
EXTRATOS OBTIDOS DE PLANTAS COMO FONTE POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

EXTRACTS OBTAINED OF PLANTS AS POTENTIAL SOURCE FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Diego Wojciechowski MARTINS¹, Hsieh Tzung LIN¹, Cristiane da Silva PAULA^{2*}

1 - Acadêmicos do curso de Farmácia – Universidade Federal do Paraná – UFPR

2 - Docente do curso de Farmácia – Universidade Federal do Paraná – UFPR.

Departamento de Farmácia. Universidade Federal do Paraná – UFPR. Av. Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, 80210-170, Curitiba, PR, Brasil.

*autor para correspondência: crisspaula@onda.com.br

RESUMO:

Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que causa perda de memória e distúrbios cognitivos comprometendo as atividades diárias do indivíduo. Foi realizada uma revisão de literatura sobre ensaios clínico em modelos animais e em humanos, sobre as novas perspectivas de tratamento da doença de Alzheimer utilizando extratos de plantas. As publicações foram selecionadas utilizando os descritores Alzheimer, pesquisa clínica, *clinic research*, extrato e *extract*, escritas em português e inglês, publicadas na Scielo, BVS, BTDT e Pubmed no período de janeiro de 2012 à janeiro de 2016. Foram encontradas 159 publicações, e destas 23 enquadravam-se nos critérios de inclusão do estudo, 4 apresentavam-se duplicados, restando então 19 estudos para análise. Dos 19 estudos, 3 foram classificados como estudo clínico e 16 como estudo *in vivo*. Na maior parte destes estudos foi utilizada a estratégia de reduzir ou remover a A β cerebrais, ou ainda, pela inibição da produção desse composto para combater a doença. Um grande número de publicações analisadas que se baseavam nesta estratégia de tratamento, demonstraram resultados relevantes. Com base nos dados obtidos, é possível observar a presença de extratos como fonte promissora para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer, pesquisa clínica, extrato.

ABSTRACT:

Alzheimer's is a progressive and irreversible neurodegenerative disease that causes memory loss and cognitive disorders affecting the daily activities of the individual. This study is a literature review of clinical trials in animal models and in humans, about the new possibilities of treatment of Alzheimer's disease using plant extracts. The publications were selected using the descriptors Alzheimer, clinical research, *pesquisa clínica*, extract and *extrato*, written in Portuguese and English, published in Scielo, BVS, BTDT and Pubmed in the period of January 2012 to January 2016. We found 159 publications, and 23 of these fell within the criteria for inclusion in the study, these 4 had to duplicate, then leaving 19 studies for analysis. Of the 19 studies, 3 were classified as clinical study and 16 as in vivo study. In most of these studies was the strategy used to reduce or remove the brain Ab, or by inhibiting the production of this compound to combat the disease. In the majority of publications, which were based on this treatment strategy, significant results were observed.

Based on the obtained data, it is possible to observe the presence of extracts as a promising source for the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, clinical research, *pesquisa clínica*, research, extract and *extrato*.

1. INTRODUÇÃO

A denominação "Alzheimer" deve-se ao psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que foi o primeiro a analisar os efeitos neuropatológicos da doença em 1907 (CAVALCANTI, ENGELBARDI, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que causa perda de memória e distúrbios cognitivos comprometendo as atividades da vida diária do indivíduo (ARAÚJO, PONDÉ, 2006). O transtorno da memória causada pelo Alzheimer interfere nos processos de aprendizagem e na perda da capacidade de concentração e raciocínio, afetando no desempenho do exercício ocupacional e social do paciente (FORLENZA, 2005; ARAÚJO *et al.*, 2006). Transtornos de humor, transtorno do sono, depressão, apatia, alucinação, lentificação, perda de peso, insônia, agitação e agressividade são sintomas frequentes causados pela disfunção neurodegenerativa, essas manifestações aparecem em 75% dos casos (FORLENZA, 2005; SERENIQUI, VITAL, 2008).

Esta doença é uma das principais causas de declínio cognitivo em adultos e idosos, representando mais da metade dos casos de demência (ARAÚJO *et al.*, 2006). Aproximadamente 15 milhões de pessoas do mundo sofrem com essa patologia, e estima-se que em 2030 essa doença irá prevalecer em 63 milhões de pessoas no mundo (ALMEIDA, 2005; ARAÚJO *et al.*, 2006).

O número de pessoas susceptíveis aumenta conforme a idade da população, sendo este o principal fator de risco, afetando geralmente pessoas com mais de 60 anos (ARAÚJO *et al.*, 2006). A prevalência mundial da deterioração da memória entre pessoas dos 65 a 69 anos está em torno de 1,2%, dos 70 aos 79 anos, de 11,6%, dos 80 a 84 anos, de 16,4%, dos 85 a 89, de 24,6%, dos 90 a 94 anos, de 39,9% e acima de 95 anos, de 54,8% (FORLENZA *et al.*, 2005; APOLINÁRIO *et al.*, 2011).

Outros fatores de riscos associados à doença de Alzheimer é em relação a genética, histórico familiar, hereditariedade, gênero, traumatismo cranianos e agentes etiológicos (OLIVEIRA, COSTA, 2004; SERENIQUI, VITAL, 2008). Pessoas com síndrome de Down também tem a possibilidade de desencadear essa patologia devido à anomalia

cromossomal (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Duas principais hipóteses foram sugeridas para explicar a etiologia da doença de Alzheimer com base em marcadores neuropatológicos, sendo estas, a hipótese da cascata amiloida e hipótese colinérgica (SERENIQUI, VITAL, 2008).

A cascata amiloida pode ser explicada de acordo com mecanismo molecular, onde ocorre clivagem proteolítica anormal na proteína precursora de amiloide, gerando a produção, agregação e deposição da substância beta amiloide e placas senis nos vasos sanguíneos das regiões cerebrais (FORLENZA *et al.*, 2005; SERENIQUI, VITAL, 2008). Isso acarreta em acúmulo de filamentos anormais das proteínas TAU e conseqüentemente a formação de novos neurofibrilares. A presença desses novos promove a produção de radicais livres ativando o sistema de inflamação e glia, provocando morte neuronal (FORLENZA, 2005; SERENIQUI, VITAL, 2008).

A hipótese colinérgica consiste na disfunção do sistema colinérgico que é capaz de produzir uma deficiência de memória em modelos animais, parecido com doença de Alzheimer. A redução da atividade da acetilcolinesterase e da colina acetiltransferase gera diminuição dos níveis de acetilcolina e regressão da transmissão colinérgica, acelerando o processo do distúrbio cognitivo (FORLENZA, 2005; SERENIQUI, VITAL, 2008).

A região mais comprometida nesses processos neurodegenerativos são o hipocampo e o córtex entorrinal (camada que se encontra por debaixo do hipocampo), ocorrendo desgaste de volume do hipocampo nas fases iniciais da doença (APOLINÁRIO *et al.*, 2011).

O diagnóstico da doença de Alzheimer é feito através de critérios clínicos padronizados, os resultados do diagnóstico podem diferir a classe da doença em possível, provável e definitiva (OLIVEIRA *et al.*, 2005; APOLINÁRIO *et al.*, 2011). O diagnóstico primário é realizado por meio de uma anamnese detalhada, com a finalidade investigar o estado físico e mental do paciente, as informações do exame geralmente são obtidas através do familiar ou cuidador do paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2005; APOLINÁRIO *et al.*, 2011).

O exame físico é utilizado para detectar déficits neurológicos locais e alterações consistentes que caracterizam a demência do tipo Alzheimer, ressonância magnética e tomografia do crânio são métodos utilizados para auxiliar esse diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2005; APRAHAMIAN *et al.*, 2009).

A avaliação da função cognitiva é realizada para pacientes com suspeitas de problemas cognitivos, esse exame avalia a intensidade e o estágio da demência e também analisa a gravidade das alterações comportamentais. Mini-Exame do Estado Mental

(MEEM), o teste do Desenho do Relógio, o teste de Fluência Verbal e a Escala de Demência de Blessed são exemplos de testes utilizados para essa avaliação (NITRINI *et al.*, 2005; APRAHAMIAN *et al.*, 2009).

Para o tratamento da DA (doença de Alzheimer) a intervenção farmacológica pode ser utilizada. As principais classes são: inibidor da acetilcolinesterase (IAChe) e antagonista não-competitivo de moderada afinidade dos receptores N-metil-Daspartato (NMDA) (FORLENZA, 2005).

Os IAChe teve início com a tacrina para tratar os pacientes com DA leve a moderada. Porém, pelo elevado grau de hepatotoxicidade e dificuldade de adesão ao tratamento (4 doses diárias), a tacrina acabou caindo em desuso na prática clínica. Atualmente, temos a rivastigmina, donepezil e galantamina, como representantes da segunda geração de IAChe (LIMA, 2008).

Como representante de antagonista não-competitivo de moderada afinidade dos receptores N-metil-Daspartato (NMDA) temos a memantina. Este medicamento diminui a ação do glutamato, principal neurotransmissor excitatório no cérebro, que quando em excesso e por períodos prolongados, o glutamato pode levar a morte neuronal (LIMA, 2008).

Outras formas de tratamento ainda estão sendo estudadas, como a utilização de estrógenos, antioxidantes, estatinas, imunoterapias e o uso de anti-inflamatórios, mas os dados parecem inconclusivos ou contraditórios (FERREIRA, MASSANO, 2013).

Outra alternativa é fazer o uso de diferentes espécies de plantas, pois existem evidências da utilização de substâncias isoladas e extratos de plantas mostrando ótimos resultados com capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase. Estes extratos ou compostos isolados poderão originar medicamentos, que poderão ser usados para tratar a DA (RODRIGUES, 2015). Nesta perspectiva este estudo teve como objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre estudos realizados com extratos ou compostos obtidos de plantas que apresentem indícios de serem fontes potenciais para o tratamento para DA.

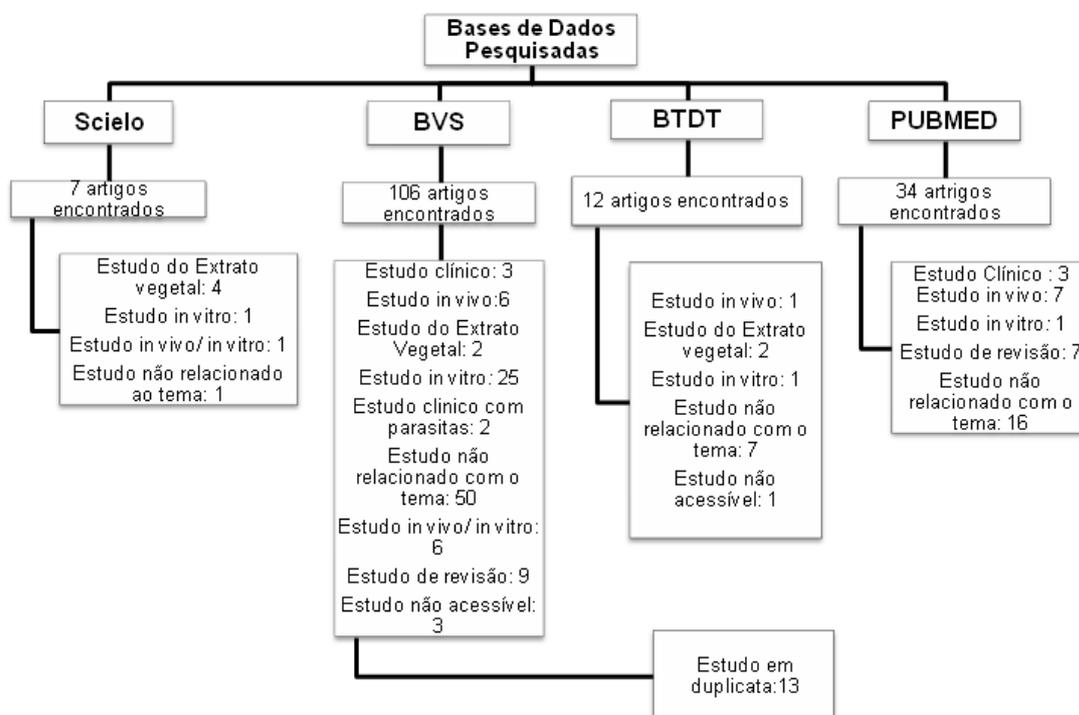
2. MATERIAL E MÉTODOS

As bases de dados utilizadas para o levantamento bibliográfico foram SciELO Brasil, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e Pubmed. Para a realização da pesquisa foram utilizados os descritores ou palavras-chave "Alzheimer", "pesquisa clínica", "*clinic research*", "extrato" e

“*extract*”. Foram incluídos nesta busca todos os estudos clínicos e estudos *in vivo* (em animais) escritos em português e inglês, que estivessem publicados em periódicos, revista especializadas ou indexados nas referidas bases de dados no período de janeiro de 2012 até 31 de janeiro de 2016. Foram excluídos todos os trabalhos que não faziam uso de extratos vegetais, revisões e relatos de caso. Dentre os documentos encontrados em duplicata, apenas um deles foi selecionado para o estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontradas 159 publicações, sendo apenas 23 selecionadas pois enquadravam-se nos critérios de inclusão do estudo. Entre os 23 estudos encontrados, 4 apresentavam-se duplicados, restando então 19 estudos para análise. Dos 19 estudos, 3 foram classificados como estudo clínico e 16 como estudo *in vivo*. A Figura 1 apresenta o diagrama de fluxo dos resultados obtidos da revisão, apresentando critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos analisados.



FONTE: Os autores (2016)

FIGURA 1 - Bases de dados consultadas e respectivos resultados obtidos

Nos estudos selecionados, as plantas envolvidas e o tipo de estudo estão relacionados na Tabela 1:

TABELA 1 - Descrição do tipo de estudo, parte da planta utilizada e eficácia

Tipo de Estudo	Origem do Extrato	Parte Utilizada	Tipo de Extrato ou Composto	Resultado: Eficaz/não Eficaz	Referência
Estudo randomizado duplo cego	<i>Crocus sativus L</i>	Ni	Extrato etanólico	Eficaz	FAROKHNIA <i>et al.</i> , 2014
Estudo randomizado	<i>Curcuma longa</i>	Raiz	Extrato lipídico	Eficaz	DISILVESTRO <i>et al.</i> , 2012
Estudo randomizado, duplo-cego, grupos paralelos	<i>Ginkgo biloba</i>	Folha	Extrato EGb 761	Não eficaz	VELLAS <i>et al.</i> , 2012
<i>in vivo</i>	<i>Bellis perennis L</i>	Flor	Extrato etanólico	Eficaz	MARQUES <i>et al.</i> , 2013
<i>in vivo</i>	Chá Verde <i>Piper nigrum</i> Açafrão da terra	Ni	Bioperina Curcumina	Não eficaz	HEAD <i>et al.</i> , 2012
<i>in vivo</i>	<i>Tripterygium wilfordii Hook F</i>	Ni	Tripchlorolide	Eficaz	ZENG <i>et al.</i> , 2015
<i>in vivo</i>	<i>Melia toosendan</i>	Frutas secas	Extrato etanólico	Eficaz	PARK <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	<i>Aquilaria subintegra</i>	Folha e Caule	Extrato clorofórmico	Eficaz	BAHRANI <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	<i>Apium graveolens Linn</i>	Semente	L-3-n-butilfitalato (L-NBP)	Eficaz	PENG <i>et al.</i> , 2012
<i>in vivo</i>	Huanglian-Jie-Du-Tang <i>Panax ginseng</i> <i>Herba Epimedii brevicornus</i>	Ni	Extrato etanólico	Eficaz	DURAIRAJAN, <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	<i>Radix Palygalae Rhizoma</i> <i>Curcuma longae</i>	Ni	Extrato de Carboximetilcelulose	Eficaz	SHI <i>et al.</i> , 2013
<i>in vivo</i>	<i>Salvia triloba L</i> <i>Piper nigrum</i>	Semente e partes aéreas	Extrato etanólico e metanólico	Eficaz	AHMED <i>et al.</i> , 2013
<i>in vivo</i>	<i>Curcuma longa</i>	Raiz	Extrato etanólico	Não eficaz	SANTANNA, 2012
<i>in vivo</i>	<i>Alpinia oxyphylla</i>	Fruta	Extrato etanólico	Eficaz	SHI <i>et al.</i> , 2015
<i>in vivo</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	Folha	Extrato EGb 761	Eficaz	LIU <i>et al.</i> , 2013
<i>in vivo</i>	Cacau	Semente	Extrato Lavado, Dutch ed e Natural	Eficaz	WANG <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	<i>Humulus lupulus</i>	Flor	Extrato etanólico	Eficaz	SASAOKA <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	<i>Tripterygium wilfordii Hook F</i>	Ni	Tripchlorolida	Eficaz	LIN <i>et al.</i> , 2014
<i>in vivo</i>	Uva	Semente	Proantocianidinas Ácido gálico Resveratrol	Eficaz	WANG <i>et al.</i> , 2014

Ni = não informado

Fonte: Os Autores (2016)

Na pesquisa clínica foram encontrados 3 artigos, sendo as plantas descritas na Tabela 1. A *Crocus sativus* (açafrão) é uma planta pertencente a família Iridaceae, sendo cultivada principalmente a partir Mar Mediterrâneo através da Persia para Índia, Tibete e outras regiões da China. O açafrão vem sendo utilizado pela medicina popular por muito tempo devido à variedade de seus constituintes químicos.

Seu uso é diverso, sendo relatadas várias propriedades na literatura, tais como: atividade antiespasmódica, sedativa, estomacal, estimulante, emenagogo, proteção contra o estresse oxidativo entre outras atividades farmacológicas (ZHANG et al., 2013).

No o estudo de Farokhnia *et al.* (2014), comparou-se a eficácia e segurança do extrato de *Crocus sativus L.* com uso de memantina em pacientes que sofriam de DA grau moderado, através de ensaio randomizado duplo cego. Os pacientes receberam doses de 20 mg/dia de memantina ou 30 mg/dia do extrato de açafrão durante doze meses. Os resultados evidenciaram que a administração do extrato de açafrão é comparável ao uso da memantina em combater a redução cognitiva nestes pacientes. Apesar do resultado positivo, os autores afirmam que estudos com maior número de pacientes e durante maior período de tempo devem ser realizados.

A *Curcuma longa* (açafrão-da-terra) é uma espécie de planta originária da Índia, tendo como principal constituinte a curcumina. A curcumina possui diversas propriedades farmacológicas, tais como: anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana (JURENKA, 2009). DiSilvestro *et al.* (2012), estudaram o efeito da administração de baixas doses de curcumina (80 mg/dia), comparando com um placebo, durante quatro semanas em indivíduos saudáveis com idade entre 40 e 60 anos. Amostras de sangue e saliva foram retiradas antes e depois do uso da curcumina. Os resultados mostraram que houve redução dos valores de triglicérides no plasma, aumento da concentração de óxido nítrico, diminuição da concentração de moléculas de adesão solúveis (ICAM), diminuição da amilase salivar, a qual pode marcar o estresse do sistema nervoso simpático, aumento da capacidade de eliminação de radicais salivares, aumento da atividade da enzima catalase, diminuição da alanina aminotransferase (marcadora de dano no fígado) e, por fim, redução do conteúdo plasmático da proteína beta-amilóide, proteína intimamente relacionada com a DA. De modo geral, os autores concluíram que o consumo de curcumina pode trazer diversos benefícios em pessoas de meia idade, inclusive na DA.

O *Ginkgo biloba* é uma árvore nativa da Coréia, China e Japão que pode chegar a 40 metros de altura, denominada de "fossil vivo" por causa da sua longevidade. É comumente utilizada para melhorar a falta de memória, dificuldades de concentração,

depressão, vertigem, zumbido e cefaleias (LEITE, BRANCO, 2010; FORLENZA, 2003).

Vellas *et al.* (2012), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos comparando a administração do extrato de *Ginkgo biloba* (240 mg/dia) e um placebo, com pacientes de 70 anos ou mais que relataram algum problema de memória aos seus médicos. O estudo teve duração de cinco anos, contando com 1406 pacientes que receberam o extrato de *Ginkgo biloba* e 1414 pacientes que receberam o placebo. A eficácia do extrato foi analisada comparando os seguintes parâmetros: provável diagnóstico de DA, incidência de efeitos colaterais, mortes ocorridas, derrames, incidência de hemorragias ou eventos cardiovasculares. Após análise estatística dos dados, concluiu-se que a utilização do extrato de ginkgo biloba (EGb761) não reduz a progressão da DA. EGb 761 é um extrato seco de folhas de *Ginkgo biloba* que é ajustada para conter 22-27% de flavonóides e 5-7% de lactonas terpênicas.

Na Tabela 2 estão relacionados os estudos clínicos realizados com plantas, e as respectivas fontes, identificando o local de acesso, assim como dose do extrato utilizado.

TABELA 2 - Resultado da análise dos artigos em estudo clínico em humanos

Local	Extrato	Dose utilizada do extrato	Tipo de Estudo	Referência
PUBMED	<i>Crocus sativus L</i>	30 mg/ dia	Estudo randomizado duplo cego	FAROKHIA <i>et al.</i> , 2014
BVS	<i>Curcuma Longa</i>	80 mg/ dia	Estudo randomizado	DISILVESTRO <i>et al.</i> , 2012
BVS	<i>Ginkgo biloba</i>	240 mg/dia	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos	VELLAS <i>et al.</i> , 2012

FONTE: O autor (2016)

Com relação aos estudos *in vivo* (Tabela 1) foram encontrados 16 artigos. A *Tripterygium wilfordii Hook F* é uma planta chinesa e seu extrato, denominado de T₄, possui diversas atividades farmacológicas, como ação anti-inflamatória, anticancerígena e ação contra fertilidade (JIANG *et al.*, 2016). Lin *et al.* (2014) utilizaram baixas doses de T₄ (0,25; 1,0 e 4,0 µg/kg/dia via intraperitoneal durante 75 dias) em camundongos do tipo SAMP8 a fim de avaliar a plasticidade sináptica. Os resultados mostraram que o uso de T₄ foi capaz de melhorar a deficiência cognitiva e promover potencial de longa duração (LTP) no hipocampo através da via de sinalização dependente de receptor N-metil-d-aspartato (NMDAR) e melhorar significativamente as funções de memória e aprendizado nos

camundongos. Além disso, os resultados de exames de sangue, medidas bioquímicas e sobrevivência dos animais encontraram-se normais.

Zeng *et al.* (2015) também estudou o efeito do extrato de *Tripterygium wilfordii Hook F*, porém, em camundongos do tipo 5XFAD que possuíam a co-expressão do precursor da proteína amiloide e presenilina-1 mutados. Durante o experimento, os animais receberam doses de 5 ou 25 µg/kg a cada 2 dias por 60 dias. Os resultados demonstraram que a administração de T₄ melhora a diminuição cognitiva e promove a plasticidade sináptica em camundongos. Os efeitos benéficos coincidiram com a redução cerebral de níveis de proteína β amiloide (Aβ), clivagem de CTFβ (fragmento carboxi-terminal) e sAPPβ (proteína precursora β-amiloide), e expressão da proteína BACE (enzima de clivagem da proteína β-amiloide).

Ambos os estudos mostraram resultados positivos em relação ao uso do extrato de *Tripterygium wilfordii Hook F*, tendo o potencial para ser uma nova droga para combater a DA.

A *Melia toosendan* é uma planta originalmente da Índia e da China, com história de dois mil anos, utilizada para tratar doenças parasitárias gastrointestinais e para controlar e prevenir a peste na agricultura. Na medicina chinesa, é muito utilizada pelas propriedades analgésica, anti-inflamatória e inseticida (LIU *et al.*, 2015).

Park *et al.* (2014) estudaram o efeito do extrato etanólico de *Meliae fructus* (fruto obtido da *Melia toosendan*) denominado de ID1201, em cepas de camundongos transgênicos (5xFAD) com 5 mutações em APP (proteína precursora amiloide) e presenilina-1. O tratamento com ID1201 reduziu os níveis de Aβ no cérebro comparando com o grupo não tratado. Pelos resultados adquiridos durante os experimentos, os autores acreditam que o extrato ID1201 pode ser um forte candidato para tratamento da DA, mas ressaltam que os efeitos deste extrato relativo a problemas de memórias em camundongos, necessitam de mais estudos.

A *Apium graveolens* Linn. é comumente conhecida como aipo, é utilizada como alimento e como medicamento desde a idade média. Pode ser usado para dor nas costas, nervosismo, reumatismo, dores de cabeça e insônia. O extrato de aipo é útil no tratamento da gota podendo ajudar a combater infecção da bexiga e possui atividade antioxidante. O extrato de semente do aipo ajuda a melhorar a digestão e a eficiência da função renal, e promovem a transpiração quando ocorre a retenção de água no corpo, ajudando com a perda de peso (FAZAL *et al.*, 2012).

O Peng *et al.* (2012) realizaram um estudo em relação ao extrato adquirido em sementes de *Apium graveolens* Linn, a L-3-n-butilftalida (L-NBP). L-NBP tem mostrados

efeitos neuroprotetores em modelos animais administrados com proteína β -amiloide. Nesse estudo foram avaliados os efeitos da L-NBP sobre a aprendizagem e memória em um modelo de rato com DA, o tratamento com L-NBP melhorou significativamente os défices de aprendizagem, bem como a memória espacial de longo prazo, comparado com o veículo do tratamento controle. Os dados do experimento demonstram que a L-NBP foi capaz de reduzir os níveis cerebrais de proteína β -amiloide e a disfunção cognitiva do modelo animal utilizado, e foi constatado que a L-NBP regula também a APP (proteína precursora de amiloide), podendo impedir a geração de proteína β -amiloide. A L-NBP pode ser considerado uma nova droga multi-target (capacidade da droga de agir mais de um alvo) para a prevenção e tratamento da DA.

Bellis perennis L é conhecida como margarida comum ou margarida inglesa, é utilizada como planta medicinal por suas propriedades expectorantes, cicatrizantes, anti-inflamatórias, anti-hemorrágicas, anestésicas, antiparasitárias, antifúngicas, antimicrobianas e antioxidantes (MARQUES *et al.*, 2014).

No estudo de Marques *et al.* (2013) foi avaliada a atividade da enzima acetilcolinesterase do extrato etanólico das flores (EEF) de *Bellis perennis L.* e da fração enriquecida de flavonoides isolada em camundongos machos albinos (*Mus musculus*) adultos. Para o experimento, foram utilizados 42 animais, sendo divididos em 6 grupos de 7 animais. Três destes grupos receberam doses de 50, 100 e 150 mg/kg do EEF respectivamente. Para o grupo de controle positivo, foi feita administração de rivastigmina 400mg/kg. Outro grupo foi tratado com Tween 80 0,05% dissolvido em solução salina 0,9%. O último grupo recebeu então a fração enriquecida de flavonoides, dissolvida em Tween 80 0,05% dissolvido em solução salina 0,9% na dose de 10 mg/kg. Comparando com o controle negativo, as doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 150 mg/kg, diminuíram a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em 81, 83 e 82%, respectivamente. No controle positivo, tratado com rivastigmina, houve redução de 67, 71 e 69% da atividade da AChE com os animais tratados com 50 mg/kg, 100 mg/kg e 150 mg/kg, respectivamente.

Para a fração enriquecida de flavonoides, ocorreu a redução de 91% da atividade da AChE com doses de 10 mg/kg comparando com o controle negativo. Já para o controle positivo, ocorreu uma redução de 84,4% da atividade da AChE. A dose de 10 mg/kg desta fração enriquecida gerou a redução de 53,4; 46,4 e 50,3% da atividade da AChE em relação aos grupos tratados com o EEF nas doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 150 mg/kg, respectivamente. Devido à redução da atividade promovida pelo uso do EEF ou da fração enriquecida de flavonoides, o autor sugere a possível utilização destes para tratar DA.

Alpinia oxyphylla é uma importante erva comumente usada na medicina tradicional oriental, sendo utilizados para tratar dispepsia, diarreia, dor abdominal, espermatorreia e falta de memória. *A. oxyphylla* tem atividade antineoplásica, antagonistas de canais de cálcio, ação vasodilatadora, antiúlcera, e efeitos neuroprotetores (HE *et al.*, 2010).

No trabalho de Shi *et al.* (2015) foi realizado um estudo para aplicação clínica do extrato de *Alpinia oxyphylla* para no tratamento da doença de Alzheimer. Um dos métodos eficazes para a prevenção e tratamento de Alzheimer é a remoção segura e eficiente do peptídeo A β 42 tóxico através da barreira hematoencefálica (SHI *et al.*, 2014). As moléculas isoladas a partir de diferentes solventes do extrato de *Alpinia oxyphylla* apresentam estruturas capazes de permear a barreira hematoencefálica impendendo a passagem e o acúmulo do peptídeo A β 42 tóxico no cérebro. Para avaliar os efeitos neuroprotetores do extrato contra deficiências de aprendizagem e de memória causados por A β 1-42, foram efetuado o teste de labirinto em Y e o teste de labirinto aquático de Morris. A partir dos resultados obtidos constatou-se que o extrato de clorofórmio de *A. oxyphylla* pode inibir parte do acúmulo do peptídeo A β 42 tóxico, recuperando o sistema de defesa antioxidante por atravessar a barreira hematoencefálica de forma eficaz. De acordo com o autor o extrato de *A. oxyphylla*, pode ser uma escolha terapêutica útil na prevenção ou o tratamento da DA.

Humulus lupulus é uma planta amplamente cultivada nas regiões temperadas do planeta, sendo natural da Europa Central. A *Humulus lupulus*, também chamado de “Hop”, é um dos principais ingredientes da cerveja (NEGRI *et al.*, 2010), porém, seu uso não se restringe a isso. A Hop tem sido muito utilizada na medicina tradicional como sedativo e agente antimicrobiano. Atualmente, seu extrato chama atenção devido às propriedades anti-inflamatórias e hormonais (FORINO *et al.*, 2016).

Sasaoka *et al.* (2014), utilizaram o extrato de Hop para prevenir e tratar a DA, pois foi observado que o extrato de lúpulo consegue inibir significativamente a produção de A β em cultura de células. Os autores administraram o extrato de lúpulo por via oral em modelos de camundongos com DA (entre 8 a 12 mg/dia junto com água) que foram submetidos ao teste de labirinto aquático de Morris e teste de labirinto Y.

O resultado do experimento evidenciou a redução da deposição de A β no córtex cerebral, hipocampo, e nas paredes das artérias no cérebro, além de reduzir significativamente a perda de memória. Não foi observado nenhum efeito adverso nos camundongos, mesmo consumindo o extrato de lúpulo por longos períodos. Os autores concluíram que o extrato de lúpulo é um candidato promissor para a profilaxia da DA.

Liu *et al.* (2015) realizaram estudo para avaliar os efeitos contra a demência do extrato seco de folhas de Ginkgo biloba, ajustado para conter 22-27% de flavonoides e 5-7% de terpeno lactonas, com foco em seus efeitos anti-inflamatórios e potenciais mecanismos moleculares, em camundongos transgênicos que expressam APP (proteína precursora de amiloide) especificamente nos neurônios. Os resultados demonstram que o tratamento por via oral com o extrato em longo prazo melhora a doença de Alzheimer através do reforço autofágico e pela inibição da neuroinflamação. O extrato possui mecanismos de inibição da agregação do peptídeo A β , promovendo atividade de neuroproteção e neurogênese, além de reduzir a perda sináptica e o comprometimento cognitivo na DA. De acordo com os autores, o extrato mostrou-se ser promissor para tratar a DA em modelos animais, pois além dos resultados positivos, foi bem tolerado quando administrado por períodos prolongados.

Wang *et al.* (2014), estudaram o efeito da preparação de diferentes polifenóis, testando a hipótese de que quando combinados, pudessem agir sinergicamente e de modo simultâneo para tratar a DA. Como fonte de polifenóis os autores utilizaram extrato de semente de uva (ESU), resveratrol, extrato de suco de uva Concord e a associação ESU, resveratrol e extrato de suco de uva Concord, denominado de "Comb". O suco de uva Concord e outros sucos derivados de uva roxa, têm demonstrado diversos efeitos benéficos, tais como redução da inflamação, promoção da atividade cardiovascular, melhora das defesas antioxidantes e inibição da aterogênese (BLUMBERG *et al.*, 2015).

O resveratrol é uma fitoalexina isolada pela primeira vez em 1940 das raízes de *Veratrum grandiflorum*. O resveratrol vem chamando atenção devido a diversos estudos reportando a sua capacidade de diminuir ou prevenir a progressão do diabetes, câncer, DA, hipertensão, aterosclerose, obesidade, entre outras (SOUSA, PEREIRA, 2013). Já a semente de uva, devido ao seu conteúdo fenólico, mostrou ter ação antimicrobiana, capacidade de inibir a oxidação proteica e lipídica e reduzir a formação de hidroperóxidos (SOFI *et al.*, 2016).

Durante os experimentos, Wang *et al.* (2014), observaram que os camundongos tiveram uma melhora na memória em comparação com o grupo que não recebeu tratamento. Sendo que o grupo tratado com "Comb", obteve resultados ligeiramente melhores do que os outros grupos. Além disso, o tratamento com Comb mostrou melhor resposta contra a deterioração cognitiva e diminuição do conteúdo amiloidal cerebral. Também não foram observadas alterações no perfil metabólico de polifenóis no cérebro, e o exame eletrofisiológico mostrou que o tratamento agudo com metabólitos polifenóis

melhora o déficit do potencial de longa duração (LTP) causado pelos oligômeros do peptídeo A β . Com base nos resultados, os autores concluíram que a hipótese da existência de sinergismo entre os polifenóis é verdadeira, podendo ser uma nova alternativa para tratar a DA.

Shi *et al.* (2013) investigou o mecanismo neuroprotetor da combinação de extratos de *Panax ginseng*, *Herba epimedii Brevicornus*, *Radix palygalae* e *Rhizoma curcumae Longae* no tratamento da DA.

Panax ginseng é encontrado nas montanhas da China, Coreia, Japão e Rússia, é considerado uma planta tropical cujas raízes são utilizadas para tratar a fadiga mental e manter o bem estar físico. A *Panax ginseng* também pode ser uma alternativa terapêutica na melhora da *performance* física, psicomotora e cognitiva (AURICCHIO *et al.*, 2007; ALEXANDRE *et al.*, 2007; OLIVEIRA, COSTA, 2004). *Herba Epimedii Brevicornus* é uma erva medicinal chinesa comumente usada para tratamento de doenças cardiovasculares e doenças crônicas como infertilidade, amnésia e astenia, impotência e doenças funcionais senis (MENG *et al.*, 2005). *Radix palygalae* também é uma das ervas utilizadas na medicina tradicional chinesa, são usados como um medicamento para acalmar os nervos ou como expectorante, possui o efeito de melhorar a física e mental (WANG *et al.*, 2014). *Rhizoma Curcumae Longae* é utilizado como suplemento alimentar na medicina tradicional chinesa, pode ser usado como um analgésico no tratamento de distúrbios menstruais, reumatismo, doenças traumáticas (XIA *et al.*, 2005).

No estudo SHI *et al.* (2013) foram utilizados camundongos transgênicos contendo APP humano, divididos em 10 grupos com 12 animais em cada, que receberam medicamentos por via intragástrica. O estudo demonstrou que o extrato combinado reduziu significativamente o nível de expressão de Glicogênio Sintase Quinase 3 (GSK-3 β) no córtex cerebral dos camundongos transgênicos. Com base nos resultados, o mecanismo neuroprotetor investigado por SHI *et al.* (2013), pode ser utilizado para auxiliar na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer.

O cacau é uma fonte rica em polifenóis, com atividade antioxidante que pode ser utilizado para doenças cardiovasculares, câncer e outras doenças crônicas, além de demonstrar o melhoramento de funções cognitivas em pacientes com problemas cognitivos (KIM *et al.*, 2016 apud PARK *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2014). WANG *et al.* (2014) investigaram os efeitos de três diferentes extratos de Cacau Natural, Dutched (cacau mais escurecido) e Lavado, na hipótese em que possam interferir a oligomerização β -amiloide para prevenir deficiências sinápticas. Para avaliar os efeitos dos extratos de cacau na

função sináptica, foi medida a potenciação de longa duração em fatias do hipocampo do cérebro do rato exposto a A β -oligomérica. Os resultados indicam que os extratos de cacau foram eficazes na prevenção da oligomerização de A β , enquanto o extrato de cacau Lavado foi efetivo na restauração do potencial de longo duração reduzida pela proteína β -amiloide oligomérica. De acordo com os autores os extratos de cacau possuem várias propriedades modificadoras na DA e podem apresentar um caminho promissor para criar novas terapêuticas.

Salvia triloba L. possui efeitos medicinais como atividade anti-inflamatória, anti-histórico, antisséptico, anticancerígeno e antioxidante. É utilizado para o tratamento de doenças cardiovasculares, mentais e condições nervosas. *Piper nigrum* é usado normalmente como tempero, possui atividades antipiréticas, anti-inflamatórias e antioxidantes, e apresenta efeitos antidepressivos e anticonvulsivantes (AHMED *et al.*, 2013). O extrato de *Salvia triloba L.* e *Piper nigrum* foram empregados por estes autores em um experimento utilizando camundongos induzidos com DA para avaliar os efeitos anti-inflamatórios contra a neuroinflamação causada pelo Alzheimer. O estudo revelou que o tratamento de ratos com DA usando o extrato *Salvia triloba L.* e *Piper nigrum* melhorou significativamente a disfunção colinérgica e a neurodegeneração induzida por inflamação de DA. Estes efeitos poderiam ser atribuídos à forte atividade anti-inflamatória e os efeitos anticolinesterase, bem como a capacidade antioxidante destes extratos. De acordo com o autores, estes resultados representam boas abordagens terapêuticas para intervenção contra lesão neurológica progressiva associada a DA com destaque aos efeitos anti-inflamatórios potentes.

Huanglian-Jie-Du-Tang (HLJDT) é uma tradicional fórmula de ervas chinesas amplamente utilizada no tratamento de isquemia cerebral. DURAIRAJAN *et al.* (2012), estudaram o efeito do extrato de quatro principais componentes da HLJDT, *Rhizoma coptidis* (RC), *Radix scutellariae* (RS), *Cortex phellodendri* (CP), *Fructus gardenia* (FG) e uma fórmula modificada de HLJDT livre de RS, denominada HLJDT-M. Os resultados o estudo mostraram que o extrato de RS, tendo como principal componente a baicaleína, aumenta a área ocupada pela deposição de A β no córtex e hipocampo quando administrada em camundongos transgênicos do tipo TgCRND8 na dose de 25 mg/kg/dia. Por outro lado, a administração de HLJDT-M mostrou um decréscimo em todos os metabólitos da PPA (proteína precursora de amiloide) incluindo A β (proteína β -amilóide). De acordo com os autores, embora a fração HLJDT possa ter efeitos deletérios em pacientes com DA, a fração HLJDT-M pode ser uma alternativa para esses pacientes, devido à sinergia de seus

compostos em reduzir a produção de A β em pacientes com DA.

Chá verde (*Camellia sinensis*) é uma planta considerada como produto terapêutico, possui flavonoides em sua composição que possuem propriedades medicinais importantes. Chá verde possui ação anti-inflamatória, antialérgica, anticarcinogênica, antioxidante e capacidade de se ligar em macromoléculas (SCHMITZ *et al.*, 2005).

Como a DA envolve um processo multipatológico, Head *et al.* (2012), testaram hipótese de uma terapêutica combinatória, pois acreditam que deste modo podem proporcionar aos pacientes com DA melhora cognitiva e neuropatológica. Para testar esta hipótese, adicionaram na mesma cápsula a seguinte formulação: 203 mg do extrato de chá verde (contendo 50% epigalocatequina galato), extrato de *Piper nigrum* (contendo 17 mg de bioperina), N-acetilcisteína (85 mg), curcumina (203 mg) e ácido R-lipóico. Após analisarem os resultados, concluíram que o coquetel talvez seja eficaz para melhorar a atenção e motivação associados com a diminuição cognitiva em pacientes idosos e com DA. Porém, o coquetel se mostrou ineficaz ao avaliar o líquido cefalorraquidiano na capacidade de aprendizagem visual, execução de funções e memória espacial.

Por outro lado, Sant'Anna *et al.* (2012) realizou um estudo com extrato etanólico de *Curcuma longa* sobre a atividade da enzima histona desacetilase em estruturas cerebrais, hipocampo e córtex frontal de ratos Wistar, para o tratamento agudo de Alzheimer. A *Curcuma longa* é sugerida como um potente inibidor da enzima histona desacetilase, podendo ser utilizado para combater doenças neuro degenerativas. O estudo demonstrou que o tratamento agudo com o extrato etanólico de *Curcuma longa* não afetou a atividade da histona desacetilase. Os níveis de histonas deacetilases (HDAC) em hipocampo e córtex de ratos Wistar parecem sofrer influência do fator tempo, uma vez que os níveis de histona desacetilase foram maiores no tempo de 18 horas após a administração em comparação ao tempo de 1 hora. Em resumo, o tratamento com extrato etanólico de *Curcuma longa* não se mostrou eficaz neste caso.

Bahrani *et al.* (2014) estudaram o efeito dos extratos clorofórmicos das folhas e hastes da *Aquilaria subintegra* em camundongos. Os animais receberam doses de 0,1 mL/g de peso corporal de diazepam (Valium) a fim de prejudicar a memória do animal e então tratar com os extratos para avaliarem se ocorre ou não melhora. Os resultados demonstraram que quando os camundongos recebiam apenas os extratos, os resultados não eram significativos. Porém, ao administrar os extratos após os animais receberem o medicamento, mostrou melhor desempenho nos testes realizados. Com base nisso, os autores acreditam que o extrato clorofórmico de *Aquilaria subintegra* pode melhorar a perda

de memória em camundongos.

TABELA 3 - Resultados da análise das publicações em estudo *in vivo*

Local	Extrato	Doses utilizada	Resultados (Eficaz / Não eficaz)	Referência
SCIELO	<i>Bellis perennis L</i>	50, 100 e 150 mg/kg	Eficaz	MARQUES <i>et al.</i> , 2013
BVS	Chá verde <i>Piper nigrum</i> <i>Curcuma L.</i>	203 mg 17 mg 203mg	Não eficaz	HEAD <i>et al.</i> , 2012
BVS	<i>Tripterygium wilfordii</i> <i>Hook F</i>	5 ou 25 µg/kg a cada dois dias	Eficaz	ZENG <i>et al.</i> , 2015
BVS	<i>Melia toosendan</i>	100 mg/kg/dia	Eficaz	PARK <i>et al.</i> , 2014
BVS	<i>Aquilaria subintegra</i>	0,1 mL/g de peso corporal	Eficaz	BAHRANI <i>et al.</i> , 2014
BVS	<i>Apium graveolens</i> Linn	15 mg/kg	Eficaz	PENG <i>et al.</i> , 2010
BVS	Huanglian-Jie-Du-Tang	25 mg/kg/dia	Eficaz	DURAIRAJAN <i>et al.</i> , 2014
BVS	<i>Panax Ginseng</i> , <i>Herba Epimedii</i> <i>Brevicornus</i> , <i>Radix Palygalae</i> , <i>Rhizoma Curcuma Longa</i>	0,075 g/kg 0,15 g/kg 0,30 g/kg	Eficaz	SHI <i>et al.</i> , 2013
BVS	<i>Salvia triloba L</i>	750 mg/kg 375 mg/kg	Eficaz	AHMED <i>et al.</i> , 2013
	<i>Piper nigrum</i>	93,75 mg/kg 187,5 mg/kg		
BDTD	<i>Curcuma longa</i>	10 mg/kg 50 mg/kg	Não eficaz	SANT'ANNA, 2012
PUBMED	<i>Alpinia oxyphylla</i>	180 mg/kg 360 mg/kg	Eficaz	SHI <i>et al.</i> , 2015
PUBMED	<i>Ginkgo biloba</i>	600 mg/Kg	Eficaz	LIU <i>et al.</i> , 2015
PUBMED	Cacau	-	Eficaz	WANG <i>et al.</i> , 2014
PUBMED	<i>Humulus lupulus</i>	8~12 mg/dia	Eficaz	SASAOKA <i>et al.</i> , 2014
PUBMED	<i>Tripterygium wilfordii</i> <i>Hook F</i>	0,25; 1,0 e 4,0 µg/kg/dia	Eficaz	LIN <i>et al.</i> , 2014
PUBMED	Semente de uva Suco de uva Concord	200 mg/kg/dia 183 mg/kg/dia	Eficaz	WANG <i>et al.</i> , 2014

FONTE: O autor (2016)

Como podemos verificar na Tabela 1, entre as 19 publicações selecionadas, 14 fizeram uso de extratos e 5 utilizaram compostos isolados para estudo. Entre os trabalhos que adotaram o uso de extratos, 11 apresentaram eficácia para combater a DA utilizando as plantas: *Crocus sativus L.*, *Curcuma longa*, *Bellis perennis L.*, *Melia toosendan*, *Aquilaria subintegra*, Huanglian-Jie-Du-Tang, *Panax ginseng*, *Herba Epimedii brevicornus*, *Radix Palygalae Rhizoma*, *Curcuma longae*, *Salvia triloba L.*, *Piper nigrum*, *Alpinia oxyphylla*, *Ginkgo biloba*, cacau, e *Humulus lupulus*. E entre os 5 trabalhos que fizeram uso de compostos isolados, 4 demonstraram eficácia contra a DA utilizando os extratos de: *Tripterygium wilfordii Hook F.*, *Apium graveolens Linn* e uva.

Na presente revisão, foi observado que a maioria dos estudos apresentados foram realizados em modelos animais, obtendo poucas publicações com estudos em humanos. Isso sugere que a utilização dos extratos de plantas ainda tem um longo caminho a percorrer, mas isso não pode ser visto como uma desmotivação, uma vez que, em sua maioria, os resultados mostraram-se promissores.

Além disso, sabemos que os medicamentos atuais apenas retardam a progressão da doença e, ainda assim, muitos acabam mostrando-se ineficazes e/ou com diversos efeitos adversos (SERENIQUI *et al.*, 2008). E com a quantidade de plantas existentes, não podemos descartar a possibilidade de que o tratamento ou a cura da DA resida em uma delas.

4. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, entre as 19 publicações analisadas, 16 obtiveram desempenhos satisfatórios, sendo 2 publicações com estudos em humanos e outras 14 publicações com estudo em animais. A maior parte dos estudos utilizaram a estratégia de reduzir ou remover a A β cerebrais, ou ainda, pela inibição da produção desse composto para combater a DA. Na maioria das publicações analisadas com essa estratégia de tratamento, foram obtidos resultados relevantes, levando a pensar que talvez essa estratégia seja o caminho correto a ser seguido. Os resultados sugerem que o tratamento com extratos obtidos de plantas possam ser o futuro para tratar ou prevenir a DA.

5. REFERÊNCIAS

AHMED, H. H.; SALEM, A. M.; SABRY, G. M.; HUSEIN, A. A.; KOTOB, K. E. Possible Therapeutic Uses of *Salvia triloba* and *Piper nigrum* in Alzheimer's Disease–Induced Rats. *Journal of Medicinal Food*, v. 16, n. 5, 2013.

ALMEIDA, O. P. Can we prevent Alzheimer's disease?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4 p. 264-265, 2005.

ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 117-126, 2008.

APOLINÁRIO, D; ARAÚJO, L. M. Q; CHAVES, M. L. F; LOPES, L. C; OKAMOTO, I. H; RAMOS, A. M; STEIN, A. T; ANDRADA, N. C. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. **Diretrizes Clínicas da Saúde Complementar, ANB, ANS**, 2011.

APRAHAMIAN, I; MARTINELLI, J. E; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 27-35, 2009.

ARAÚJO, R. S; PONDÉ, M. D. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. Rio de Janeiro, vol. 55, n. 2, 2006.

AURICCHIO, M. T.; LONGATTO, M. A. B.; NICOLETTI, M. A. Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo *Panax ginseng* C. A. Meyer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 10, p. 2295-2304, 2007.

BAHRANI, H.; MOHAMAD, J.; PAYDAR, M.; ROTHAN, H. A. Isolation and Characterisation of Acetylcholinesterase Inhibitors from *Aquilaria subintegra* for the Treatment of Alzheimer's Disease (AD). **Current Alzheimer Research**, v. 11, n. 2, p. 1-9, 2014.

BLUMBERG, J. B.; VITA, J. A.; CHEN, C. Y. O. Concord Grape Juice Polyphenols and Cardiovascular Risk Factors: Dose-Response Relationships. **Nutrients**, v. 7, n. 12, p. 10032-10052, 2015.

CAVALCANTI, J. L. S; ENGELBARDI, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, vol. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

DISILVESTRO, R.; JOSEPH, E.; ZHAO, S.; BOMSER, J. Diverse effects of a low dose

supplement of *Lipidated curcumin* in healthy middle aged people. **Nutrition Journal**, v. 11, n. 79, 2012.

DURAIRAJAN, S. S. K.; HUANG, Y.; YUEN, P.; CHEN, L.; KWOK, K.; LIU, L.; SONG, J.; HAN, Q.; XUE, L.; CHUNG, S. K.; HUANG, J.; BAUM, L.; SENAPATI, S.; LI, M. Effects of Huanglian-Jie-Du-Tang and Its Modified Formula on the Modulation of Amyloid- β Precursor Protein Processing in Alzheimer's Disease Models. *PLoS One*, vol. 9, n. 3, 2014.

FAROKHNIA, M.; SABET, M. S.; IRANPOUR, N.; GOUGOL, A.; YEKEHTAZ, H.; ALIMARDANI, R.; FARSAD, F.; KAMALIPOUR, M.; AKHONDZADEH, S. Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus L.* with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 29, n. 4, p. 351-359, 2014.

FAZAL, S. S.; SINGLE, R. K. Review on the Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 36-42, 2012.

FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica farmacológica na doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. *Arquivos de Medicina*, v. 27, n. 2, p. 65-86, 2013.

FORINO, M.; PACE, S.; CHIANESE, G.; SANTAGOSTINI, L.; WERNER, M.; WEINIGEL, C.; RUMMLER, S.; FICO, G.; WERZ, O.; SCAFATI, O. T. Humudifucol and Bioactive Prenylated Polyphenols from Hops (*Humulus lupulus* cv. "Cascade"). **Jornal of Natural Products**, v. 79, p. 590-597, 2016.

FORLENZA, O. V. *Ginkgo biloba* e memória: mito ou realidade? **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 30, n. 6, p. 218-220, 2003.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3 p. 137-148, 2003.

HE, Z. H.; GE, W.; YUE, G. G. L.; LAU, C. B. S.; HE, M. F.; BUT, P. P. H. Anti-angiogenic effects of the fruit of *Alpinia oxyphylla*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 132, n. 2, p. 443-449, 2010.

HEAD, E.; MURPHEY, H. L.; DOWLING, A. L. S.; MCCARTY, K. L.; BETHEL, S. L.; NITZ, J. A.; PLEISS, M.; VANROOYEN, J.; GROSSHEIM, M.; SMILEY, J. R.; MURPHY, M. P.; BECKETT, T. L.; PAGANI, D.; BRESCH, F.; HENDRIX, C. A combination cocktail improves spatial attention in a canine model of human aging and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 32, n. 4, p.1029-1042, 2012.

JIANG, Z; HUANG, X; HUANG, S; GUO, H; WANG, L; LI, X; HUANG, X; WANG, T; ZHANG, L; SUN, L. Sex-Related Differences of Lipid Metabolism Induced by Triptolide: The Possible Role of the LXR α /SREBP-1 Signaling Pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. 87, 2016.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research. **Alternative Medicine Review**, v.14, n. 2, p. 141-153, 2009.

KIM, J. E.; SONG, D.; KIM, J.; CHOI, J.; KIM, J. R.; YOON, H. Y.; BAE, J. S.; HAN, M.; LEE, S.; HONG, J. S.; SONG, D.; KIM, S. J.; SON, M. J.; CHOI, S. W.; CHUNG, J. H.; KIM, T. A.; LEE, K. W. Oral Supplementation with Cocoa Extract Reduces UVB-Induced Wrinkles in Hairless Mouse Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 5, p. 1012-1021, 2016.

LEITE, T. T. C.; BRANCO, A. Análise das bulas de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas**, v. 31, n.1, p.83-87, 2010.

LIMA, D. A; Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, p. 78-87, 2008.

LIN, N.; PAN, X. D.; CHEN, A. Q.; ZHU, Y. G.; WU, M.; ZHANG, J.; CHEN, X. C. Triptolide improves age-associated cognitive deficits by reversing hippocampal synaptic plasticity impairment and NMDA receptor dysfunction in SAMP8 mice. **Behavioural Brain Research**, v. 258, p. 8-18, 2014.

LIU, X. L.; WANG, H.; ZHANG, L.; WANG, Y. L.; WANG, J.; WANG, P.; HE, X.; HE, Y. L. Anticancer effects of crude extract from *Melia toosendan* Sieb. et Zucc on hepatocellular

carcinoma *in vitro* and *in vivo*. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, p. 1-8, 2015.

MARQUES, T. H. C.; ALMEIDA, A. A. C.; SANTOS, P. S.; MELO, C. H. S.; FREITAS, R. M. Estudos agrônômicos, genéticos, morfoanatômicos, fitoquímicos, toxicológicos e farmacológicos de *Bellis perennis* L. (margarida). **Revista Cubana de Plantas Mediciniais**, v. 19, n. 1, p. 85-100, 2014.

MARQUES, T. H. C.; SANTOS, P. S.; FREITAS, R. M.; CARVALHO, R. B. F.; MELO, C. H. S.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M.; LIMA, L. S. Atividade anticolinesterásica e perfil químico de uma fração cromatográfica ativa do extrato etanólico das flores *Bellis perennis* L. (Asteraceae). **Química Nova**, v. 36, n. 4, p. 549-553, 2013.

MENG, F. H.; LI, Y. B.; XIONG, Z. L.; JIANG, Z. M.; LI, F. M. Osteoblastic proliferative activity of *Epimedium brevicornum* Maxim. **Phytomedicine**, v.12, n. 3, p. 189-193, 2005.

NEGRI, G.; SANTI, D.; TABACH, R. Bitter acids from hydroethanolic extracts of *Humulus lupulus* L., Cannabaceae, used as anxiolytic. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, 2010.

NITRINI, R; CARAMELLI, P; BOTTINO, C. M. C; DAMASCENO, B .P; BRUCKI, S. M. P; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 3A, p. 720-727, 2005.

OLIVEIRA, A. E.; COSTA, T. D. Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Mediciniais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax gingseng* e Fármacos Tradicionais. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 567-578, 2004.

OLIVEIRA, M. F; RIBEIRO, M; BORGES, R; LUGINGER, S. **Doença de Alzheimer- Perfil Neuropsicológico e Tratamento**. Trabalho de Licenciatura- Departamento de Psicologia, Universidade Lusíada do Porto, Portugal, 2005. Disponível em: <<http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0032.PDF>>. Acesso em: 25/01/2016

PARK, H.; YOO, J.; KIM, J.; HWANG, B. Y.; HAN, J.; YEON, S.; KANG, J. Anti-amyloidogenic effects of ID1201, the ethanolic extract of the fruits of *Melia toosendan*,

through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 2, p. 513-520, 2014.

PENG, Y.; SUN, J.; HON, S.; NYLANDER, A. N.; XIA, W.; FENG, Y.; WANG, X.; LEMERE, C. A. L-3-*n*-Butylphthalide Improves Cognitive Impairment and Reduces Amyloid- β in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. **The Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 24, 2010.

RODRIGUES, V. G. **Estudo fitoquímico, biológico e de atividades antioxidante e inibitória da acetilcolinesterase de *Salacia crassifolia* e *Maytenus imbricata***. 208 f. Tese (Doutor em Ciências – Química) Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

SANT'ANNA, G. S. **Efeito do extrato etanólico de curcuma longa sobre a atividade da enzima histona desacetilase no processo de envelhecimento cerebral**. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

SASAOKA, N.; SAKAMOTO, M.; KANEMORI, S.; KAN, M.; TSUKANO, C.; TAKEMOTO, Y.; KAKIZUKA, A. Long-Term oral administration of hop flower extracts mitigates Alzheimer phenotypes in mice. **PLoS One**, v. 9, n. 1, 2014.

SCHMITZ, W.; SAITO, A. Y.; ESTEVÃO, D.; SARIDAKIS, H. O.; O chá verde e suas ações como quimioprotetor. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 119-130, 2005.

SERENIQUI, A; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 2008.

SHI, S. H.; ZHAO, X.; LIU, A. J.; LIU, B.; LI, H.; WU, B.; BI, K. S.; JIA, Y. **Protective effect of n-butanol extract from *Alpinia oxyphylla* on learning and memory impairments**. **Physiology & Behavior**, n. 139, v. 13-20, 2015.

SHI, J.; TIAN, J.; ZHANG, X.; ZENG, C.; WEI, M.; WANG, P.; WANG, Y. A combination extract of Renshen (*Panax Ginseng*), Yinyanghuo (Herba Epimedii Brevicornus), Yuanzhi

(Radix Palygalae) and Jianghuang (Rhizoma Curcumae Longae) decreases glycogen synthase kinase 3 β expression in brain cortex of APPV717I transgenic mice. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 33, n. 2, p. 211-217, 2013.

SHI, S. H.; ZHAO, X.; LIU, A. J.; LIU, B.; LI, H.; WU, B.; BI, K. S.; JIA, Y. Protective effect of n-butanol extract from *Alpinia oxyphylla* on learning and memory impairments. **Physiology & Behavior**, v. 139, p. 13-20, 2015.

SOFI, F. R.; RAJU, C. V.; LAKSHMISHA, I. P.; SINGH, R. R. Antioxidant and antimicrobial properties of grape and papaya seed extracts and their application on the preservation of Indian mackerel (*Rastrelliger kanagurta*) during ice storage. **Journal of Food Science and Technology**, v. 53, n. 1, p. 104-117, 2016.

SOUSA, M. S.; PEREIRA, M. C. A. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 617-626, 2013.

VELLAS, B.; COLEY, N.; OUSSET, P. J.; BERRUT, G.; DARTIGUES, J. F.; DUBOIS, B.; GRANDJEAN, H.; PASQUIER, F.; PIETTE, F.; ROBERT, P.; TOUCHON, J.; GARNIER, P.; FORTUNET, H. M.; ANDRIEU, S. Long-term use of standardised *Ginkgo Biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 10, p. 851-859, 2012.

WANG, J.; BI, W.; CHENG, A.; FREIRE, D.; VEMPATI, P.; ZHAO, W.; GONG, B.; JANLE, E. M.; CHEN, T. Y.; FERRUZZI, M. G.; SCHMEIDLER, J.; HO, L.; PASINETTI, G. M. Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, n. 42, 2014.

WANG, J.; VARGHESE, M.; ONO, K.; YAMADA, M.; LEVINE, S.; TZAVARAS, N.; GONG, B.; HURST, W. J.; BLITZER, R. D.; PASINETTI, G. M. Cocoa extracts reduce oligomerization of amyloid- β : implications for cognitive improvement in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 41, n. 2, p. 643-650, 2014.

WANG, Y.; LI, Y.; ZHAO, Y.; CHANG, L. Effects of drying process of Yuanzhi (*Radix palygalae*) on its bioactive ingredients. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 34, n. 2, p. 206-213, 2014.

XIA, Q.; ZHAO, K. J.; HUANG, Z. G.; ZHANG, P.; DONG, T. T. X.; LI, SHAO, P.; TSIM, K. W. K. Molecular Genetic and Chemical Assessment of *Rhizoma Curcumae* in China. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 15, p. 6019-6026, 2005.

ZENG, Y.; ZHANG, J.; ZHU, Y.; ZHANG, J.; SHEN, H.; LU, J.; PAN, X.; LIN, N.; DAI, X.; ZHOU, M.; CHEN, X. Tripchlorolide improves cognitive deficits by reducing amyloid β and upregulating synapse-related proteins in a transgenic model of Alzheimer's Disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 133, n. 1, p. 38-52, 2015.

ZHANG, Z.; WANG, Z. C.; WEN, X. D.; SHOYAMA, Y.; YUAN, C. S. Role of saffron and its constituents on cancer chemoprevention. **Pharmaceutical biology**, v. 51, n. 7, p. 920-924, 2013.