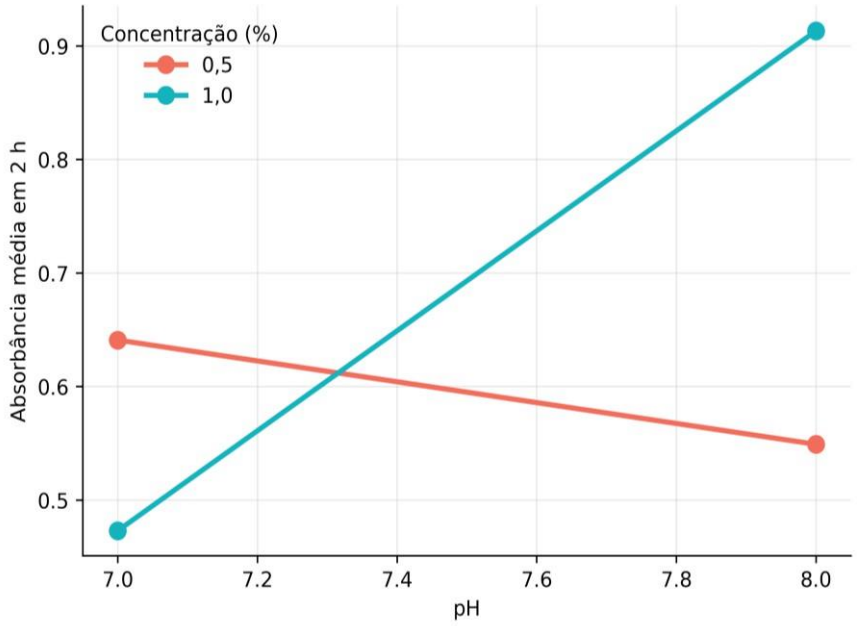
Fonte: Elaboração própria (2025).

Entre os efeitos estimados em escala bruta, a temperatura apresentou a maior magnitude (+0,3866), seguida pela interação pH×concentração (+0,2660) e pelo efeito principal de pH (+0,1742). A análise com pseudo erro-padrão de Lenth confirmou esse ordenamento relativo, mas nenhum efeito deve ser tratado como conclusivamente significativo, pois o delineamento não possuía replicação. O valor científico da análise está em mostrar direção e hierarquia prováveis dos fatores, não em fabricar inferência forte.

O padrão de interação entre pH e concentração merece atenção (Figura 20). Em pH 7, elevar a concentração do extrato não aumentou a resposta média; ao contrário, houve redução. Já em pH 8, a elevação da concentração passou a favorecer claramente a absorbância.

Figura 20 – Interação entre pH e concentração do extrato.

Em pH 8, o aumento da concentração favoreceu a resposta óptica; em pH 7, esse ganho não se sustentou.



Fonte: Elaboração própria (2025).

Esse resultado sugere que a simples disponibilidade de biomoléculas não basta: o estado de ionização do meio altera a eficiência com que esses compostos participam da redução e/ou estabilização. Quimicamente, isso é plausível, já que grupos fenólicos e outras funcionalidades redox tendem a apresentar comportamento distinto em meio ligeiramente alcalino (Velgosová *et al.*, 2025).

Mesmo assim, há uma cautela decisiva: a absorbância UV-Vis não mede sozinha qualidade total da nanopartícula. Uma resposta mais alta pode refletir maior concentração de partículas, mas também pode ser influenciada por distribuição de tamanho, estado de agregação e características eletrônicas do sistema. Portanto, a condição pH 8 / 1,0% / 40 °C deve ser entendida como a melhor condição óptica de triagem dentro do desenho estudado, e não como condição universalmente ótima em sentido absoluto.

Os valores completos dos efeitos estimados e do pseudo-t de Lenth são mostrados na Tabela 4, enquanto a ANOVA tipo II do modelo hierárquico foi apresentada na Tabela 5.

Tabela 4 – Efeitos estimados e pseudo-t de Lenth para a triagem fatorial.

TERMO	EFEITO	PSEUDO-T
Temperatura	0,3866	1,5299
pH × concentração	0,2660	1,0525
pH	0,1742	0,6892
pH × concentração × temperatura	0,1685	0,6667
Concentração	0,0980	0,3879
Concentração × temperatura	-0,0687	-0,2718
pH × temperatura	0,0564	0,2231

Fonte: Autora (2024).

Vale ressaltar que os valores da Tabela 7 são reportados apenas como apoio descritivo, uma vez que a ausência de replicata impede interpretação confirmatória robusta.

Tabela 5 – ANOVA tipo II do modelo hierárquico descritivo.

TERMO	SQ	gl	F	p
pH	0,0607	1	2,5087	0,2114
Concentração	0,0192	1	0,7946	0,4384
Temperatura	0,2990	1	12,3610	0,0390
pH × concentração	0,1415	1	5,8500	0,0943
Resíduos	0,0726	3		

Fonte: Autora (2024).

Influência do pH e da Temperatura na Síntese

A análise comparativa entre as oito condições testadas revelou que a eficiência da síntese é altamente sensível ao ambiente químico. O pH 8.0 mostrou-se superior ao pH 7.0 em todos os

cenários. De acordo com Singhal *et al*. (2011), meios alcalinos favorecem a desprotonação de grupos funcionais redutores (como fenóis e flavonoides) presentes nos extratos vegetais, aumentando sua capacidade de doar elétrons para a redução dos íons. Além disso, o aumento da temperatura de 30°C para 40°C acelerou drasticamente a cinética da reação. Como observado na comparação entre as condições 1 e 8, a temperatura elevada fornece a energia necessária para uma nucleação mais rápida. Segundo Rai *et al*. (2008), o aumento da temperatura de reação geralmente leva à formação de núcleos menores e mais numerosos, o que resulta em picos de absorbância mais intensos e bandas mais estreitas, como verificado na condição 7 (pH 8.0; 1,0%; 40°C).

Efeito da Concentração do Extrato e Estabilização

O aumento da concentração do extrato (de 0,5% para 1,0%) ampliou a oferta de agentes de capeamento, essenciais tanto para a redução metálica quanto para a estabilização esférica das AgNPs. Essa proteção evita a aglomeração das partículas, o que impediu o alargamento ou deslocamento da banda SPR. O cenário otimizado foi observado na condição 7 (pH 8,0; 1,0%, 40°C), que atingiu a maior absorbância (Abs ≈ 1,2). A intensidade e a definição dessa banda indicam alto rendimento e uma distribuição de tamanho mais homogênea. Tais resultados corroboram a literatura (Narayanan; Sakthivel, 2011), sugerindo que meios alcalinos e temperaturas elevadas aceleram a nucleação. Além disso, a influência do pH mostrou-se determinante na morfologia das nanopartículas reforçando a premissa de que a acidez/basicidade do meio altera a reatividade a capacidade redutora dos grupos funcionais (Huang *et al*., 2007).

5.4 Desenvolvimento da emulsão O/A e estabilidade físico-química

A etapa para o prepare da emulsão foi iniciada com a comparação entre duas bases emulsivas de naturezas distintas, Lanette e Crodabase, com o objetivo de selecionar o veículo mais adequado para a incorporação do sistema contendo extrato de *Piper peltatum* e nanopartículas de prata.

A avaliação inicial mostrou superioridade clara da base não iônica. Enquanto a formulação aniônica apresentou pior compatibilidade macroscópica com o sistema contendo extrato/nanopartícula líquida, a Crodabase sustentou melhor homogeneidade, aspecto visual mais uniforme e maior estabilidade ao longo do acompanhamento. Esse resultado é tecnicamente coerente, uma vez que extratos vegetais constituem matrizes quimicamente complexas, e sistemas

aniônicos tendem a ser mais sensíveis à presença de eletrólitos, moléculas ionizáveis e perturbações interfaciais. Assim, a melhor performance da base não iônica não deve ser interpretada como achado casual, mas como consequência esperada de maior compatibilidade coloidal do sistema.

Essa leitura é reforçada pelo Quadro 4, no qual se observa que a Lanette apresenta maior sensibilidade a sais, faixa de pH mais restrita e maior risco de incompatibilidade, ao passo que a Crodabase oferece perfil mais amplo de estabilidade e menor suscetibilidade à interferência de compostos presentes no extrato vegetal.

Quadro 4 – Comparação de estabilidade físico-química entre as bases avaliadas.

Característica	Lanette (aniônica)	Crodabase (não iônica)	Interpretação
Carga	Negativa	Neutra	maior suscetibilidade de sistemas aniônicos a perturbações iônicas
Sensibilidade a sais	Alta	Baixa	a base não iônica tende a ser mais estável na presença de eletrólitos
Faixa de pH de trabalho	5,0 a 9,0	3,0 a 12,0	a Crodabase oferece janela operacional mais ampla
Incompatibilidades	Ativos catiônicos e matrizes mais reativas	Baixas ou pouco pronunciadas	perfil mais defensável para extratos vegetais complexos

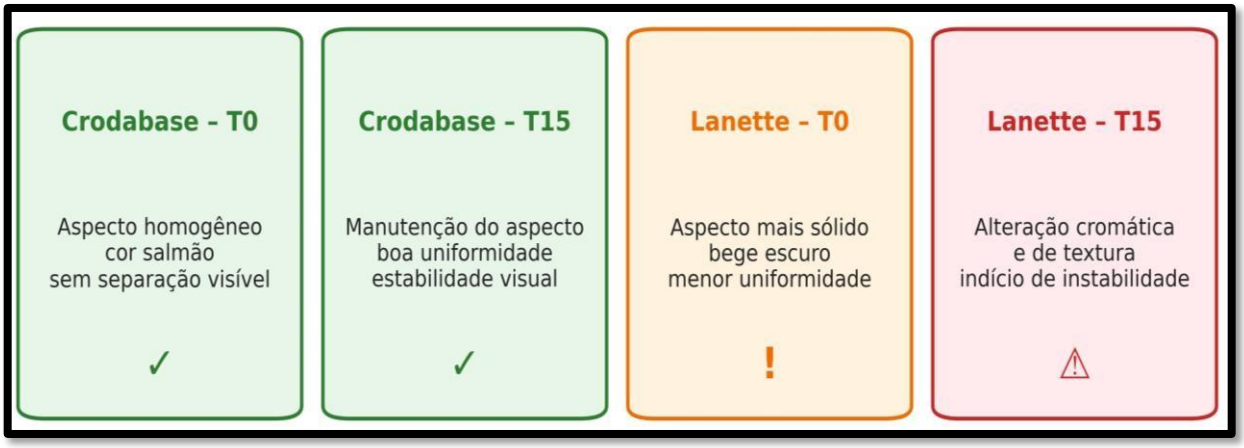
Fonte: Elaboração própria (2025).

No caso específico da incorporação do extrato aquoso de *Piper peltatum*, essa instabilidade é acentuada pela presença de fitoquímicos e sais intrínsecos ao extrato vegetal, que podem desestabilizar a rede micelar da base iônica. Em contraste, a utilização da crodabase (base não iônica) demonstrou ser a estratégia mais robusta para a veiculação do extrato. Sua composição baseada em éteres de polioxietileno confere-lhe neutralidade elétrica, garantindo o que Aulton (2005) descreve como maior estabilidade frente a variações de pH e à adição de eletrólitos. Esta característica é fundamental para a preservação do 4-nerolidilcatecol, principal marcador da caapeba, uma vez que a ausência de interações eletrostáticas entre a base e o ativo

minimiza processos de oxidação e precipitação.

A comparação visual entre as duas formulações, apresentada na Figura 21, confirma essa diferença de comportamento desde o tempo inicial até o final do estudo preliminar de estabilidade.

Figura 21 – Comportamento macroscópico comparativo das bases emulsivas ao longo do estudo preliminar de estabilidade.



Fonte: Elaboração própria (2025).

As características organolépticas das formulaçõe foram verificadas nos tempos zero (T0) e (T15), sendo caracterizadas no início (24 horas após a manipulação da fórmula) e no final do estudo de estabilidade, após 15 dias. A formulação 1 (F1) crodobase, se apresentou com coloração salmon e a formulação 2 (F2) lanette, com coloração bege escura devido a adição do extrato aquoso que ja estava com AgNPs, que possue coloração alaranjada.

A F1 manteve sua característica macroscópica visual e não teve alterações visíveis durante todo o período de monitoramento, o que reforça a uniformidade da formulação e sua boa aceitabilidade sensorial (Brasil, 2004). Essa estabilidade também é destacada em estudos atuais, que relacionam a conservação desses parâmetros à compatibilidade entre os constituintes da base e os ativos incorporados (Leonardi; Campos, 2001). A textura leve e o toque não oleoso também sugerem uma boa aceitabilidade sensorial (Isaac *et al*., 2008).

Em relação a F2, inicialmente apresentou aspecto mais sólido e baixa viscosidade, sofrendo alteração cromática e de textura ao longo dos dias. Conforme as diretrizes do Guia de estabilidade de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004), tais variações indicam instabilidade física entre os constituintes da emulsão.

Portanto, a formulação baseada em Crodabase manteve coloração, aspecto e homogeneidade macroscópica durante o período de monitoramento, sugerindo boa estabilidade visual e aceitabilidade sensorial preliminar. Em contraste, a formulação contendo Lanette apresentou aspecto mais sólido inicialmente, baixa viscosidade relativa e alterações cromáticas e de textura ao longo dos dias, comportamento compatível com instabilidade física entre os constituintes da emulsão. Esse conjunto de observações justificou a escolha da Crodabase como base da formulação final. A composição da emulsão selecionada está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6 – Composição da emulsão não iônica selecionada.

Fase	Componente	Quantidade
Fase oleosa	Crodabase	30 g
Fase oleosa	Propilenoglicol	7,5 mL
Fase aquosa	Propilparabeno	0,075 g
Fase aquosa	Metilparabeno	0,00225 g
Fase aquosa	Nanopartícula líquida	112 mL
Total	Volume final aproximado	150 mL

Fonte: Elaboração própria (2025).

Uma vez definida a base não iônica como sistema de escolha, a formulação final passou a ser acompanhada quanto aos principais atributos físico-químicos. Os resultados consolidados estão reunidos na Tabela 7. O pH variou de 4,80 no início para 4,62 ao final do acompanhamento, mudança pequena que não caracteriza instabilidade importante e mantém o sistema em faixa compatível com emulsões tópicas. A densidade de 0,97 g cm^{-3} também permaneceu dentro do intervalo esperado para emulsões O/A fisicamente adequadas. Considerados isoladamente, esses parâmetros indicam que a formulação se comportou de maneira satisfatória do ponto de vista farmacotécnico preliminar.

Diante do exposto, a crodabase apresentou resultados superiores à lanette, sendo a mais viável para a produção da emulsão. Ao utilizar a crodobase, obteve-se um sistema bifásico de caráter não iônico com excelente distribuição de conservante e umectantes. Essa homogeneidade é fundamental para a estabilidade imediata da emulsão e para a adequada veiculação das nanopartículas, inclusive confere um toque agradável e boa espalhabilidade à pele.

Tabela 7 – Principais atributos físico-químicos da emulsão selecionada.

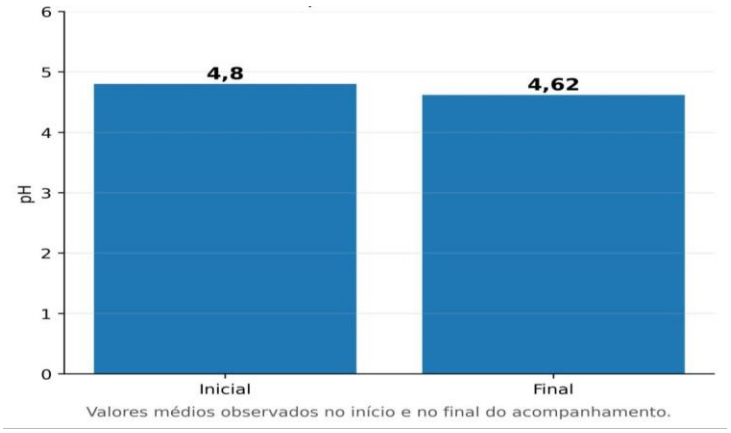
Parâmetro	Valor observado	Interpretação
Sistema selecionado	Base não iônica (Crodabase)	melhor compatibilidade macroscópica
pH	4,80 → 4,62	pequena variação durante o armazenamento
Densidade	0,97 g cm-3	compatível com emulsão O/A semissólida
Comportamento de fluxo	Afinamento por cisalhamento (perfil pseudoplástico aparente)	indica menor resistência ao espalhamento em maiores rotações

Fonte: Elaboração própria (2025).

5.4.1 Potencial hidrogeniônico (pH)

Inicialmente, a determinação do pH resultou em média de 4,80, encerrando o período de teste em 4,62. Ambos os valores asseguram a estabilidade dos ativos e a compatibilidade cutânea. Segundo Carvalho (2021), manter o ph na faixa de 4,0 a 7,0 é essencial para garantir a tolerabilidade do produto e a integridade da barreira epidérmica. Portanto, o controle do pH é vital, pois variações fora dos padrões da barreira epidérmica podem comprometer a atividade biológica da formulação. Desta forma, o controle de pH, ilustrado na Figura 22, mostra que a pequena redução observada durante o armazenamento não comprometeu a faixa de estabilidade da formulação.

Figura 22 – Controle de pH da emulsão selecionada no início e ao final do acompanhamento.



Fonte: Elaboração própria (2025).

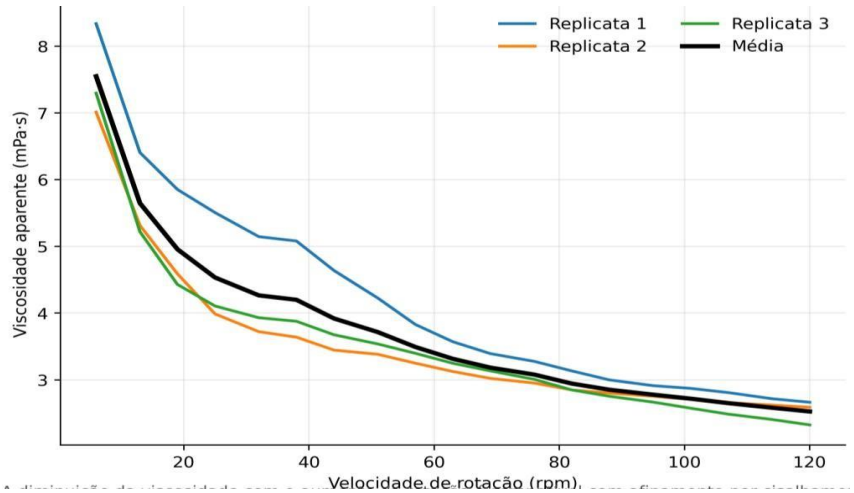
Essa estabilidade é importante porque sistemas com ativos vegetais e nanoparticulados podem sofrer alterações mais intensas quando há variações significativas de acidez ou alcalinidade. No presente caso, os dados indicam que a emulsão permaneceu em uma faixa de pH compatível com a manutenção do sistema.

5.4.2 Viscosidade e comportamento reológico

Durante todo processo de análise, observou-se que não houve alteração significativa na formulação, de acordo com o esperado pela proposta. A viscosidade é o principal parâmetro reológico central na caracterização de sistemas emulsionados, sendo definida pela resistência interna do produto ao fluxo ou à deformação estrutural.

O comportamento reológico reforçou essa interpretação. A viscosidade aparente média diminuiu de 7,55 mPa·s a 6 rpm para 2,53 mPa·s a 120 rpm, com replicatas coerentes entre si, como mostrado na Tabela A1 (Anexo) e Figura 23.

Figura 23 – Perfil reológico da emulsão selecionada.



Fonte: Elaboração própria (2025).

A curva reológica deve ser interpretada como evidência complementar da estabilidade físico-mecânica do sistema. Ela não demonstra, por si só, qualidade biológica, mas confirma que a base selecionada manteve comportamento compatível com formulação cremosa de aplicação tópica. A convergência progressiva das replicatas em maiores rotações reforça a consistência global do perfil de fluxo obtido.

No contexto de emulsão para fins terapêuticos, o controle dessa variável, conforme preconiza a ANVISA (2004), é fundamental para garantir a estabilidade física do sistema,

prevenindo fenômenos como cremação ou sedimentação de ativos vegetais. A viscosidade também atua como indicador da integridade da rede de emulsificantes e da interação entre fitocomplexos e a fase oleosa ao longo do tempo, assegurando que o produto mantenha sua eficácia e sensorial.

Os ensaios reológicos foram realizados em uma amostra de emulsão (150 mL) utilizando um viscosímetro Brookfield (Modelo LV) com o Spindle LV4. O experimento foi conduzido replicatas 1, 2 e 3, sob temperatura controlada de 57,5 (unidade interna) e intervalos de leitura de 10 segundos. Os resultados indicam que a emulsão apresenta um comportamento de fluido não-newtoniano pseudoplástico (*shear-thinning*). Isso é evidenciado pela redução drástica da viscosidade (de ~7.550 para ~2.526 mPa.s) conforme a taxa de cisalhamento (velocidade em rpm) aumenta. Fisicamente, isso sugere que as partículas ou gotas da emulsão se alinham na direção do fluxo, oferecendo menor resistência ao movimento (p.7).

Essa análise permitiu visualizar a redução da viscosidade média confirmando que a formulação apresenta menor resistência ao fluxo sob maiores taxas de cisalhamento, uma propriedade essencial para garantir a facilidade de aplicação e espalhabilidade do produto final. Além disso, a identificação do loop de histerese entre as curvas ascendentes e descendentes comprova a tixotropia do sistema. Essa característica indica que a emulsão sofre uma desestruturação temporária durante o uso e possui uma capacidade de recuperação estrutural gradual, o que favorece tanto a estabilidade de prateleira (evitando a sedimentação ou separação de fases em repouso) quanto a performance sensorial (evitando que o produto escorra após a aplicação).

Embora tenha sido observada uma variação inerente entre as replicatas em baixas rotações, fenômeno comum em sistemas complexos e atribuído à sensibilidade inicial do equipamento, a convergência dos dados em altas velocidades valida a reprodutibilidade do método e a estabilidade física da formulação. Em suma, os resultados obtidos estão em plena conformidade com a literatura, indicando que a emulsão possui as propriedades reológicas ideais para sua finalidade proposta. Logo, corrobora com os estudos de Scharamm (2006) e Bulgarelli *et al*. (2025), que apresentaram natureza não-newtoniana pseudoplástica e tixotópica em suas pesquisas, afirmando ser caracteristicas fundamentais para aceitação sensorial e estabilidade de prateleira. Enquanto que, a variabilidade entre as replicatas em baixas taxas de cisalhamento é um fenômeno reportado por Bernucci *et al*. (2008), não comprometendo a interpretação global do

perfil do fluxo da formulação.

5.4.3 Densidade

A densidade final determinada por picnometria foi de 0,97 g cm^{-3}, valor compatível com emulsão O/A semissólida adequadamente preparada, Figura 24. Esse dado sugere ausência de incorporação excessiva de ar ou perda importante de componentes voláteis durante o preparo e o armazenamento inicial. Em conjunto, pH, densidade, aspecto e viscosidade apontam para uma formulação fisicamente bem comportada. Aqui aparece um ponto central da dissertação: se a formulação fosse julgada apenas pelos parâmetros farmacotécnicos, ela poderia ser considerada bem-sucedida. E, de fato, sob esse recorte, ela foi. O bioensaio, contudo, mostrou outra história, o que obriga a distinção entre estabilidade físico-química e preservação da atividade biológica.

Figura 24 – Picnômetro utilizado no teste de densidade.

Fonte: Autora (2025).

Esse dado sugere ausência de incorporação excessiva de ar ou perda importante de componentes voláteis durante o preparo e o armazenamento inicial. Em conjunto, pH, densidade, aspecto e viscosidade apontam para uma formulação fisicamente bem comportada. Aqui aparece um ponto central da dissertação: se a formulação fosse julgada apenas pelos parâmetros farmacotécnicos, ela poderia ser considerada bem-sucedida. E, de fato, sob esse recorte, ela foi. O bioensaio, contudo, mostrou outra história, o que obriga a distinção entre estabilidade físico-química e preservação da atividade biológica.

5.5 Atividade larvicida comparativa

Os resultados larvicidas mostraram uma hierarquia clara entre as amostras ativas, indicando que a rota verde baseada em *Piper peltatum* gerou materiais biologicamente relevantes antes da etapa de emulsificação. Para organizar a leitura comparativa, a Tabela 8 reúne as concentrações letais, a faixa de mortalidade observada e os parâmetros do ajuste para cada amostra avaliada frente a *Aedes aegypti*.

Tabela 8 – Potência larvicida comparativa das amostras avaliadas frente a *Aedes aegypti*.

Amostra	Concentrações (µg/mL)	Mortalidade (%)	CL50 (µg/mL)	CL90 (µg/mL)	χ^2 (gl)	p-valor	Inclinação ± EP
Extrato + nanopartícula	20–100	1 ± 0 a 87 ± 3	64,29 (60,261–68,605)	119,31 (107,066–138,0)	3,558 (3)	0,313	-8,630 ± 4,773
Extrato bruto	20–100	3 ± 0 a 100 ± 0	48,62 (45,391–51,793)	85,93 (79,093–95,307)	5,687 (3)	0,128	-8,742 ± 5,182
Nanopartícula de prata	20–100	5 ± 1 a 100 ± 0	43,49 (40,421–46,496)	77,96 (71,780–86,269)	2,507 (3)	0,474	-8,287 ± 5,058
Emulsão O/A	—	sem mortalidade detectável	—	—	—	—	—

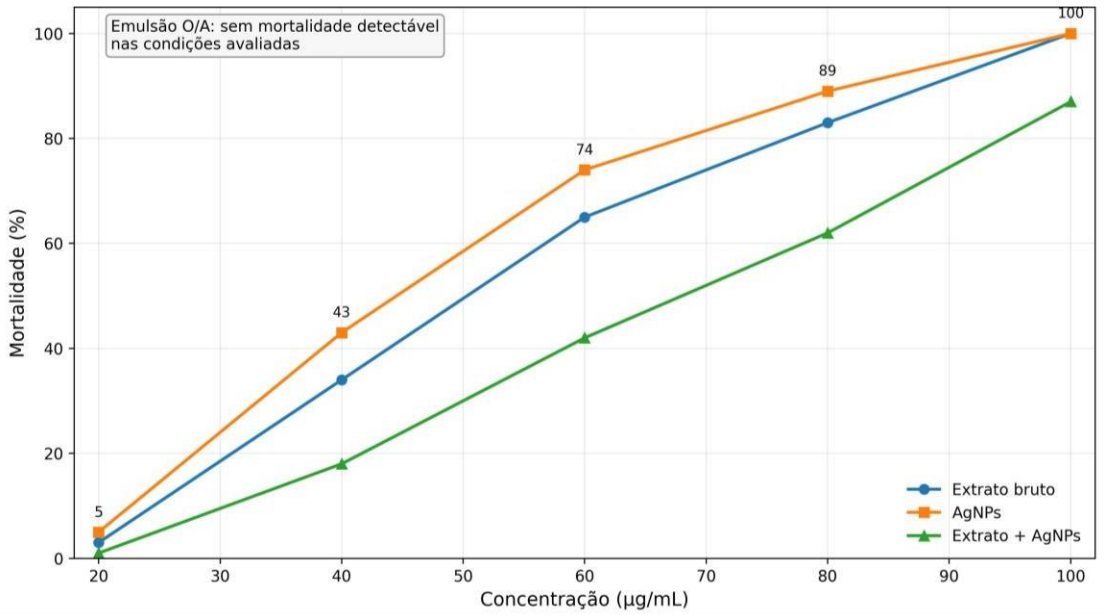
Fonte: elaboração própria (2025), a partir dos dados larvicidas do estudo.

Como mostra a Tabela 8, as AgNPs apresentaram a menor CL50, de 43,49 µg mL^{-1}, seguidas do extrato bruto, com 48,62 µg mL^{-1}, e da amostra combinada extrato + nanopartículas, com 64,29 µg mL^{-1}. A emulsão O/A, por sua vez, não apresentou mortalidade detectável nas condições avaliadas. Além disso, não foi observada mortalidade nos controles negativos com água e DMSO. Em conjunto, esses dados mostram que o sistema sintetizado por rota verde preservou atividade larvicida relevante antes da formulação em emulsão.

A Figura 25 apresenta os perfis concentração-mortalidade das amostras ativas. Observa-se que as curvas das AgNPs e do extrato bruto evoluem de modo mais acentuado ao longo da faixa de 20 a 100 µg mL^{-1}, enquanto a combinação extrato + AgNPs permanece ativa, porém com resposta inferior à das nanopartículas isoladas. A ausência de mortalidade detectável para a emulsão O/A é indicada na própria figura como informação complementar, já que não houve

curva biológica mensurável para esse sistema.

Figura 25 – Perfis concentração-mortalidade das amostras ativas frente a *Aedes aegypti.*



Fonte: Elaboração própria (2025).

O fato de as AgNPs superarem o extrato bruto em potência sugere que a nanoestruturação agregou valor biológico ao sistema em termos de atividade larvicida. No entanto, essa melhora não ocorreu em ordem de grandeza, e esse aspecto também é informativo. O extrato vegetal já possuía atividade intrínseca relevante. Assim, a contribuição das AgNPs não deve ser descrita como substituição completa do papel do extrato, mas como reorganização fisicoquímica de uma matriz previamente bioativa, interpretação mais equilibrada e mais defensável diante dos dados.

Quando comparados com a literatura, os resultados obtidos situam-se em faixa biologicamente promissora. Estudos prévios têm mostrado que AgNPs obtidas por rotas verdes podem apresentar atividade importante contra *Aedes aegypti*, embora a magnitude do efeito dependa do extrato de origem, do tamanho das partículas, do tempo de exposição e do estádio larval. Nesse contexto, os valores observados aqui reforçam a plausibilidade do uso de Piper peltatum como plataforma vegetal para síntese de materiais com potencial larvicida.

Para sintetizar a comparação entre as amostras avaliadas, a Tabela 9 apresenta um resumo interpretativo em português, destacando potência relativa, mortalidade máxima observada e leitura geral do desempenho biológico de cada sistema.

Tabela 9 – Síntese comparativa da atividade larvicida das amostras avaliadas.

Amostra	CL50 (µg/mL)	CL90 (µg/mL)	Maior mortalidade observada	Interpretação
Extrato bruto	48,62	85,93	100 ± 0 a 100 µg/mL	Alta atividade
AgNPs	43,49	77,96	100 ± 0 a 100 µg/mL	Maior potência entre as amostras ativas
Extrato + AgNPs	64,29	119,31	87 ± 3 a 100 µg/mL	Ativa, porém inferior às AgNPs isoladas
Emulsão O/A contendo AgNPs	n.d.	n.d.	Sem mortalidade detectável	Inativa no bioensaio larvicida

Fonte: elaboração própria (2025), a partir dos dados larvicidas do estudo.

Os resultados obtidos ratificam o elevado potencial larvicida da *Piper peltatum*, cujas concentrações letais (CL_{50} entre 43,49 e 48,62 µg/mL) situam-se em patamares de alta eficiência biológica quando confrontadas com outros autores botânicos da literatura. Exemplo disso são os estudos de Oliveira (2021), que afirmam a eficácia do extrato das folhas de *Piper umbellatum* ou *peltatum* no controle das larvas do mosquito *Aedes aegypti*. Enquanto espécies como *Piper calendulinum* e *Piper tuberculatum* exigem dosagens significativamente superiores, o uso de nanopartículas de prata sintetizada a partir de *peltatum* L. demonstrou uma performance compatível a padrões-ouro naturais, como Neem (*Azadirachta indica*), corroborando com os achados de Lima *et al*. (2024). Diferentemente do esperado, a emulsão contendo nanopartícula líquida (extrato aquoso + AgNPs) não apresentou letalidade contra larvas de *Aedes aegypti*. Este resultado indica que, embora a nanotecnologia associada a metabólitos secundários seja uma via promissora e sustentável para o controle de arboviroses, sua eficácia é condicionada por desafios e limitações de biodisponibilidade em sistemas emulsificados.

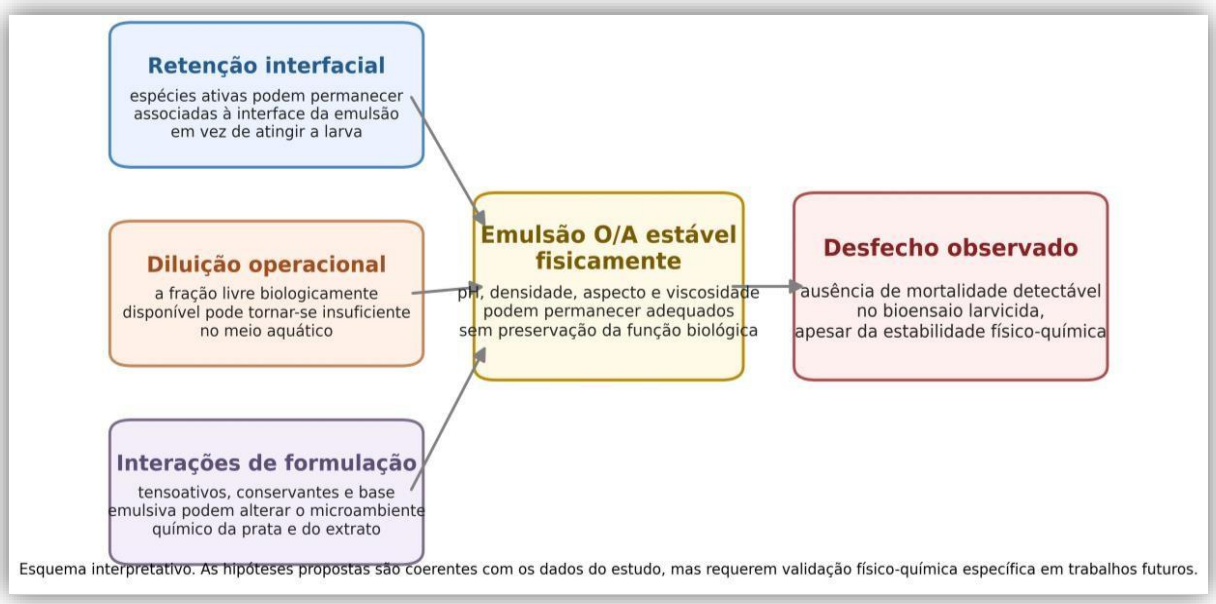
O resultado mais intelectualmente interessante, contudo, é o fracasso da emulsão. A perda de atividade não deve ser tratada como detalhe secundário. Ao contrário, ela constitui um dado central do estudo, porque mostra que a etapa formulacional não foi neutra. A formulação alterou o sistema de forma suficiente para interromper o efeito observado no extrato e nas AgNPs isoladas. Com isso, a seção ganha um argumento científico mais robusto: não basta sintetizar e formular; é necessário preservar a fração biodisponível e a forma de interação do ativo com o alvo biológico.

5.6 Interpretação integrada: por que a emulsão foi fisicamente estável, mas biologicamente inativa?

A interpretação mais provável é que a emulsificação tenha reduzido a disponibilidade efetiva das espécies ativas para interação com as larvas. Há pelo menos três hipóteses não excludentes para isso. A primeira é a retenção do sistema ativo em compartimentos dispersos ou na própria interface da emulsão, diminuindo o contato direto entre as larvas e as AgNPs ou compostos solúveis do extrato. A segunda é a diluição operacional da fração ativa em uma matriz cuja arquitetura interfacial dificulta difusão ou liberação. A terceira é a ocorrência de interações entre tensoativos, conservantes e componentes do extrato, capazes de modificar o microambiente químico da prata e reduzir sua resposta biológica.

Essas hipóteses estão sintetizadas na Figura 26. O esquema não pretende provar um mecanismo único, mas organizar de forma clara as interpretações mais coerentes com os dados obtidos. A leitura central é que estabilidade físico-química e preservação da atividade larvicida não são sinônimos. Em aplicações tópicas, a maior organização interfacial pode ser vantajosa; em bioensaios larvicidas aquáticos, entretanto, a mesma organização pode tornar-se deletéria ao reduzir a interface de ação do ativo.

Figura 26 – Hipóteses de trabalho para a perda da atividade larvicida após a emulsificação.



Fonte: Elaboração própria (2026).

Há também uma lição metodológica mais ampla. Em muitos estudos aplicados, a formulação é tratada como etapa de acabamento. Os dados desta dissertação mostram que isso é incorreto. A formulação é uma transformação do sistema, não uma embalagem neutra. Neste caso,

o insucesso biológico da emulsão não invalida o trabalho; ao contrário, revela onde está o principal gargalo translacional do sistema estudado.

Em síntese, o conjunto dos resultados sustenta quatro pontos principais: i) a rota verde baseada em *Piper peltatum* gerou amostras com atividade larvicida relevante; ii) as AgNPs apresentaram a maior potência entre as amostras ativas; iii) a simples combinação entre extrato e AgNPs não implicou sinergia automática; e iv) a emulsificação, embora fisicamente estável, não preservou a resposta biológica. Essa conclusão é cientificamente mais útil e mais honesta do que tentar sustentar uma formulação bem-sucedida apenas com base em parâmetros farmacotécnicos.

6. CONCLUSÃO

O extrato aquoso de *Piper peltatum* mostrou-se adequado como matriz de síntese verde de AgNPs, sustentado por estabilidade analítica temporária por UV-Vis e por triagem fitoquímica positiva para classes compatíveis com redução e estabilização metálica.

A triagem exploratória das condições de síntese indicou que temperatura, pH e sua interação com a concentração do extrato influenciaram a resposta óptica do sistema, sendo a condição pH 8, 1,0% de extrato e 40 °C a mais promissora entre as oito corridas avaliadas. Essa conclusão é válida no escopo de um screening não replicado e deve ser refinada por estudos posteriores com replicação e caracterização material completa.

No âmbito farmacotécnico, a base não iônica Crodabase foi superior à base aniônica Lanette, resultando em formulação com pH, densidade e comportamento reológico compatíveis com estabilidade física preliminar.

Do ponto de vista biológico, entretanto, a emulsão não reproduziu a atividade observada para o extrato bruto e para as AgNPs isoladas. Assim, a principal contribuição científica do estudo é mostrar que a tradução do sistema ativo para uma formulação emulsificada constitui o verdadeiro ponto crítico do trabalho.

Em síntese, Piper peltatum representa uma plataforma regional promissora para síntese verde de AgNPs bioativas, mas o desempenho final depende decisivamente de como o sistema é formulado. Esse resultado orienta tanto a continuidade da dissertação quanto a redação futura do artigo científico.

7. REFERÊNCIAS

ALENCAR, Catarine S.L; PAIVA, Ana R.N; VAZ, Jorge M; SPINACE, Estevam V. Preparação de nanopartículas de cobre e ouro suportadas em TiO2 para uso como catalisador na oxidação preferencial de CO em misturas ricas em hidrogênio (CO-PROX). In: Congresso Brasileiro de Catálise, 20, 1-5 setembro, 2019, São Paulo, SP. Anais. 2019.

AMIRJANI, Amirmostafa; HAGHSHENAS, Davoud Fatmehsari. Ag nanostructures as the surface plasmon resonance (SPR) - based sensors: a mechanistic study with an emphasis on heavy metallic ions detection. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 273, p. 1768-1779, 2018.

ANASTAS, Paul; EGHBALI, Nicolas. Green chemistry: principles and practice. Chemical society reviews, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: Anvisa, 2004.

ARAE, Karina Sanae Palace. Síntese e caracterização de nanopartículas de óxido de ferro. 2020. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade de Brasília, 2020.Disponívelem:https://bdm.unb.br/bitstream/10483/29780/1/2020_KarinaSanaePalaceArae_tcc.pdf. Acesso em: 10/02/2026.

ARAUJO, Samara Vitoria Ferreira *et al*. A Validated Solid-Phase Extraction HPLC Method for Determination of the Major Flavonoid Glycoside of Kalanchoe pinnata Leaf Extract in Cosmetic Nanoemulsions: A Potential New Sustainable Active Ingredient Widely Present in Brazilian Biodiversity. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 35, n. 2, p. 353-364, 2025.

ARORA, Neeti; MANCHANDA, Himanshu; GUPTA, Munish. Avanços recentes na síntese verde, caracterização e aplicações emergentes de nanopartículas e nanofluidos derivados. Renewable and Sustainable Energy Reviews, v. 226, p. 116354, 2026. DOI https://doi.org/10.1016/j.rser.2025.116354.

ASSUNÇÃO, M. A. S.; DOURADO, D.; SANTOS, D. R.; *et al*. Green synthesis of silver nanoparticles derived from algae and their larvicidal properties to control Aedes aegypti. Beilstein Journal of Nanotechnology, 2024, 15, 1566-1575. https://doi.org/10.3762/bjnano.15.123.

AULTON, Michael. Delineamento de formas farmacêuticas. In: Delineamento de formas farmacêuticas. 2005. p. 677-677.

BADI'AH, H. I. *et al*. Synthesis of silver nanoparticles and the development in analysis method.

In: IOP conference series: earth and environmental science. IOP Publishing, 2019. p. 012005.

BERG, Maria Elizabeth Van Den. Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático. In: Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático. 1982. p. 223 p.-223 p.

BERNUCCI, Liedi Légi Bariani *et al*. Pavimentação asfáltica: formação básica para engenheiros. 2008.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. especial, 31 jan. 2024. Disponívelem:https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/boletim-epidemiologico-de doencas-tropicais-negl igenciadas-numero-especial-jan-2024. Acesso em 28 agosto. 2025.

BOX, G. E. P.; COX, D. R. An analysis of transformations. Journal of the Royal Statistical Society: Series B, 1964, 26, 211-252.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, Volume 54, nº 01, 2023. Disponível em:https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico- volume-54-no-01/view. Acesso em 28 agosto. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2004. (Série Temática de Cosméticos, v. 1).

CARVALHO, Juliana Giantini da Silva. Estudo sobre formulações cosméticas naturais e princípios ativos de origem natural encontrados no Brasil. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

CAO, X. L.; *et al*. Preparation of silver nanoparticles with antimicrobial activities and the researches of their biocompatibilities. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 21, n. 10, p. 2861-2868, 2010.

BULGARELLI, Natan Augusto Vieira *et al*. Comportamento reológico da emulsão estável água-em-óleo associada ao arranjo das gotículas de água. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 707, p. 135512, 2025.

CAO, X. L. *et al*. Preparation of silver nanoparticles with antimicrobial activities and the researches of their biocompatibilities. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 21, n. 10, p. 2861-2868, 2010.

CHATZIDAKI, M. D.; MITSOU, E. Advancements in Nanoemulsion-Based Drug Delivery

Across Different Administration Routes. Pharmaceutics, 2025, 17(3), 337. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030337.

CHOI, S. J.; MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: strategies for improving formulation, stability, functionality and bioavailability. Food Science and Biotechnology, 2020, 29, 149-168.

DA SILVA, J. K. R.; FIGUEIREDO, P. L. B.; BYLER, K. G.; SETZER, W. N. Essential oils from Neotropical Piper species and their biological activities. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18, 2571.

DE OLIVEIRA, Andre C. *et al*. Nanoemulsion loaded with volatile oil from Piper alatipetiolatum as an alternative agent in the control of Aedes aegypti. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 30, n. 5, p. 667-677, 2020.

EKER, F.; AKDAŞÇI, E.; DUMAN, H.; BECHELANY, M.; KARAV, S. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Plant Extracts: A Comprehensive Review of Physicochemical Properties and Multifunctional Applications. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(13), 6222. https://doi.org/10.3390/ijms26136222.

ELAMAWI, Rabab M.; AL-HARBI, Raida E.; HENDI, Awatif A. Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using Trichoderma longibrachiatum and their effect on phytopathogenic fungi. Egyptian journal of biological pest control, v. 28, n. 1, p. 1-11, 2018.

EL-SEEDI, Hesham R. *et al*. Metal nanoparticles fabricated by green chemistry using natural extracts: Biosynthesis, mechanisms, and applications. RSC advances, v. 9, n. 42, p. 24539-24559, 2019. DOI https://doi.org/10.1039/C9RA02225B.

ESTANQUEIRO, M.; CONDE, J.; AMARAL, M. H.; *et al*. Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 50, 361-369.

FAHIM, M.; KHAN, M. M.; REHMAN, S.; *et al*. Green synthesis of silver nanoparticles: A comprehensive review of approaches, mechanisms, and biomedical applications. Current Research in Green and Sustainable Chemistry, 2024.

FALSINI, Sara *et al*. Secondary Metabolites Composition and Their Histochemical Localization in the Fruit of Piper malgassicum Papini, Palchetti, Gori and Rota Nodari (Piperaceae). Chemistry & Biodiversity, p. e03289, 2025.

FERNANDES, Heloisa Carvalho Fernandes *et al*. Vacinas contra dengue aprovadas no Brasil:

Revisão integrativa da literatura. In: Congresso Internacional em Saúde. 2023.

FLEKKA, K.; *et al*. Stability and retention of nanoemulsion formulations in cosmetic applications. Cosmetics, 2024, 11(3), 65.

FVS-RCP. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Boletim Epidemiológico: Panorama Epidemiológico das Arboviroses no Amazonas (Ano 2025). Manaus: FVS-RCP, 2025.

GIRÃO Carmona, Virgínia Cláudia Carneiro *et al*. Arte sob o microscópio: doenças tropicais negligenciadas. 2025.

HEMMATEENEJAD, Bahram; YAZDANI, Mahdieh; SHARGHI, Hashem. Effects of solvent and substituent on the electronic absorption spectra of some substituted Schiff bases: A chemometrics study. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 91, p. 198-205, 2012.

HUANG, H., Yang, X. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. Green Chemistry Letters and Reviews, 12(1), 19-32. 2019.

HUTTER, Eliza; FENDLER, Janos H. Exploitation of localized surface plasmon resonance. Advanced materials, v. 16, n. 19, p. 1685-1706, 2004.

IÑIGUEZ-MORENO, Maricarmen *et al*. Aprimoramento da extração de pectina da casca de laranja por meio de otimização assistida por ácido cítrico com base em uma resposta dupla. International Journal of Biological Macromolecules, v. 263, p. 130230, 2024.

ISAAC, Vera Lucia Borges *et al*. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 33, n. 1, p. 113-119, 2008.

KALE, S. N.; DEORE, S. L. Emulsion, microemulsion and nanoemulsion: a review. Systematic Reviews in Pharmacy, 2017, 8(1), 39-47.

KHODASHENAS, B.; GHORBANI, H. R. Evaluation of the effective factors on size and anti-bacterial properties of biosynthesized silver nanoparticles. International Journal of Nano Dimension, v. 6, n. 2, p. 111, 2015.

LEONARDI, G. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Estabilidade de formulações cosméticas. International Journal of Pharmaceutical Compounding, v. 3, n. 4, p. 154-156, 2001.

LENTH, R. V. Quick and easy analysis of unreplicated factorials. Technometrics, 1989, 31(4), 469-473.

LIMA, S. C.; *et al*. Essential oil from Piper tuberculatum Jacq. (Piperaceae) and its majority

compound β-caryophyllene: mechanism of larvicidal action against Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) and selective toxicity. Environmental Science and Pollution Research, 2024, 31, 33454-33463.

LINK, S.; EL-SAYED, M. A. Optical properties and ultrafast dynamics of metallic nanocrystals. Annual Review of Physical Chemistry, 2003, 54, 331-366.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil. 2. ed. Nova Odessa, Paulo: Plantarum, 2008.

MADRID, Eric N.; FRIEDMAN, William E. The developmental basis of an evolutionary diversification of female gametophyte structure in Piper and Piperaceae. Annals of Botany, v. 103, n. 6, p. 869-884, 2009.

MAGRODE, N.; POOMANEE, W.; KIATTISIN, K.; AMPASAVATE, C. Microemulsions and Nanoemulsions for Topical Delivery of Tripeptide-3: From Design of Experiment to Anti-Sebum Efficacy on Facial Skin. Pharmaceutics,2024, 16(4), 554. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040554.

MATOS, F. J. A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 3. ed. Fortaleza: UFC, 2009.

LIU, Q.; HUANG, H.; CHEN, H.; LIN, J.; WANG, Q. Food-Grade Nanoemulsions: Preparation, Stability and Application. Molecules, 2019, 24(23), 4242.

MICHIE, Alice; SASMONO, R. Tedjo; IMRIE, Allison. Dengue: A Minireview. Viruses, v. 12, n. 8, p. 829, julho de 2020.

MITTAL, Amit Kumar; CHISTI, Yusuf; BANERJEE, Uttam Chand. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. Biotechnology advances, v. 31, n. 2, p. 346-356, 2013.

MOCK, J. J.; BARBE, C.; BURTON, G.; *et al*. Shape effects in plasmon resonance of individual colloidal silver nanoparticles. Journal of Chemical Physics, 2002, 116, 6755-6759.

MONTGOMERY, D. C. Design and Analysis of Experiments. 10. ed. Hoboken: Wiley, 2019.

MULFINGER, Lorraine *et al*. Síntese e estudo de nanopartículas de prata. Journal of chemical education, v. 84, n. 2, p. 322, 2007.

NARAYANAN, Kannan Badri; SAKTHIVEL, Natarajan. Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents. Advances in colloid and interface science, v. 169, n. 2, p. 59-79, 2011.

NORIEGA, Peky *et al*. Avaliação por análise fatorial das condições da extração do 4-nerolidilcatecol de Pothomorphe umbellata (L). Miq. Revista Brasileira de Ciências

Farmacêuticas, v. 41, p. 261-269, 2005.

NÚÑEZ, V.; CASTRO, V.; MURILLO, R.; *et al.* Inhibitory effects of Piper umbellatum and Piper peltatum extracts towards myotoxic phospholipases A2 from Bothrops snake venoms: isolation of 4-nerolidylcatechol as active principle. Phytochemistry, 2005, 66, 1017-1025.

OMOREGIE, Ehimwenma S.; OIKEH, Ehigbai I. Comparative studies on the phytochemical composition, phenolic content and antioxidant activities of methanol leaf extracts of Spondias mombin and Polyathia longifolia. Jordan Journal of Biological Sciences, v. 8, n. 2, p. 145-149, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Doenças tropicais negligenciadas: OPAS pede fim dos atrasos no tratamento nas Américas. ln: OPAS. Últimas Notícias. Washington, D.C., 28 jan. 2022. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/28-1- 2022-doencas-tropicais-negligenciadasopas-pede-fim-dos-atrasos-no-tratamento-nas. Acesso em 28 agosto. 2025.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological Alert: Increase of Dengue cases in the Region of the Americas. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2025b.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological Update: Dengue, Chikungunya and Zika in the Americas. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2026a.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Technological Innovations in Vector Control: Challenges and Opportunities in the Americas. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2026b.

PAVIA, Donald L.; *et al*. Introdução à espectroscopia: Tradução da 4ª edição norte americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PILAQUINGA, F.; MOREJÓN, B.; GANCHALA, D.; *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles using Solanum mammosum L. fruit extract and their larvicidal activity against Aedes aegypti L. (Diptera: Culicidae). PLoS ONE, 2019, 14(10), e0224109. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224109.

PINTO, A. C. S.; BALBINO, M. I.; SOUZA, J. C.; *et al*. Piper peltatum: biomass and 4-nerolidylcatechol production. Acta Amazonica, 2010, 40(1), 111-118.

PINTO, A. C. S. Estudo fitoquímico e biológico de Pothomorphe peltata (L.) Miquel (Piperaceae). 2002. 159 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Amazonas.

POPESCU, Melania; UNGUREANU, Camelia. Green nanomaterials for smart textiles dedicated to environmental and biomedical applications. Materials, v. 16, n. 11, p. 4075, 2023.

RAI, Mahendra; YADAV, Alka; GADE, Aniket. Nanopartículas de prata como uma nova geração

de antimicrobianos. Biotechnology advances, v. 27, n. 1, p. 76-83, 2009.

ROCHA E SILVA, L. F.; *et al*. In vivo antimalarial activity and mechanisms of action of 4-nerolidylcatechol derivatives. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2015, v. 59, n. 6, p. 3271-3280.

ROCHA, M. I. F.; *et al*. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil in the 21st century: analysis of spatial and temporal trends and associated factors. Revista Panamericana de Salud Pública, 2023, 47, e146.

SALEHI, B.; ZAKARIA, Z. A.; GYAWALI, R.; *et al*. Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. Molecules, 2019, 24(7), 1364. https://doi.org/10.3390/molecules24071364.

SANTOS, Mariana Chaves *et al*. Síntese de nanopartículas de prata e avaliação da toxicidade em caramujos. 2020.

SANTOS, M. G. *et al*. Allelopathic effects of Libidibia ferrea on germination and initial development of mimosa caesalpiniifolia Benth. Brazilian Journal of Development, 2018, 4(8), 14967-14978.

SCHRAMM, Gebhard. Reologia e reometria: fundamentos teóricos e práticos. Artliber Ed., 2006.

SHARMA, Virender K.; YNGARD, Ria A.; LIN, Yekaterina. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. Advances in colloid and interface science, v. 145, n. 1-2, p. 83-96, 2009.

SILVA JR, I. F.; *et al*. Evaluation of acute toxicity, antibacterial activity, and mode of action of the hydroethanolic extract of Piper umbellatum L. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 151, 137-143.

SINGH, Priyanka *et al*. Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. Trends in biotechnology, v. 34, n. 7, p. 588-599, 2016.

SINGHAL, Garima *et al*. Biosynthesis of silver nanoparticles using Ocimum sanctum (Tulsi) leaf extract and screening its antimicrobial activity. Journal of nanoparticle Research, v. 13, n. 7, p. 2981-2988, 2011.

SOARES, Monike Karina Macedo et al. Distribuição Temporal e Espacial das Arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya na região Metropolitana de Belém. Interfaces Científicas Saúde e Ambiente, v. 10, n. 1, p. 159-170, 2025.

TAYEB, H. H.; SADDIQ, A. A. Nanoemulsions: Formulation, characterization, biological fate,

and potential role against COVID-19 and other viral outbreaks. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2021, 613, 126037.

VANLALVENI, C.; LIU, Q.; SINGH, A.; *et al*. Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature. RSC Advances, 2021, 11, 2804-2837.

VELGOSOVÁ, O.; MAČÁK, L.; LISNICHUK, M.; VARGA, P. Influence of pH and Temperature on the Synthesis and Stability of Biologically Synthesized AgNPs. Applied Nano, 2025, 6, 22.

ZICKER, Fabio; ALBUQUERQUE, Priscila Costa; FONSECA, Bruna de Paula Fonseca. Doenças tropicais negligenciadas: uma agenda inacabada. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

WHO. Dengue and severe dengue: Global situation and trends 2024-2025. Geneva: World Health Organization, 2025b.

WHO. Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides. Communicable Disease Control, Prevention and Eradication Who Pesticide Evaluation Scheme, 2005, pp. 41. (WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.11).

WHO. Global report on neglected tropical diseases 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.

WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2021–2030: 2025 Update. Geneva: World Health Organization, 2025b.

WHO. Vector control. Control of Neglected Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization, 2026. Available at: https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/interventions/strategies/vector-control. Accessed 20 Apr. 2026.

WILEY, Benjamin *et al*. Síntese controlada por forma de nanoestruturas metálicas: o caso da prata. Chemistry–A European Journal, v. 11, n. 2, p. 454-463, 2005.

ANEXOS

Tabela A1: Comportamento reológico da emulsão selecionada

Velocidade (rpm)	Replicata 1	Replicata 2	Replicata 3	Média
006	8.339	7.013	7.297	7.550
013	6.407	5.315	5.220	5.648
019	5.853	4.588	4.429	4.957
025	5.507	3.988	4.107	4.534
032	5.146	3.722	3.931	4.266
038	5.081	3.640	3.878	4.200
044	4.639	3.446	3.676	3.920
051	4.226	3.383	3.538	3.716
057	3.830	3.250	3.398	3.493
063	3.571	3.125	3.248	3.315
069	3.393	3.022	3.134	3.183
076	3.277	2.952	3.008	3.079
082	3.134	2.849	2.849	2.944
088	2.999	2.802	2.754	2.852
095	2.913	2.754	2.666	2.778
101	2.872	2.706	2.575	2.718
107	2.809	2.659	2.486	2.651
114	2.717	2.622	2.406	2.582
120	2.664	2.589	2.325	2.526

Fonte: Elaboração própria (2026).