



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CÂMPUS UNIVERSITÁRIO DE PALMAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO AMBIENTE

FERNANDO MENDONÇA CARDOSO

O USO DA FITOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO DE
CORRELAÇÃO DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DO *Caryocar coriaceum.*: ANÁLISE
FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E TOXICIDADE

PALMAS - TO
2021

FERNANDO MENDONÇA CARDOSO

O USO DA FITOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO DE
CORRELAÇÃO DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DO *Caryocar coriaceum.*: ANÁLISE
FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E TOXICIDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente, da Universidade Federal do Tocantins, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Elisandra Scapin

PALMAS - TO
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- C268u Cardoso, Fernando Mendonça.
O USO DA FITOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO DE CORRELAÇÃO DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DO *Caryocar coriaceum*, ANÁLISE FITOQUÍMICA, A TIVIDADE ANTIOXIDANTE E TOXICIDADE. / Fernando Mendonça Cardoso. – Palmas, TO, 2021.
66 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências do Ambiente, 2021.
Orientadora : Elisandra Scapin

1. Alzheimer. 2. Caracterização química. 3. Compostos fenólicos. 4. Pequi.
I. Título

CDD 628

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FERNANDO MENDONÇA CARDOSO

**O USO DA FITOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO DE
CORRELAÇÃO DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DO *Caryocar coriaceum*.
ANÁLISE FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E TOXICIDADE.**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Mestrado em Ciências do Ambiente, da Universidade Federal do Tocantins, na linha de pesquisa Biodiversidade e Recursos Naturais.

Data de Aprovação: 26/09/2021

Banca Examinadora:

Elisandra Scapim

Profa. Dra. Elisandra Scapim – Orientadora

Elisandra Scapim

Prof. Dr. Guilherme Nobre L. do Nascimento

Elisandra Scapim

Prof. Dr. Lucas Barbosa e Souza

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre está presente em minha vida e ao meu lado, guiando, cuidando, dando força, demonstrando seu amor e me dando discernimento. A ele toda honra e glória.

Aos meus pais, Aladel Pereira Cardoso e Regina Célia Mendonça Cardoso, ao meu irmão Fabrício Mendonça Cardoso e a minha sobrinha Júlia Tainá Cardoso Wanderley por todo o incentivo, cuidado, respeito e amor ao longo de toda a minha caminhada. Não foi fácil chegar até aqui, mas juntos sempre conseguimos vencer todas as barreiras e dificuldades a nós impostas. Amo vocês!

A Profa. Dra. Elisandra Scapin, minha orientadora, pelo acolhimento, paciência e generosidade, ao longo desta caminhada e pelo incentivo, orientação e dedicação prestados para a conclusão desta pesquisa.

À minha grande incentivadora e amiga Yara Gomes Corrêa por me mostrar um caminho cheio de horizontes. Quem diria que em um simples jogo de copa do mundo duas almas se identificariam tanto e uma amizade tão pura e sincera fosse nascer. Você me incentivou, me apoiou e me fez acreditar que eu podia, e hoje estou aqui. Sem você eu nunca haveria tido a grande oportunidade de conhecer o CIAMB.

À Universidade Federal do Tocantins – UFT e ao Laboratório de Química – LabQuim, por me proporcionar crescimento humano e profissional, junto a novas descobertas.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente e seu corpo docente, pela contribuição e aprendizado nessa formação. A todos os professores que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento desta pesquisa.

À técnica de laboratório de Química, Rachel de Moura Nunes Fernandes, anjo sem assas, pessoa ímpar, que tive a oportunidade de conhecer e conviver durante esse período. O meu muito obrigado e respeito por todo incentivo, aprendizado, ensinamentos e conhecimentos repassados. A sua disponibilidade, conhecimento e auxílio nessa caminhada fizeram toda a diferença. Os ensinamentos das “mágicas” no laboratório foram essenciais nessa jornada tão árdua. Você foi um ser de luz nessa caminhada científica.

A Maria Angélica Melo Rodrigues, minha lindeza, por toda parceria, todo amor e toda dedicação a mim dispensados. Uma amizade que ganhei ao longo dessa jornada e que estará sempre em meu coração. Você foi indispensável nesse caminhar.

Aos queridos amigos do mestrado e levados para a vida, Mateus Brito, Sônia Brito, Ana Beatrice Nunes (Bia), Karinne Gomes, Juliane Farinelli, Daniela Abram e Marco Aurélio, por todo apoio e companheirismo.

Em especial agradeço aos amigos Mateus Brito, Daniela Abram e Marco Aurélio. Vocês foram o meu suporte e alicerce nessa caminhada e a tornaram mais leve e prazerosa. Obrigado por me ouvir, auxiliar, chorar e sorrir juntos. Levo vocês para a vida e todo sempre.

As amigas/irmãs Emille Maia, Tayla Martins (e o pequeno Kaio) e Thays Santana por sempre estarem ao meu lado independente de qualquer coisa e por sempre estarem me apoiando em todos os momentos.

À família Santiago, Dourival, Lenice, Samuel e Brenda que sempre me apoiaram e fizeram parte desse ciclo.

Muito obrigado!

Dedico esse aos meus pais, em especial, a minha amada mãe, por tudo que sempre fez a mim e por tudo que passou durante esse ciclo.

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça”.
(Cora Coralina)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach - acetilcolina
BCHE - Butirilcolinesterase
BVS - Biblioteca Virtual de Saúde
C. coriaceum - *Caryocar coriaceum*
CH₃COOH - ácido acético
CHCl₃ - clorofórmio
CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DA - Doença de Alzheimer
DNA - ácido desoxirribonucleico
DPPH - 2,2- difenil-1-picrilhidrazil
EBH - extrato bruto hidroetanol
EROS - espécies reativas de oxigênio
ESE - extrato sequencial etanol
ESM - extrato sequencial metanol
FeCl₃ - cloreto férrico
H₂SO₄ - ácido sulfúrico
HPLC - High Performance Liquid Chromatography
HUTO - acervo do herbário
ICHAEs - inibidores acetilcolinesterase
ICR - Índice de Crescimento Relativo
IPAM - Instituto de Pesquisa Ambiental da Amazônia
Keap1/Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
ER/g - equivalentes de rutina por grama
NaOH - hidróxido de sódio
NFTs - emaranhados neurofibrilares
NOS - óxido nítrico sintase
Pb (CH₃COO)₂ - acetato de chumbo
PVDF - filtros de membrana de polivinilidenodifluoreto
RLC - comprimento da raiz do controle
RLS - comprimento da raiz da amostra
SCIELO - Scientific Electronic Library Online
βA - peptídeo β-amiloide

Produção Científica

a) Capítulo de Livro:

CARDOSO, F. M.; FERNANDES, R. M. N.; RODRIGUES, M. A. M.; SILVA, R. M.; SCAPIN, E. Plantas medicinais brasileiras com potencial terapêutico para o tratamento de Alzheimer. In: SILVA, J. F. M da. et al (org.). Diálogos sobre a fitoterapia. Palmas: EDUFT, 2020. cap. 7, p. 76 – 89.

b) Trabalho apresentado em congresso:

RODRIGUES, M. A.; CARDOSO, F. M.; FERNANDES, R. M. N.; SCAPIN, E. Perfil Fitoquímico e quantificação de compostos bioativos ns extratos da folha da *Caryocar Coriaceum*. Simpósio Latino Americano de química & V Workshop de Biotecnologia da Rede Bionorte, 2021.

c) Artigo submetido para publicação:

CARDOSO, F. M.; FERNANDES, R. M. N.; RODRIGUES, M. A. M.; PANONTIN, J. F.; SCAPIN, E. (2021). Bioprospecção fitoquímica, atividade antioxidante in vitro e citotoxicidade da folha do *Caryocar Coriaceum* do cerrado tocantinense.

RESUMO GERAL

CARDOSO, F. M. O uso da fitoterapia na doença de Alzheimer: um estudo de correlação dos extratos das folhas do *Caryocar Coriaceum.*, análise fitoquímica, atividade antioxidante e toxicidade. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Tocantins, Curso de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente, 2021.

A demência do tipo Alzheimer é reconhecida, a exemplo de outras demências, como um importante problema de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, dos mais de 29 milhões de pessoas acima dos 60 anos, quase 2 milhões têm demências, sendo que cerca de 40 a 60% delas são do tipo DA. A fitoterapia pode desempenhar papel promissor no tratamento da DA, sendo necessário o desenvolvimento de pesquisas que forneçam dados que sustentem a utilização na prática clínica. A importância terapêutica do pequi tem sido estudada e experimentos científicos confirmam sua efetividade. Em parte da região Norte e Nordeste do Brasil encontra-se a espécie *Caryocar coriaceum* (*C. coriaceum*), que cumpre um papel socioeconômico fundamental para estas regiões. Visto isso, esse trabalho propôs metodologia em duas fases. A primeira fase, teve como objetivo determinar o perfil fitoquímico, avaliar o potencial antioxidante e a citotoxicidade dos extratos das folhas do *C. coriaceum*. Os extratos das folhas foram obtidos usando duas metodologias: i) etanol 70% em aparato Soxhlet, originando o extrato bruto hidroetanol (EBH); ii) extração sequencial, iniciando com o desengorduramento, seguido da extração com metanol e etanol 70%, originando os extratos sequenciais metanol (ESM) e etanol (ESE). A triagem fitoquímica detectou presença de flavonoides, taninos, fitoesteróis/triterpenoides, quinonas e saponinas. Foi determinado teor de fenólicos totais com teores majoritários no EBH ($422,55 \pm 28,23$ mg EAG/g), flavonoides totais com maior teor no ESM ($82,39 \pm 2,05$ mg ER/g) e o potencial antioxidante pelo método DPPH que revelou que o EBH ($17,97 \pm 2,49$ A $\mu\text{g/ml}$) e ESM ($16,99 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$) são equivalentes ao padrão rutina ($\text{IC}_{50} = 15,85 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$). Na caracterização química por CLAE foram identificados ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido *p*-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isoharmetina. A toxicidade, analisada pelo método *Allium cepa*, revelou que, com exceção do ESM, que os demais extratos apresentam toxicidade a partir de $50\mu\text{g/ml}$, na qual indicam uma atividade inibitória das folhas do *C. coriaceum*. Os resultados sugerem potencial atividade antioxidante, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral e neuroprotetora da *C. coriaceum*. Já a segunda fase teve como objetivo um estudo sobre a DA e o potencial uso de plantas medicinais no tratamento da doença. Foi realizada uma revisão de literatura, incluindo trabalhos com relevância entre 2000 e 2021, publicações em bases de dados indexadas na SciFinder, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), CAPES café, ScienceDirect, Medline, Bireme e Google acadêmico. Foram encontrados inicialmente 97 artigos, contudo estavam disponíveis na íntegra 81 artigos. Foram retirados artigos que tratavam superficialmente da temática, restando 75 artigos. Foi possível compreender que, em pacientes que fazem uso da Fitoterapia no tratamento da DA, foram identificadas melhorias no fluxo cerebral sanguíneo, elevação dos receptores nicotínicos, ocasionando melhoras na cognição, memória e retardo da evolução neurodegenerativos.

Palavras chave: Alzheimer; Caracterização química, Compostos fenólicos; Fitoterapia; Pequi

GENERAL ABSTRACT

CARDOSO, F. M. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease: a correlation study of Caryocar Coriaceum. leaf extracts, phytochemical analysis, antioxidant activity and toxicity. Dissertation (Masters) – Universidade Federal do Tocantins, Curso de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente, 2021.

Dementia of the Alzheimer type is recognized, like other dementias, as an important public health problem worldwide. In Brazil, of the more than 29 million people over 60 years of age, nearly 2 million have dementias, and around 40 to 60% of them are of the AD type. Herbal medicine can play a promising role in the treatment of AD, requiring the development of research to provide data to support its use in clinical practice. The therapeutic importance of pequi trees has been studied and scientific experiments confirm its effectiveness. In part of the North and Northeast regions of Brazil, the species *Caryocar coriaceum* (*C. coriaceum*) is found, which plays a fundamental socioeconomic role in these regions. In view of this, this work proposed a two-phase methodology. The first phase aimed to determine the phytochemical profile, evaluate the antioxidant potential and cytotoxicity of *C. coriaceum* leaf extracts. The leaf extracts were obtained using two methodologies: i) 70% ethanol in a Soxhlet apparatus, originating the crude hydroethanol extract (EBH); ii) sequential extraction, starting with degreasing, followed by extraction with methanol and 70% ethanol, originating the sequential extracts methanol (ESM) and ethanol (ESE). Phytochemical screening detected the presence of flavonoids, tannins, phytosterols/triterpenoids, quinones and saponins. Total phenolic content was determined with major contents in EBH (422.55 ± 28.23 mg EAG/g), total flavonoids with higher content in ESM (82.39 ± 2.05 mg ER/g) and antioxidant potential by the DPPH method which revealed that the EBH (17.97 ± 2.49 A $\mu\text{g/ml}$) and ESM (16.99 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$) are equivalent to the rutin standard ($\text{IC}_{50} = 15.85 \pm 0.08$ $\mu\text{g/ml}$). In the chemical characterization by HPLC, gallic acid, catechin, syringic acid, chlorogenic acid, p-coumaric acid, naringin, vitexin, rutin and isoharmetin were identified. The toxicity, analyzed by the *Allium cepa* method, revealed that, with the exception of ESM, the other extracts present toxicity from 50 $\mu\text{g/ml}$, which indicates an inhibitory activity of the leaves of *C. coriaceum*. The results suggest potential antioxidant, hepatoprotective, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor and neuroprotective activities of *C. coriaceum*. The second phase aimed to study AD and the potential use of medicinal plants in the treatment of the disease. A literature review was carried out, including papers relevant between 2000 and 2021, publications in databases indexed in SciFinder, Virtual Health Library (VHL), Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), CAPES café, ScienceDirect, Medline, Bireme and Google academic. 97 articles were initially found, however 81 articles were available in full. Articles that dealt superficially with the theme were removed, leaving 75 articles. It was possible to understand that, in patients who use herbal medicine in the treatment of AD, improvements were identified in cerebral blood flow, elevation of nicotinic receptors, leading to improvements in cognition, memory and delay in neurodegenerative evolution.

Keywords: Alzheimer's; Chemical characterization, Phenolic compounds; Phytotherapy; Beijing

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 BIOPROSPECÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE <i>IN VITRO</i> E TOXICIDADE DA FOLHA DO <i>Caryocar Coriaceum DO CERRADO TOCANTINENSE</i>	18
Resumo.....	18
Abstract.....	18
3.1 INTRODUÇÃO.....	19
3.2 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.2.1 Coleta e tratamentos prévios.....	20
3.2.2 Extração	20
3.2.3 Triagem fotoquímica.....	21
3.2.4 Determinação de Fenóis Totais	22
3.2.5 Determinação de Flavonoides	22
3.2.6 Determinação de Atividade antioxidante.....	22
3.2.8 Avaliação da Toxicidade.....	24
3.2.9 Análise Estatística	24
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.3.1 Triagem fitoquímica.....	25
3.3.2 Determinação do teor de Fenóis Totais, Flavonoides Totais e Atividade Antioxidante	26
3.3.3 Caracterização por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	29
3.3.4 Avaliação da Toxicidade.....	33
3.5 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35
4 ALZHEIMER E AS PLANTAS MEDICINAIS.....	43
Resumo.....	43
Abstract.....	43
4.1 INTRODUÇÃO.....	44
4.2 MATERIAL E MÉTODOS	46
4.3 REVISÃO DA LITERATURA	47
4.3.1 Envelhecimento e a DA	47

4.3.2 Flora Brasileira, Fitoterapia e a DA	52
4.3.3 DA, Agente oxidante e o <i>Caryocar coriaceum</i>	57
4.4 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS.....	59
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66

1 INTRODUÇÃO GERAL

Com o avanço da expectativa de vida e do envelhecimento humano, são observadas alterações físicas, sociais e psicológicas na população, juntamente com as doenças crônico-degenerativas, como as demências, desafiando os profissionais a desenvolverem estratégias de prevenção, promoção e intervenção para promover uma melhor qualidade de vida. Em relação às demências pode-se citar a Doença de Alzheimer (DA), que é um transtorno neurodegenerativo no qual as pessoas acometidas perdem sua produtividade socioeconômica, tendo dificuldades no aprendizado, na linguagem e na percepção sensorial dentre outros. As doenças neurodegenerativas levam à perda de função e estrutura neuronal, sendo um grave problema de saúde pública, associadas ao desequilíbrio entre a produção de radicais livres e antioxidantes (LEMES et al., 2017).

A DA representa a quarta causa de óbito na América do Norte entre idosos de 75 a 84 anos, bem como mais de 50% dos casos de demência. Dessa maneira, a demência do tipo Alzheimer é reconhecida, a exemplo de outras demências, como um importante problema de saúde pública em todo o mundo (VENTURA et al., 2018; FAGUNDES, 2019).

Uma das abordagens para o tratamento para a DA é centrada na terapia de reposição de déficits na neurotransmissão colinérgica cortical, como o uso de anticolinesterásicos para amplificar a ação fisiológica da acetilcolina (ACh) em pacientes (PUIATTI et al., 2013 apud OLIVEIRA et al., 2014). Embora, drogas sintéticas como o donepezil, neostigmina e rivastigmina estejam disponíveis para o tratamento sintomático da DA, a busca por medicamentos a partir de produtos naturais ganhou muita atenção por parte dos pesquisadores em todo o mundo (OLIVEIRA et al., 2014).

Souza (2015) diz que, a fitoterapia pode desempenhar papel promissor no tratamento da DA, de acordo com estudos conduzidos em modelos *in vitro* e em animais, sendo necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que forneçam mais dados e que sustentem a utilização na prática clínica e estabeleçam dosagens seguras e efetivas para o tratamento com os fitoterápicos.

Lemes et al. (2017) afirma que, o cerrado possui uma fonte importante de compostos para o desenvolvimento de novos fármacos, e que, esse bioma ocupa cerca de 22% do território brasileiro, sendo considerado o segundo maior bioma do Brasil devido a sua alta biodiversidade, tornando-se a maior savana tropical do mundo com mais de 11.000 espécies registradas (ALVES et al., 2014; LEITE, 2018; FERREIRA, 2019).

Segundo o Ministério do Meio Ambiente (2021), o Cerrado abriga 5% da biodiversidade do mundo. É a savana com a maior diversidade de árvores e onde vivem 12 mil espécies de plantas nativas, além de mais de 2,5 mil espécies de animais, entre mamíferos, aves, peixes, anfíbios e répteis, e cerca de 67 mil espécies de invertebrados. No entanto, 20% das espécies nativas e endêmicas já não são encontradas nas áreas protegidas do Cerrado, onde pelo menos 137 espécies de animais estão ameaçadas de extinção (ECOIA, 2021).

Um estudo do Instituto de Pesquisa Ambiental da Amazônia (IPAM, 2021) mostra que em 15 anos o desmatamento no Cerrado foi mais intenso que na Amazônia. De 2000 a 2015, o Cerrado perdeu 236 mil quilômetros quadrados. O governo federal aprovou, em dezembro de 2016, a 3ª fase do chamado PPCerrado, plano de prevenção e controle do desmatamento. O programa prevê o ordenamento fundiário e territorial, monitoramento e controle, promoção de cadeias produtivas sustentáveis e instrumentos normativos e econômicos.

A Comissão de Agricultura, Pecuária, Abastecimento e Desenvolvimento Rural da Câmara dos Deputados aprovou proposta que cria Política Nacional para o Manejo Sustentável do Pequi e demais frutos e produtos nativos do Cerrado. O Projeto de Lei 1970/19 recebeu parecer favorável no dia 29 de agosto de 2019. O objetivo do projeto é incentivar o cultivo, o beneficiamento e a comercialização de produtos nativos do Cerrado, por meio de uma política voltada para o desenvolvimento sustentável do bioma (BRASIL, 2019).

O *Caryocaraceae* (pequizeiro), também chamado popularmente de pequi, piqui, pequá, amêndoa do espinho, grão de cavalo ou amêndoa do Brasil é uma espécie arbórea nativa do bioma Cerrado. É originado quase integralmente nos agroecossistemas do território nacional e tem seus frutos bastante apreciados e usados na gastronomia da região Centro-Oeste, Norte e também em parte do Nordeste. Em parte da região Norte e Nordeste do Brasil é encontrada a espécie *Caryocar coriaceum*, que cumpre um papel socioeconômico fundamental para estas regiões (BATISTA et al., 2010).

O óleo extraído da polpa e amêndoa do fruto dispõe uma gama de utilidades, promovendo aplicações que abrangem desde a gastronomia local até o desenvolvimento de produtos cosméticos, além de dispor de potencial para produção de combustíveis e lubrificantes (BATISTA et al., 2010).

A importância terapêutica do pequizeiro atribuído à medicina popular tem sido estudada e uma variedade de experimentos científicos confirmam sua efetividade. O *Caryocar coriaceum* é uma planta da família *Caryocaraceae* e destaca-se por constituir uma alternativa viável de fitoterápico com potencial valor econômico, uma vez que todas as partes da planta

são utilizadas pela população local (PAULA-JÚNIOR, 2006; ROMANCINI, AQUINO, 2007; PASSOS, 2002).

Entende-se que para prevenir o cérebro de doenças degenerativas, os tratamentos fitoterápicos são alternativas por conta de seus níveis de reações adversas. Para tanto, é fundamental a inserção de plantas medicinais que dispõem de ações como antioxidantes, anti-inflamatórias, vasodilatadoras que carregam diversos benefícios quando inseridos na dieta alimentar. Estudos prévios vem expondo potencial antioxidante dos extratos da folha do pequizeiro ((MARQUES et al., 2000; BEZERRA et al., 2002; DUAVY et al., 2012; ARARUNA, 2013; ARARUNA, 2014). Sendo assim, este trabalho tem como objetivo a realização de um estudo do perfil fitoquímico, análise da atividade antioxidante e toxicidade dos extratos da folha de *Caryocar coriaceum* com vistas à prevenção/tratamento da DA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo bioprospectivo e da atividade biológica das folhas do *Caryocar Coriaceum* com vistas a utilização para a doença de Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento teórico correlacionando o uso de plantas medicinais no tratamento da DA;
- Realizar o estudo fitoquímico dos extratos obtidos a partir da folha do *C. coriaceum* com a finalidade de identificar as principais classes de metabólitos secundários presentes nos seus extratos;
- Realizar a caracterização química dos extratos obtidos a partir da folha do *C. coriaceum*;
- Determinar a atividade antioxidante dos extratos obtidos a partir das folhas do *C. coriaceum*;
- Verificar a toxicidade dos extratos obtidos a partir das folhas do *C. coriaceum*;
- Correlacionar a função degenerativa da DA com os grupos e/ou de metabólitos secundários encontrados através da análise fitoquímica e CLAE.

3 BIOPROSPECÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE *IN VITRO* E TOXICIDADE DA FOLHA DO *Caryocar Coriaceum* DO CERRADO TOCANTINENSE

Resumo

Atualmente o bioma Cerrado é um grande alvo de pesquisas devido a sua diversidade de plantas medicinais. Algumas doenças, como as neurodegenerativas, vêm utilizando dessas terapias alternativas para sua profilaxia. O pequizeiro, *Caryocar coriaceum*, é uma espécie típica do cerrado brasileiro, com funções terapêuticas conhecidas, entretanto com ativos biológicos pouco caracterizados. Este trabalho tem como objetivos determinar o perfil fitoquímico, avaliar o potencial antioxidante e a toxicidade dos extratos das folhas do *C. coriaceum*. Os extratos foram obtidos usando duas metodologias: i) etanol 70% em aparato Soxhlet, originando o extrato bruto hidroetanol (EBH); ii) extração sequencial, iniciando com o desengorduramento, seguido da extração com metanol e etanol 70%, originando os extratos sequenciais metanol (ESM) e etanol (ESE). A triagem fitoquímica detectou presença de flavonoides, taninos, fitoesteróis/triterpenoides, quinonas e saponinas. Foi determinado teor de fenólicos totais com teores majoritários no EBH ($422,55 \pm 28,23$ mg EAG/g), flavonoides totais com maior teor no ESM ($82,39 \pm 2,05$ mg ER/g) e o potencial antioxidante pelo método DPPH revelou que o EBH ($17,97 \pm 2,49$ A $\mu\text{g/ml}$) e o ESM ($16,99 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$) são equivalentes à atividade ao padrão rutina ($\text{IC}_{50} = 15,85 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$). Na caracterização química por CLAE foram identificados ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido *p*-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isoharmetina. A toxicidade, comprovada pelo método *Allium cepa*, revelou, com exceção do ESM, que os demais extratos apresentam toxicidade a partir de 50 $\mu\text{g/ml}$, na qual indicam uma atividade inibitória das folhas do *C. coriaceum*. Os resultados sugerem potencial atividade antioxidante, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral e neuroprotetora da *C. coriaceum* que podem auxiliar na prevenção de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Caracterização química, Compostos Fenólicos, Pequi, Toxicidade.

Abstract

Currently, the Cerrado biome is a major target for research due to its diversity of medicinal plants. Some diseases, such as neurodegenerative ones, have been using these alternative therapies for their prophylaxis. The pequi tree, *Caryocar coriaceum*, is a typical species from the Brazilian cerrado, with known therapeutic functions, however with poorly characterized biological assets. This work aims to determine the phytochemical profile, evaluate the antioxidant potential and toxicity of extracts from *C. coriaceum* leaves. The extracts were obtained using two methodologies: i) 70% ethanol in a Soxhlet apparatus, originating the crude hydroethanol extract (EBH); ii) sequential extraction, starting with degreasing, followed by extraction with methanol and 70% ethanol, originating the sequential extracts methanol (ESM) and ethanol (ESE). Phytochemical screening detected the presence of flavonoids, tannins, phytosterols/triterpenoids, quinones and saponins. Total phenolic content was determined with major contents in EBH (422.55 ± 28.23 mg EAG/g), total flavonoids with higher content in ESM (82.39 ± 2.05 mg ER/g) and antioxidant potential by the DPPH method revealed that EBH (17.97 ± 2.49 A $\mu\text{g/ml}$) and ESM (16.99 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$) are

equivalent to the activity of the standard rutin ($IC_{50} = 15.85 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$). In the chemical characterization by HPLC, gallic acid, catechin, syringic acid, chlorogenic acid, p-coumaric acid, naringin, vitexin, rutin and isoharmetin were identified. The toxicity, proven by the *Allium cepa* method, revealed, with the exception of ESM, that the other extracts show toxicity from $50\mu\text{g/ml}$, which indicates an inhibitory activity of the leaves of *C. coriaceum*. The results suggest potential antioxidant, hepatoprotective, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor and neuroprotective activities of *C. coriaceum* that may help prevent neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Keywords: Chemical characterization, Phenolic compounds, Pequi, Toxicity.

3.1 INTRODUÇÃO

O bioma Cerrado é conhecido como a savana mais rica do mundo, sendo o segundo maior bioma da América do Sul, ocupando cerca de 22% do território nacional (FERNANDES et al., 2016), abrangendo mais de 11.600 espécies vegetais já catalogadas, incluindo uma variedade em plantas com aplicabilidade na medicina (MAMEDE; PASA, 2019).

A rica biodiversidade do cerrado proporciona oportunidades para que a fitoterapia seja fonte abundante de pesquisa no tratamento de enfermidades (SILVA et al., 2018). As doenças neurodegenerativas vêm sendo alvo de pesquisas com terapias alternativas que almejam retardar e minimizar consequências dessas doenças (LEMES et al., 2017).

O uso de plantas medicinais exibe grande significado socioeconômico na qualidade de vida nas comunidades de baixa renda devido aos baixos custos (RODRIGUES; CARVALHO, 2001). Entretanto, desafios como desmatamento e queimadas ameaçam áreas de reserva legal, o que compromete a disponibilidade futura, levando à perda da biodiversidade medicinal (SILVA et al., 2010).

A espécie *Caryocar coriaceum* Wittm, popularmente conhecida como pequi, é uma dicotiledônea, com 25 espécies catalogadas na Caatinga e no Cerrado brasileiro, presente nos estados do Distrito Federal, Goiás, Tocantins, Minas Gerais, Mato Grosso, São Paulo, Bahia e Piauí (SALVIANO et al., 2002) e pertencente à família *Caryocaraceae*. O pequi apresenta troncos com casca áspera e ramos grossos e tortuosos, podendo atingir até 10 metros de altura. Sua folhagem é pilosa, recoberta com pelos curtos, formadas por três folíolos com as bordas recortadas e nervuras bem marcadas (ALVES et al., 2017). Seu fruto é formado por um exocarpo com coloração marrom esverdeada, mesocarpo externo formado por uma polpa branca, mesocarpo interno com coloração amarelo-claro a alaranjado escuro e o endocarpo espinhoso protege a semente (SILVA; MEDEIROS FILHO, 2006).

Estudos etnofarmacológicos e etnobotânicos evidenciam a real eficácia do *C. coriaceum* em tratamentos de doenças (BATISTA et al., 2010). Relatos da medicina popular indicam o uso das folhas do *Caryocar coriaceum* com efeitos hepatoprotetores, devido aos seus altos teores de taninos (ALVES et al., 2017), sendo também usadas no tratamento de resfriados, gripes, alterações menstruais (BATISTA et al., 2010), infecções virais (ARARUNA et al., 2013), infecções broncopulmonares e em dores osteomusculares (KERNTOPF et al., 2013). Os usos terapêuticos com finalidade antioxidante, podem ser explicados devido à alta incidência de raios solares em seu habitat natural, estimulando a geração de radicais livres (CARVALHO et al., 2015).

Apesar de relatos frequentes do uso da planta como uso terapêutico, existem poucos trabalhos científicos que relatam o uso medicinal, a caracterização química de seus princípios ativos e a toxicidade do uso da folha do do *C. coriaceum*.

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo a realização de uma triagem fitoquímica, determinação do potencial antioxidante *in vitro* e avaliação da toxicidade dos extratos da folha do *C. coriaceum*.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Coleta e tratamentos prévios

A coleta da folha do *Caryocar coriaceum* ocorreu dentro do perímetro urbano da cidade de Palmas - TO, entre as coordenadas 10°11'06" S e 48°21'22" W. As amostras foram tombadas e incorporadas ao acervo do herbário (HUTO) da Universidade Estadual do Tocantins - UNITINS, no município de Palmas, sob o registro 7787 e realizado cadastro no Sistema Nacional de Patrimônio Genético (SisGen), sob o cadastro AC864BD. Após a coleta, o material vegetal foi seco em estufa a 60 °C pelo período de 48 horas, pulverizado em moinho de facas tipo Willey (Fortinox STAR FT 50) com granulometria abaixo do Mesh 20 e armazenado em recipiente de vidro livre de contaminação, preservando-a de umidade e ao abrigo da luz.

3.2.2 Extração

Para a obtenção do extrato utilizou-se o método extrativo à quente em sistema fechado por meio do equipamento soxhlet por um período de 5h de refluxo. Duas

metodologias de extração foram realizadas. Na primeira foi utilizada a proporção de 5 g do pó da droga vegetal (pó da folha) em 200 ml de Etanol 70%, originando o extrato bruto hidroetanol (EBH). Utilizando-se a mesma proporção (5g/200ml) foi realizada a extração sequencial iniciando-se com o solvente hexano, para o desengorduramento da amostra, seguido de metanol e etanol 70%. A amostra passou por um período de 12h de secagem a temperatura ambiente, antes da aplicação do próximo solvente. Esta metodologia originou o extrato sequencial metanol (ESM) e o extrato sequencial etanol (ESE), respectivamente.

Após o término do processo, cada solvente foi removido por evaporação em evaporador rotativo a -600 mmHg e temperatura de 45 °C. Os extratos foram liofilizados no Liofilizador de bancada L101 da LIOTOP e armazenados em frascos estéreis até a análise.

3.2.3 Triagem fotoquímica

Os extratos foram submetidos a testes fitoquímicos preliminares, baseados em reações de precipitação e coloração, com os ensaios específicos para flavonoides, taninos, quinonas, fitoesteróis, saponinas e alcaloides conforme a metodologia proposta por Saraiva et al. (2018), Silva e Lima (2016) e Simões et al. (2017).

Foram realizados três testes para análise de flavonoides: testes com hidróxido de sódio (NaOH) a 5%; testes utilizando cloreto férrico (FeCl_3) a 2%; e testes com fita de magnésio e ácido clorídrico concentrado.

Para a detecção de taninos foram realizados quatro testes: o primeiro com FeCl_3 a 3% na qual a coloração azul-preto indica presença de tanino hidrolisável e verde para tanino condensado; o segundo utilizou acetato de chumbo ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) 10%; o terceiro com $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 10% e ácido acético (CH_3COOH) 10% e o quarto utilizando acetato de cobre 5%.

Fitoesteróis/triterpenóides foram analisados utilizando clorofórmio (CHCl_3), anidrido acético e ácido sulfúrico (H_2SO_4) observando o desenvolvimento de cores e utilizando clorofórmio, ácido acético glacial, FeCl_3 a 3% e H_2SO_4 .

A presença de quinonas foi analisada usando CHCl_3 e NaOH a 5% esperando uma coloração roxa; saponinas usando água fervente para quantificar a espuma produzida com sua agitação e alcaloides utilizando o reagente de dragendorff e ácido clorídrico 10% observando a formação de precipitado de coloração laranja a vermelho.

3.2.4 Determinação de Fenóis Totais

A quantificação dos compostos fenólicos totais foi realizada pelo método Folin-Ciocalteu, conforme descrito por Amorim et al. (2012) empregando-se ácido gálico como padrão. Soluções metanólicas (0,2 mL) do extrato (1 mg/mL, p/v) ou do padrão (4 a 120 µg/mL, p/v) foram misturadas com solução aquosa do reagente Folin-Ciocalteu (0,5 mL a 10%, v/v), carbonato de sódio (1 mL a 7,5%, p/v) e 8,3 mL de água destilada, cuidadosamente agitados e mantidos por 30 minutos ao abrigo da luz. A absorbância foi mensurada a 760 nm, em espectrofotômetro UV-VIS HACH DR 5000. O teor de fenólicos totais foi determinado por interpolação da absorbância das amostras contra a curva padrão ($y = 0,0022x + 0,0286$, $R^2 = 0,9689$) construída com diferentes concentrações do padrão de ácido gálico em metanol. O resultado foi expresso em miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato liofilizado (mg EAG/g). Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

3.2.5 Determinação de Flavonoides

A quantificação de flavonoides totais foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Peixoto-Sobrinho et al. (2008) e modificado por Soares et al. (2017). As reações foram realizadas em triplicata e mediante a mistura de 0,5 mL de soluções metanólicas do extrato (1mg/mL, p/v) ou do padrão (10 a 400 µg/mL, p/v) com uma solução aquosa de ácido acético (0,5 mL a 60%, v/v), solução metanólica de piridina (2 mL a 20%, v/v), cloreto de alumínio (1 mL a 5%, p/v) e água milli-Q (6 mL). Um branco foi construído pela junção de todos os componentes da reação e o extrato ou padrão, substituindo-se o cloreto de alumínio por metanol. O complexo reacional e o branco foram cuidadosamente agitados e mantidos por 30 minutos ao abrigo da luz, e as absorbâncias medidas a 420 nm, em espectrofotômetro conforme análise anterior. Os teores de flavonoides totais foram determinados por interpolação das absorbâncias das amostras (descontando a absorbância do branco) contra uma curva de calibração ($y = 0,0022x - 0,0124$, $R^2 = 0,999$) construída com as diferentes concentrações do padrão rutina e expressos como miligramas equivalentes de rutina por grama de extrato liofilizado (mg ER/g).

3.2.6 Determinação de Atividade antioxidante

A capacidade antioxidante foi mensurada pelo método baseado na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), seguindo as descrições de Brand-

Williams et al. (1995), tendo como controle positivo o padrão rotina. Em triplicata, 0,5 mL de diferentes concentrações dos extratos ou padrões (10 – 200 µg/mL, p/v) foram adicionados a uma solução metanólica de DPPH (3 mL a 40 µg/mL, p/v). Um branco foi construído pela substituição do DPPH por metanol no meio reacional. O complexo reacional e o branco foram agitados e mantidos por 30 minutos ao abrigo da luz, e as absorvâncias medidas a 517 nm em espectrofotômetro calibrado com metanol. A absorvância da solução de DPPH a 40 µg/mL também foi medida e utilizada como controle negativo. A atividade de remoção de radicais livres ou atividade antioxidante foi expressa como a porcentagem de inibição determinada pela equação (1):

$$AA(\%) = \frac{(Ac - (Aa - Ab))}{Ac} \times 100 \quad (1)$$

Onde: AA(%) é a porcentagem de atividade antioxidante; Ac, a absorvância do controle negativo; Aa, a absorvância da amostra; Ab, a absorvância do branco. O valor de IC₅₀ (µg/mL) foi calculado denotando a concentração de uma amostra necessária para diminuir a absorvância em 517 nm em 50%.

3.2.7 Caracterização por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Os extratos das folhas de *C. coriaceum* foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) usando um cromatógrafo marca Shimadzu® (Kyoto, Japão) equipado com bomba LC-10AT, degaseificador DGU-14A, detector UV-VIS SPD-10A, forno de coluna CTO-10A, Injetor manual Rheodyne (circuito 20 µL) e integrador CLASS SLC-10A. Foi usada coluna Phenomenex Luna C18 de 5 µm (250 mm × 4,6 mm) com cartuchos C18 Phenomenex Security Guard de conexão direta (4 × 3,0 mm²) preenchidos com material semelhante ao da coluna principal a 22 °C de temperatura. A detecção UV foi a 280 nm. A resposta do detector foi gravada e integrada usando o software Class-VP. A fase móvel consistiu em 0,1% de ácido fosfórico em água (fase A) e 0,1% de ácido fosfórico em água / acetonitrila / metanol (54: 35: 11 v/v) (fase B) sob o seguinte perfil de gradiente: 0–5 min, 0% B; 5–10 min, 30% B, 10–20 min, 40% B, 20–60 min 40% B, 60–70 min 50% B, 70–90 min 60% B, 90–100 min 80% B, 100–110 min 100% B, com fluxo de 1.0 mL/min. Os compostos foram identificados por comparação entre o tempo de retenção das amostras e padrões autênticos, tais como ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido *p*-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isoharmetina (Sigma®). Os extratos foram dissolvidos no solvente de eluição e os padrões em metanol. Antes da análise, todos os extratos (1 mg /

mL) e padrões autênticos (0,18 mg/mL) foram filtrados usando filtros de membrana de polivinilideno difluoreto (PVDF) com 0,22 μ m.

3.2.8 Avaliação da Toxicidade

As análises de toxicidade foram conduzidas conforme recomendado por Meneguetti et al. (2014), com modificações. No experimento foram utilizados exemplares da espécie *Allium cepa*, de tamanho uniforme, de mesma origem, não germinada e saudável, adquiridas no comércio de Palmas - TO. Após a retirada da casca e limpeza do bulbo, as cebolas (bulbos) foram submersas em 50 ml de água mineral durante 48 horas a 25 °C para crescimento das raízes e separação de cebolas saudáveis. Após esse período as cebolas tiveram suas raízes aparadas para, então, serem submersas em 50 ml de extratos aquosos da folha do *C. coriaceum* sob diferentes concentrações das amostras (50, 250, 750 μ g/ml), e o grupo controle foi submerso em 50ml de água mineral a 25 °C por cinco dias. Ao findar do período, o número de raízes germinadas de cada cebola foi contado e as três maiores foram medidas com paquímetro digital. As análises foram realizadas em triplicatas.

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado em esquema fatorial, arranjo (4 \times 3) com 9 tratamentos: o controle, três concentrações de cada extrato e três repetições por tratamento. O Índice de Crescimento Relativo (ICR) foi determinado através do crescimento radicular do controle e dos extratos segundo Young et al. (2012), obtido pela equação (2):

$$\text{ICR} = \text{RLS} / \text{RLC} \quad (2)$$

Em que RLS é o comprimento da raiz da amostra e RLC é o comprimento da raiz do controle. O efeito do extrato em relação ao controle foi determinado em função do ICR que se subdivide em 3 categorias:

- 1- $\text{ICR} < 0,8$: Inibição do crescimento (I);
- 2- $0,8 \leq \text{ICR} \leq 1,2$: Mesmo efeito controle (MC);
- 3- $\text{ICR} > 1,2$: Estímulo do crescimento (E).

3.2.9 Análise Estatística

Os experimentos realizados em triplicata tiveram os resultados expressos em média \pm desvio padrão. Todos os dados de fenóis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante

foram analisados por meio do programa SISVAR versão 5.6 (FERREIRA, 2008). O IC₅₀ foi determinado a partir do programa GRAPHPAD PRISM 8. Foram utilizados análise de variância (ANOVA) e o teste de Tukey para identificar diferenças significativas entre as médias ($p < 0,05$).

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Triagem fitoquímica

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para os testes indicativos de grupos de metabólitos secundários nos extratos das folhas da *C. coriaceum*.

Tabela 1: Triagem fitoquímica preliminar dos extratos da folha da *C. coriaceum*. (EBH = Extrato Bruto Hidroetanol; ESM = Extrato Sequencial Metanol; ESE = Extrato Sequencial Etanol).

Grupo de metabólito secundário	EBH	ESM	ESE
Flavonoides	+	+	+
Taninos	+	+	+
Fitoesteróis/Triterpenóides	+	+	-
Quinonas	-	-	+
Saponinas	-	+	-
Alcaloides	-	-	-
Glicosídeos Antraquinônicos	-	-	-

+ presença; - ausência

Conforme demonstrado na Tabela 1, houve variações em relação à presença de grupos de metabólitos secundários como flavonoides, taninos, fitoesteróis, triterpenóides, quinonas e saponinas, destacando-se o ESM que apresentou resultado positivo na maioria dos testes. Araruna (2012), em estudo fitoquímico com extratos das folhas da *C. coriaceum* também encontrou taninos e flavonoides, porém alcaloides e os glicosídeos antraquinônicos não foram detectados. Na região em que o estudo foi realizado, Palmas – TO, é encontrada somente a espécie *C. coriaceum* (HAIDAR; DIAS; PINTO, 2013), verificando-se que existem poucas publicações em relação aos estudos fitoquímicos com a espécie, sendo a *Caryocar brasiliense* a espécie que mais se destaca em bancos de dados.

Estudos sobre flavonóides evidenciam sua utilidade no tratamento de doenças neurológicas e relevam também que podem se ligar a numerosas proteínas modificando seus transportadores, eliminando os radicais livres, levando a uma alta atividade antioxidante aumentando as capacidades cognitivas humanas (AYAZ et al., 2019).

A partir do estudo de extratos das folhas do *C. coriaceum*, Duavy et al. (2012) encontraram taninos e não detectaram a presença de alcaloides. Marques et al. (2000) indicaram a presença de taninos, flavonoides, esteroides, triterpenoides e saponinas no extrato das folhas do *C. coriaceum*. Bezerra et al. (2002) também citaram a presença de flavonoides, saponinas e taninos condensados e hidrolisáveis verificados na prospecção fitoquímica nas folhas de *C. brasiliense*.

Atribuem-se aos flavonóides propriedades antiespasmódica, anti-inflamatória, antialérgica, anti-ulcerogênica e antiviral (CARVALHO et al., 2015). O efeito dos flavonóides na formação da proteína tau hiperfosforilada melhora a cognição devido ao aumento do fluxo sanguíneo e estimulação neural. Os seus efeitos neuroprotetores evitam o início e/ou progressão de doenças com diminuição da função cognitiva (AYAZ et al., 2019).

Aos taninos faz-se associação com atividade anticarcinogênica, cicatrizante, quelante, efeitos antifúngicos e antimicrobianos, e, devido à sua ação hemostática, podem ser utilizados como antídoto em casos de intoxicações por metais pesados e derivadas de fungos, bactérias e até de animais (BATISTA, 2010; CARVALHO et al., 2015).

Os esteroides são propulsores de fármacos como anticoncepcionais, anti-inflamatórios e anabolizantes (DIAS, MORAIS, 2011). As saponinas tem ações farmacológicas como anti-inflamatória, larvicida, hipocolesterolemiantes, expectorante, ventrópica, moluscicida e cicatrizante (CARVALHO et al., 2015).

As quinonas são definidas como o metabólito que possui características de indução de enzimas de desintoxicação, atividades antioxidante, anti-inflamatória e efeito indutor de citoproteção (BOLTON, DUNLAP, 2017).

3.3.2 Determinação do teor de Fenóis Totais, Flavonoides Totais e Atividade Antioxidante

A Tabela 2 mostra os teores de fenóis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante obtidos para os extratos da folha do *C. coriaceum*.

Tabela 2 – Quantificação dos teores de fenóis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante dos extratos da folha do *C. coriaceum* (EBH = Extrato Bruto Hidroetanol; ESM = Extrato Sequencial Metanol, ESE = Extrato Sequencial Etanol; RUT = Rutina).

Extrato	Fenóis Totais (mg EAG/g)	Flavonoides Totais (mg ER/g)	DPPH IC ₅₀ (µg/ml)
EBH	422,55 ± 28,23 A	72,91 ± 3,18 B	17,97 ± 2,49 A
ESM	319,52 ± 21,31 B	82,39 ± 2,05 A	16,99 ± 0,66 A
ESE	189,82 ± 11,06 C	35,78 ± 3,53 C	25,32 ± 2,71 B
RUT	-	-	15,85 ± 0,08 A

Médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$). – não detectado.

Analisando os resultados apresentados na Tabela 2, verifica-se que houve variação significativa ($p < 0,05$) no conteúdo de compostos fenóis totais. No EBH foram encontrados teores majoritários de fenóis totais ($422,55 \pm 28,23$ mg EAG/g) em relação aos teores dos demais extratos (ESM $319,52 \pm 21,31$ mg EAG/g e ESE $189,82 \pm 11,06$ mg EAG/g).

Apesar de haver muitos trabalhos na literatura a respeito do estudo de fenólicos totais do gênero *Caryocar*, ainda é escasso o número estudos em relação ao uso folha, principalmente no que se refere aos estudos com a espécie *C. coriaceum*.

Araruna (2013), verificou a presença de taninos e flavonóides nas folhas do *C. coriaceum* e ressalta que fenóis e flavonoides são encontrados na família *Caryocar*, no qual ambos já foram citados como compostos bioativos para o aumento da atividade antioxidante, evidenciando os achados deste estudo. Ayaz et al. (2019) relatam que os flavonóides atuam em vias neuronais regulando o sistema antioxidante do corpo, no reparo neuronal e na plasticidade sináptica modulando o fluxo sanguíneo cerebral inibindo o processo neuropatológico de doenças com a DA.

A partir dos teores de flavonoides totais encontrados, destaca-se que todos os extratos foram estatisticamente diferentes, tendo o ESM o maior teor ($82,39 \pm 2,05$ mg ER/g), seguido pelo EBH ($72,91 \pm 3,18$ mg ER/g). Lacerda et al. (2017) detectaram para o extrato hidroetanólico (50%) da folha do *C. coriaceum*, 89 mg ER/g de flavonoides totais, valor aproximado aos teores obtidos para os extratos ESM e EBS neste estudo.

Os valores de atividade antioxidante encontrados para os extratos EBH ($17,97 \pm 2,49$ A µg/ml) e ESM ($16,99 \pm 0,66$ µg/ml) são equivalentes à atividade do padrão rutina (IC₅₀= $15,85 \pm 0,08$ µg/ml), indicando potente efeito antioxidante destes extratos, o que pode auxiliar no atraso do processo de estresse oxidativo e consequentemente na função neuroprotetora para doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, visto que o efeito antioxidante em

concentrações reduzidas, conseguem inibir ou atrasar significativamente o processo de estresse oxidativo (RAJENDRAN et al., 2014; PISOSCHI, POP, 2015).

Araruna (2014) relata que é considerado potencial antioxidante Concentração eficiente de inibição 50% (CE_{50}) < 500 $\mu\text{g/ml}$. E de acordo com seu estudo pode-se verificar que os extratos foliares do *C. coriaceum* (CE_{50} = 5,02 \pm 4,37 $\mu\text{g/ml}$) possuem alto fator antioxidante, que vem de encontro com o estudo de Fortunato (2016), no qual relata atividade antioxidante nos extratos das plantas: *Myrtus communis* L. (IC_{50} = 15,10 \pm 1,95 $\mu\text{g/mL}$), *Portulaca oleracea* L. (IC_{50} = 325,99 \pm 3,04 $\mu\text{g/mL}$), *Geranium purpureum* Vill. (IC_{50} = 5,72 \pm 2,90 mg/mL), *Rubus ulmifolius* Schott (IC_{50} = 22,69 \pm 0,88 $\mu\text{g/mL}$), citando uma contribuição na atenuação dos sintomas da DA e alto poder antioxidante, o que também foi verificado nesse estudo.

A Figura 1 apresenta os percentuais de atividade antioxidante frente à variação de concentração dos extratos obtidos da folha do *Caryocar coriaceum* nos extratos.

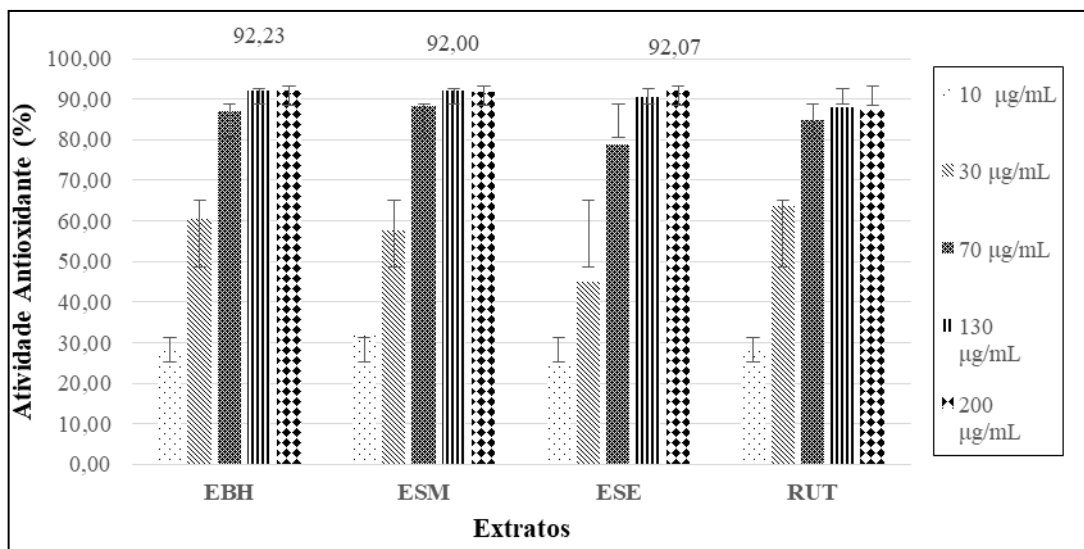


Figura 1. Porcentagem de atividade antioxidante dos EBH, ESM e ESE obtidos da folha do *C. coriaceum*. e do RUT nas concentrações (10, 30, 70, 130 e 200 $\mu\text{g/mL}$), pelo método DPPH.

Na Figura 1 observa-se que os extratos, a partir da concentração de 70 $\mu\text{g/mL}$, atingiram atividade antioxidante acima de 70%.

Ferreira (2019) relatou que extratos que apresentam atividade antioxidante superior a 70% são considerados eficazes. Miranda et al. (2019) em pesquisa, citaram um IC_{50} = 9,7 $\mu\text{g/mL}$ para as folhas do *C. coriaceum*, o que está de acordo com os resultados encontrados nessa pesquisa.

A atividade antioxidante do EBH atingiu valor máximo (92,23%) na concentração 130 µg/mL. Na mesma concentração o ESM também atingiu seu percentual máximo (92,00%). Para o ESE, na concentração 200 µg/mL, 92,07% de resposta é o máximo observado, valor bem aproximado aos máximos dos extratos supracitados, embora na concentração 130 µg/mL a resposta da atividade antioxidante seja bem próxima a 92%.

Percebe-se assim, que as metodologias de extração não interferiram na resposta máxima da atividade antioxidante entre os extratos.

3.3.3 Caracterização por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

O perfil cromatográfico dos extratos da folha do *Caryocar coriaceum* obtido por CLAE é apresentado na Figura 2 e as substâncias detectadas são mostradas na Tabela 3. O tempo de retenção das amostras e os padrões autênticos permitiram a identificação dos compostos fenólicos em todos extratos analisados.

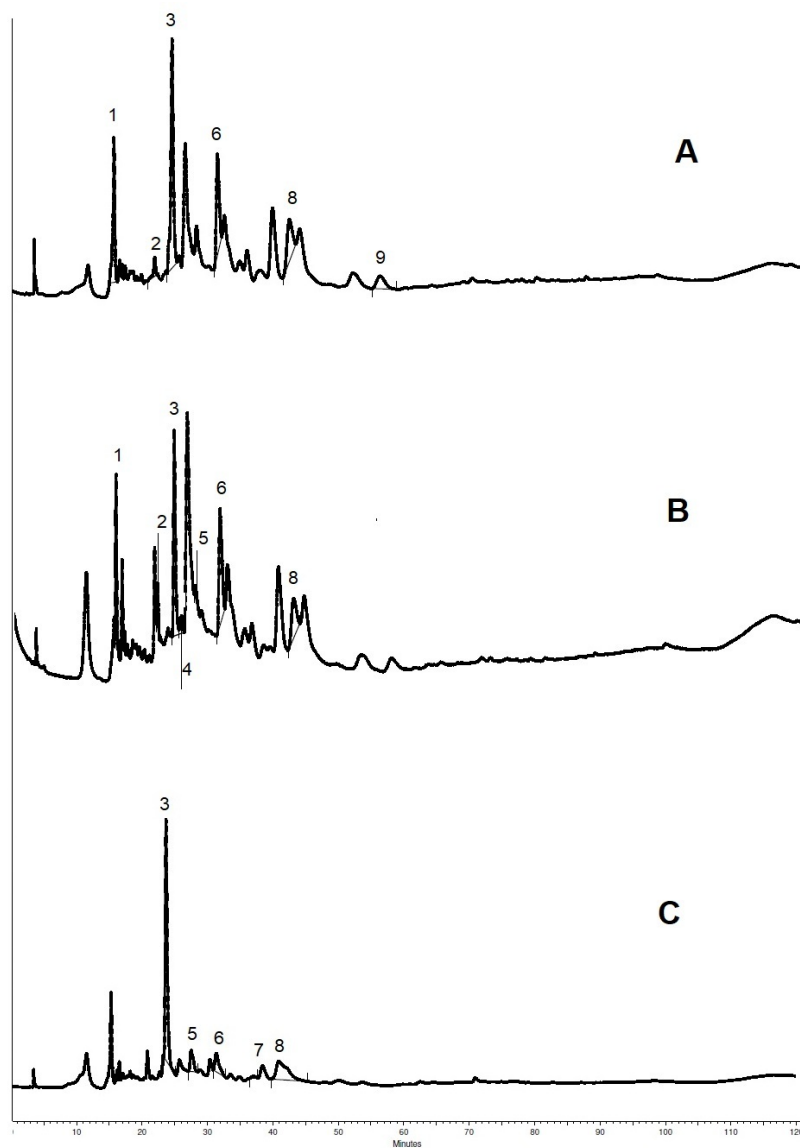


Figura 2 – Perfil cromatográfico dos extratos da folha do *C. coriaceum*., extrato bruto hidroetanol (A), extrato sequencial metanol (B) e extrato sequencial etanol (C) detectados a 280 nm. Pico 1: Ácido gálico (TR: 15,720); Pico 2: Catequina (TR: 21,950); Pico 3: Ácido siríngico (TR: 24,590); Pico 4: Ácido clorogênico (TR: 25,650); Pico 5: Ácido *p*-cumárico (TR: 27,510); Pico 6: Naringina (TR: 31,530); Pico 7: Vitexina (TR: 37,040); Pico 8: Rutina (TR: 42,550); Pico 9: Isoharmetina (TR: 56,350).

Tabela 3 – Compostos fenólicos identificados por CLAE nos EBH, ESM e ESE obtidos a partir da folha do *C. coriaceum*.

Pico	Compostos fenólicos	RT (min)		
		EBH	ESM	ESE
1	Ácido gálico	15,720	15,640	-
2	Catequina	21,950	21,990	-
3	Ácido siríngico	24,590	24,530	23,670
4	Ácido clorogênico	-	25,650	-
5	Ácido <i>p</i> -cumárico	-	27,770	27,510
6	Naringina	31,530	31,530	31,360
7	Vitexina	-	-	37,040
8	Rutina	42,550	42,820	40,900
9	Isorhamnetina	56,350	-	-

Na análise por CLAE, foi detectada a presença de ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido *p*-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isorhamnetina na folha do *C. coriaceum*. O ácido siríngico, naringina e rutina foram detectados em todos os extratos. Através dos cromatogramas do ESM e do ESE observou-se que, o desengorduramento preliminar da amostra, facilitou a extração de alguns compostos, tais como catequina, o ácido clorogênico e o ácido *p*-cumárico.

Araruna (2013) também encontrou nos extratos hidroalcolico e fração metanólica os compostos: ácido gálico, ácido clorogênico e rutina nas folhas do *C. coriaceum*. Duavy et al. (2019) avaliaram o extrato aquoso das folhas do *C. coriaceum* e identificaram os compostos fenólicos: ácido gálico, catequina, rutina e ácido clorogênico. Lacerda Neto et al. (2017) também relataram a presença da rutina e ácido clorogênico no extrato hidroetanólico (50%) da folha do *Caryocar coriaceum*, coletadas no Ceará. Oliveira et al. (2018b) confirmaram em seus estudos que a fração butanólica da folha do *C. brasiliense* apresenta vários compostos fenólicos, dentre eles a vitexina. Ferreira (2019) detectou nos extratos etanólicos (95%) da casca do fruto da espécie *C. brasiliense* o ácido *p*-cumárico.

O ácido gálico apresenta acentuada atividade inibitória, tanto na formação de espécies reativas de oxigênio, como antimicrobiana sobre *H. pylori* (WOLF, 2017). É também descrito como agente antifúngico contra *Colletotrichum truncatum*, *Alternaria alternata*, *Fusarium sambucinum*, *Fusarium verticillioides* e *Biomphalaria glabrata* (ASCARI et al., 2013; OSORIO et al., 2010).

A catequina é um polifenol com atividade antioxidante, com ação inibitória de enzimas, possuindo também ação antimicrobiana, antiviral e anticarcinogênica (BAE et al., 2020; SCHMITZ et al., 2009).

O ácido siríngico possui comprovadas atividades antioxidante (MEMON et al., 2010), hepatoprotetora (MALHI et al., 2014) e antidepressiva (DALMAGRO et al., 2017). Destaca-se também que o ácido siríngico possui elevada ação anti-inflamatória, com elevado potencial de uso no tratamento da Doença de Alzheimer, uma vez que estabiliza o comportamento neurocomportamental as imparidades dos portadores da morbidade (ZHAO et al., 2020).

O ácido clorogênico, detectado apenas no ESM, possui efeito vasodilatador, em virtude de sua conversão em ácido ferúlico, que influencia diretamente na produção de óxido nítrico, apresenta assim atividade anti-hipertensiva. O ácido clorogênico associado a outros compostos pode aumentar o potencial antimicrobiano do extrato (ARARUNA et al., 2013). Silva et al. (2020) em seu estudo identificou efeito neuroprotetor contra déficits na memória.

Nos ESM e EBH identificou-se o ácido p-cumárico, um ácido fenólico com reconhecida atividade antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória e antimicrobiana (BÚFALO et al., 2013; CANÇÃO et al., 2011; LOU et al., 2012; PENG et al., 2015). O ácido p-cumárico foi identificado no café e verificou-se que possui ação antioxidante que pode auxiliar na prevenção para doença de Alzheimer (ALVES; CASAL; OLIVEIRA, 2009).

O composto naringina é um flavonóide que geralmente está presente em frutas cítricas, dando a característica amarga da fruta, descrição verificada em alguns frutos do gênero *Caryocar*. Possui elevada atividade antioxidante e anti-inflamatória, há linhas de investigações sobre o seu uso no tratamento para obesidade, diabetes, hipertensão e síndrome metabólica (ALAM et al., 2014). Também possui efeito neuroprotetor e regulação de radicais livres auxiliando na prevenção de doenças neurodegenerativas (TELES et al., 2018).

A vitexina, detectada apenas no ESE, possui ação antioxidante, anticâncer, antiviral, anti-inflamatório, propriedades anti-hipertensivas e anti-hepatotóxicas, além de inibir as enzimas α -amilase e α -glucosidase (ABU BAKAR, et al., 2018; BORGHI et al., 2013; BAHAREH et al., 2017; KRATOVIC et al., 2008; KUMAR et al., 2011; YANG et al., 2013).

O composto fenólico, rutina, possui atividade antimicrobiana contra *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Possui atividade antioxidante, mais expressamente na ação neuroprotetora, realizada através do controle da enzima acetilcolinesterase (PARK, 2010). Apresenta também a ação de redução da pressão arterial, de

umentar o colesterol-HDL e atividades antiviral e anticarcinogênica (JANBAZ et al., 2002; PU et al., 2007).

A isorhamnetina, detectada apenas no EBH, apresenta funções biológicas variadas como antioxidação, antiinflamação, anti-tumoral, anti-viral, antimicrobiana, proteção cardiovascular, neurodegenerativa, hepatoprotetora e antidiabética (KANDAKUMAR; MANJU, 2017). Também revelou um efeito neuroprotetor melhorando a cognição, atividade antioxidante e plasticidade sináptica favorecendo a profilaxia para doenças neurodegenerativas (AYAZ et al., 2019).

O ácido siríngico, naringina e isoharmetina foram relatados pela primeira vez como constituintes de extratos do gênero *Caryocar*.

Os compostos encontrados na CLAE das folhas do *C. Coriaceum* demonstram grande potencial no auxílio ao combate a danos oxidativos e neuroprotetores podendo ajudar na profilaxia de doenças como o Alzheimer.

3.3.4 Avaliação da Toxicidade

Os índices de crescimento relativo dos extratos obtidos da folha do *C. coriaceum* estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Índice de crescimento relativo (ICR) dos extratos da folha do *C. coriaceum* obtido pelo método *Allium cepa* frente aos EBH, ESE e ESM nas concentrações de 50, 250 e 750 µg/ml.

Concentração (µg/ml)	ICR		
	EBH	ESM	ESE
50	0,77 (I)	1,27 (E)	0,61 (I)
250	0,94 (MC)	0,73 (I)	0,70 (I)
750	0,65 (I)	0,89 (MC)	0,48 (I)

I - inibição; MC - mesmo controle; E – estímulo

De acordo com a Tabela 4, verificou-se que apenas o ESM, na concentração de 50 µg/ml apresentou estímulo de crescimento.

O extrato EBH apresentou inibição ao crescimento radicular da *A. cepa* nas concentrações de 50 e 750 µg/ml, já na concentração de 250 µg/ml foi determinado que o extrato não interferiu no processo de crescimento, ou seja, esse extrato não apresenta dose-dependência. Em relação ao ESE, há evidências de toxicidade deste extrato, pois houve inibição em todas as concentrações testadas.

Almeida et al. (2010) analisaram a toxicidade pré-clínica (*in vivo*) dos extratos hidroetanólicos (50%) do farelo da casca do *C. brasiliense*, os estudos realizados determinaram para os extratos toxicidade aguda. Estudos genotóxicos (*in vivo*) realizados com extratos hidroetanólicos (50%) da polpa do *Caryocar villosum* tiveram resultados positivos para toxicidade embora não apresentaram a capacidade de atuar como agentes mutagênicos (ALMEIDA et al., 2013), indicando assim baixa correlação com atividades carcinogênicas. Yamaguchi et al. (2017) detectaram alta toxicidade dos extratos hidroetanólicos (80%) da polpa, casca e semente de *C. villosum* frente a cepas tumorais além de alto potencial anti-inflamatório.

Dados referentes a estudos de toxicidade pré-clínica utilizando *Allium cepa* para o *C. coriaceum* não foram encontrados na literatura, sendo esse um dado novo que poderá fornecer subsídio para pesquisas futuras. Porém, são necessários mais testes que afirmem essa propriedade, para que o uso da espécie seja realizado com segurança.

3.5 CONCLUSÃO

A bioprospecção fitoquímica dos extratos da folha do *C. coriaceum* do cerrado tocantinense permitiu a detecção de metabólitos secundários como, flavonoides, taninos, quinonas, saponinas e fitoesteróis.

Todos os extratos estudados apresentaram atividade antioxidante significativa.

A análise por CLAE indicou a presença de ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido p-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isorhamnetina sugerem uma potencial atividade antioxidante, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral e neuroprotetora das folhas do *C. coriaceum*.

Na avaliação da toxicidade, observou-se que a maioria dos extratos inibiram o crescimento radicular, demonstrando possíveis propriedades tóxicas.

É necessário dar continuidade das pesquisas com a espécie *C. coriaceum* para o alcance de novas possibilidades terapêuticas e confirmação dos dados aqui verificados.

REFERÊNCIAS

- ABREU, B. B.; SILVA, M. F. S.; OLIVEIRA, F. C.; ARAÚJO, C. R. M.; PESSOA, C. O. Avaliação da citotoxicidade in vitro da quinona (un4) frente a linhagens tumorais. *Revista Encontros Universitários da UFC, Fortaleza*, v. 3, n. 1, 2018.
- ABU BAKAR, A. R.; MANAHARAN, T.; MERICAN, A. F.; MOHAMAD, S. B. Experimental and computational approaches to reveal the potential of *Ficus deltoidea* leaves extract as α -amylase inhibitor. *Nat. Prod. Res.*, v. 32, n. 4 p. 473–476, 2018.
- ALAM, M. A.; SUBHAN, N.; RAHMAN, M. M.; UDDIN, S. J.; REZA, H. M.; SARKER, S. D. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv. Nutr.* v. 5, n. 4, p. 404–417, 2014.
- ALMEIDA, M. R.; AISSA, A. F.; GOMES, T. D. U. H.; DARIN, J. D. C. ; CHISTE, R. C.; MERCADANTE, A. Z.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. In Vivo Genotoxicity and Oxidative Stress Evaluation of an Ethanolic Extract from Piquia´ (*Caryocar villosum*) Pulp. *JOURNAL OF MEDICINAL FOOD*, 16 (3); 268–271, 2013.
- ALVES, D. R.; ALVES, D. F.; MORAIS, S. M. Estudo químico e atividade antioxidante de extratos das folhas de *Caryocar coriaceum* Wittm. *Revista Interfaces da Saúde · ISSN 2358-517X · ano 4, n. 1, p. 8-14, 2017.*
- ALVES, R. C., CASAL, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade?. *Química Nova [online].*, v. 32, n. 8, p. 2169-2180, 2009.
- AMORIM, E. L. C.; NASCIMENTO, J. E.; MONTEIRO, J. M.; SOBRINHO, T. J. S. P.; ARAUJO, T.; ALBUQUERQUE, U. P. A Simple and Accurate Procedure for the Determination of Tannin and Flavonoid Levels and Some Applications in Ethnobotany and Ethnopharmacology. *Functional Ecosystems and Communities*, v. 2, p. 88-94, 2008.
- ARARUNA, M. K. A.; SANTOS, K.A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; BOLIGON, A. A.; STEFANELLO, S. T. D.; ATHAYDE, M. L. ; SARAIVA, R. A. D.; ROCHA, J. B. T.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R.A. Phenolic composition and in vitro activity of the Brazilian fruit tree *Caryocar coriaceum* Wittm. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 5, p. 178–183, 2013.
- ARARUNA, M. K. A; SARAIVA, R. A. D.; NOGARA, P. A.; ROCHA, J. B. T. et al. Effect of pequi tree *Caryocar coriaceum* Wittm. leaf extracts on different mouse skin inflammation models: inference with their phenolic compound content. *Afri. J. Pharm. Pharmacol.*, v. 18, n. 23, p. 629-637, 2014.
- ASAMI, D. K.; HONG, Y. J.; BARRETT, D. M.; MITCHELL, A. E. Processing-induced changes in total phenolics and procyanidins in clingstone peaches. *J. Sci. Food. Agric.*, v. 83, p. 56-63, 2003.
- ASCARI, J.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D. The Phytochemistry and Biological Aspects of *Caryocaraceae* Family. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Campinas, v. 15, n. 2, p. 293-308, 2013.

- AYAZ, M.; SADIQ, A.; JUNAID, M.; ULLAH, F.; OVAIS, M.; ULLAH, I.; AHMED, J.; SHAHID, M. Flavonoids as Prospective Neuroprotectants and Their Therapeutic Propensity in Aging Associated Neurological Disorders. *Front. Aging Neurosci.*, 2019.
- BAE, J.; KIM, N.; SHIN, Y.; KIM, S.; KIM, Y. Activity of catechins and their applications. *Biomedical Dermatology*, v. 4, n. 8, 2020.
- BAHAREH, A. N.; FARID, H.; MOHTARAM, A.; MARJAN, N. A. 2017. Anti-inflammatory effects of quercetin and vitexin on activated human peripheral blood neutrophils. *J. Pharmacopuncture*, v. 20, p. 127–131, 2017.
- BATISTA, J. S.; SILVA, A. E.; RODRIGUES, C. M. F.; COSTA, K. M. F. M.; OLIVEIRA, A. F. PAIVA, E. S.; NUNES, F. V. A.; OLINDA, R. G. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. *Arq. Inst. Biol.* v. 77, n. 3, p. 441-447, 2010.
- BEZERRA, J. C. B. et al. Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Fitoterapia*, v. 73, n. 5, p. 428-430, 2002.
- BOLTON, J. L.; DUNLAP, T. Formation and biological targets of quinones: cytotoxic versus cytoprotective effects. *Chem Res Toxicol*, v. 30, n. 1, p. 13–37, 2017.
- BORGHI, S. M.; CARVALHO, T. T.; STAURENGO-FERRARI, L.; HOHMANN, M. S.; PINGE-FILHO, P.; CASAGRANDE, R.; VERRI, W. A. Vitexin inhibits inflammatory pain in mice by targeting TRPV1, oxidative stress, and cytokines. *J. Nat. Prod.* v. 76, n. 6, p. 1141–1149, 2013.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm. Wiss. Technol.*, v. 28, p. 25-30, 1995.
- BÚFALO, M. C.; FERREIRA, I.; COSTA, G.; FRANCISCO, V.; LIBERAL, J.; CRUZ, M. T.; LOPES, M. C.; BATISTA, M. T.; SFORCIN, J. M. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- κ B and MAPK activation in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 149, n. 1, p. 84-92, 2013.
- CANÇÃO, K.; AN, S. M.; KOH, J-S.; BOO, Y. C. Comparison of the antimelanogenic effects of p-coumaric acid and its methyl ester and their skin permeabilities. *Journal of Dermatological Science*, v. 63, n. 1, p. 17-22, 2011.
- CARVALHO, L. S.; PEREIRA, K. F.; ARAÚJO, E. G. Características botânicas, efeitos terapêuticos e princípios ativos presentes no pequi (*Caryocar brasiliense*). *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 19, n. 2, p. 147-157, 2015.
- DALMAGRO, A. P.; CAMARGO, A.; ZENI, A. L. B., *Morus nigra* and its major phenolic, syringic acid, have antidepressant-like and neuroprotective effects in mice. *Metab Brain Dis*, v. 1, n. 32, p. 1963–1973, 2017.
- DIAS, A. M.; MORAIS, M. C. Estudo morfoanatômico e prospecção fitoquímica das folhas de *Caryocar brasiliense* Cambess (*Caryocaraceae*) ocorrentes na base área de Anápolis – GO. 2011. 76f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2011.

- DUAVY, S. M.; ECKER, A.; SALAZAR, G. T.; LORETO, J.; COSTA, J. G. M.; BARBOSA, N. V. Pequi enriched diets protect *Drosophila melanogaster* against paraquat-induced locomotor deficits and oxidative stress. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 82, n. 11, p. 664–677, 2019.
- FERNANDES, G. W.; PEDRONI, F.; SANCHEZ, M.; SCARIOT, A.; AGUIAR, L. M. S.; FERREIRA, G.; MACHADO, R.; FERREIRA, M. E.; DINIZ, S.; PINHEIRO, R. T.; COSTA, J. A. S.; DIRZO, R.; MUNIZ, F. *Cerrado: em busca de soluções sustentáveis*. Rio de Janeiro: Vozes, 2016.
- FERREIRA, C. M. Análise química de extratos de *Caryocar brasiliense* com potencial antioxidante. 2019. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019.
- FERREIRA, C. M. Análise química de extratos de *Caryocar Brasiliense* com potencial antioxidante. Mestrado (dissertação). Universidade Federal de Goiás. Escola De Veterinária E Zootecnia. Programa De Pós-Graduação Em Ciência Animal, 2019.
- FERREIRA, D. F. Sisvar: um programa para análises e ensino de estatística. *Revista Symposium (Lavras)*, v. 6, p. 36-41, 2008.
- FORTUNATO, E. C. F. Doença de Alzheimer: análise in vitro da atividade antioxidante e anticolinesterásica de cinco extratos de plantas da região do Algarve. Mestrado (dissertação). Universidade do Algarve. Ciências Farmacêuticas, 2016.
- GRANATO, D.; SANTOS, J. S.; MACIEL, L. G.; NUNES, D. S. Chemical perspective and criticism on selected analytical methods used to estimate the total content of phenolic compounds in food matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 80, p. 266-279, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.03.010>.
- Haidar, R. F.; DIAS, R. R.; PINTO, J. R. R. Secretaria de Planejamento e da Modernização da Gestão Pública (Seplan). Departamento de Pesquisa e Zoneamento Ecológico-Econômico. Diretoria de Zoneamento Ecológico-Econômico (DZE). Projeto de Desenvolvimento Regional Sustentável. Mapeamento das Regiões Fitoecológicas e Inventário Florestal do Estado do Tocantins. Regiões Fitoecológicas da Faixa Centro. Escala 1:100.000. Palmas: Seplan/DZE, 2013.
- JANBAZ, K. H.; SAEED, S. A.; GILANI, A. H. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl₄ - induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*, v. 73, n. 7/8, p. 557-563, 2002.
- KANDAKUMAR, S.; MANJU, V. Pharmacological applications of Isorhamnetin: A Short Review. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development*, v. 1, n. 4, 2017.
- KASOTE DM, KATYARE SS, HEGDE MV, BAE H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci*. 2015 Jun 11;11(8):982-91.
- KERNTOPF, M. R.; FIGUEIREDO, P. R. L.; FELIPE, C. F. B.; ALMEIDA, W. O.; MENEZES, I. R. A.; FERNANDES, G. P.; LEMOS, I. C. S. Óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* w.) e a potencial atividade cardioprotetora. *Anhanguera Educacional Ltda*, v.17, n.4, p. 117-125, 2013.

- KRCATOVIC, E.; RUSAK, G.; BEZIC, N.; KRAJACIC, M. 2008. Inhibition of tobacco mosaic virus infection by quercetin and vitexin. *Acta Virol.*, v. 52, p. 119–124, 2008.
- KUMAR, S.; NARWAL, S.; KUMAR, V.; PRAKASH, O. α -glucosidase inhibitors from plants: a natural approach to treat diabetes. *Pharmacogn. Rev.*, v. 5, n. 19, 2011.
- LACERDA NETO, L. J.; RAMOS, A. G. B.; SALES, V. S.; SOUZA, S. D. G. ; SANTOS, A. T. L. ; OLIVEIRA, L. R., KERNTOPF, M. R.; ALBUQUERQUE, T. R.; COUTINHO, H. D. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; WANDERLEY, A. G.; MENEZES, I. R. A. Gastroprotective and ulcer healing effects of hydroethanolic extract of leaves of *Caryocar coriaceum*: Mechanisms involved in the gastroprotective activity. *Chemico-Biological Interactions* 261 (2017), p. 56-62.
- LEMES, E. O.; FERNANDES, M. M. C.; ROSA, V. P.; NASCIMENTO, A. H. Levantamento da Utilização do Pequi (*Caryocar brasiliense* camb.) como Agente Antioxidante na Prevenção de Doenças Neurodegenerativas. *UNICIÊNCIAS*, v. 21, n. 2, p. 110-114, 2017.
- LOU, Z.; WANG, H.; RAO, S.; SUN, J.; MA, C.; LI, J. p-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. *Food Control*, v. 25, n. 2, p. 550–554, 2012.
- LUZIA, M. R.; TRUGO, L. C.; PAIXÃO, K. C. C.; MARCÍLIO, R.; MARIA, C. A. B.; QUINTEIRO, L. M. C. Effect of 5-Caffeoylquinic Acid in the Presence of Metal Chelators on Soybean Oil Oxidative Stability. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*, v. 31, p. 64-68, 1998.
- MALHI, T. H.; QADIR, M. I.; KHAN, Y. H. Hepatoprotective activity of aqueous methanolic extract of *Morus nigra* against paracetamol induced hepatotoxicity in mice. *Bangladesh J Pharmacol*, v. 9, p. 60–66, 2014.
- MAMEDE, J. S. S.; PASA, M. C. Diversidade e uso de plantas do Cerrado na comunidade São Miguel, Várzea Grande, MT, Brasil. *Interações, Campo Grande, MS*, v. 20, n. 4, p. 1087-1098, out./dez., 2019.
- MARQUES, M. C. S. Estudo fitoquímico e biológico dos extratos de pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.). 2001. 108 p. Dissertação (Mestrado em em Agronomia, área de concentração em Agroquímica/Agrobioquímica) - Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2001.
- MARQUES, M. C. S.; CARDOSO, M. G.; GAVILANES, M. L. Análise fitoquímica das folhas e botões florais do *Caryocar brasiliense* Camb. In: *SEMINÁRIO DO CENTRO OESTE DE PLANTAS MEDICINAIS*, 1., 2000, Rio Verde. Anais... Rio Verde: FESURU, 2000.
- MEMON, A. A.; MEMON, N.; LUTHRIA, L. BHANGER, M. I.; PITAFI, A. A. Phenolic acids profiling and antioxidant potential of Mulberry (*Morus laevigata* W., *Morus nigra* L., *Morus alba* L.) leaves and fruits grown in Pakistan. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, v. 60, p. 25-32, 2010.
- MENEGUETTI, D. U. O.; LIMA, R. A.; SILVA, J. B.; SILVA, R. P.; DE CASSIA PAGOTTO, R.; FACUNDO, V. A. Análise citotóxica e mutagênica do extrato aquoso de *Maytenus guyanensis* klotzsch ex Reissek (celastraceae) chichuá (xixuá) amazônico. *Ciência e Natura*, v. 36, n. 3, p. 301-309, 2014.

MIRANDA, P. H. O.; MACIEL, P. M. C.; ALBUQUERQUE, Y. A. P.; SILVA, M. S.; SARAIVA, R. A. Perfil químico e atividades biológicas do gênero *Caryocar*: Uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Meio Ambiente*, v.7, n.1, 2019.

OLIVEIRA, K. A. M; RIBEIRO, L. S.; OLIVEIRA, G. V.; PEREIRA, T. K; MENDONÇA, R. C. S; ASSUMPÇÃO, C. F. Desenvolvimento de formulação de iogurte de araticum e estudo da aceitação sensorial. *Alim Nutr.*, v. 19, n. 3, p. 277-81, 2008.

OLIVEIRA, L. M. D.; OLIVEIRA, T. S. D.; COSTA, R. M. D.; MARTINS, J. L. R.; FREITAS, C. S. D.; GIL, E. D. S.; GHEDINI, P. C. *Caryocar brasiliense* induces vasorelaxation through endothelial Ca²⁺/calmodulin and PI3K/Akt/eNOS-dependent signaling pathways in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 28, n. 6, p. 678- 685, 2018b.

OLIVEIRA, M. M.; GILBERT, B.; MORS, W. B. Triterpenes in *Caryocar brasiliense*. In: ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS, 1968, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: academia, 1968. p. 451-452.

OLIVEIRA, T. S.; THOMAZ, D. V.; NERI, H. F. S.; CERQUEIRA, L. B.; GARCIA, L. F.; GIL, H. P. V.; PONTAROLO, R.; CAMPOS, F. R.; COSTA, E. A.; SANTOS, F. C. A.; GIL, E. S.; GHEDIN, P. C. Neuroprotective Effect of *Caryocar brasiliense* Camb. Leaves Is Associated with Anticholinesterase and Antioxidant Properties. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 1, Article ID 9842908, 2018a.

OSORIO, E.; FLORES, M.; HERNANDEZ, D.; VENTURA, J.; RODRIGUEZ, R.; AGUILAR, C. N. Biological efficiency of polyphenolic extracts from pecan nuts shell (*Carya Illinoensis*), pomegranate husk (*Punica granatum*) and creosote bush leaves (*Larrea tridentata* Cov.) against plant pathogenic fungi. *Ind. Crops Prod.*, v. 31, p. 153–157, 2010.

PARK, S. Y. Potential therapeutic agents against Alzheimer's disease from natural sources. *Archives of pharmacal research*, v. 33, n. 10, p. 1589-609, 2010.

PAULA-JÚNIOR, W. Atividades biológicas in vitro de extratos hidroetanólicos de folhas e do mesocarpo interno de *Caryocar brasiliense* Cambess. 2004. ... f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.

PEIXOTO-SOBRINHO, T.J.S.; SILVA, C.H.T.P.; NASCIMENTO, J.E.; et al. Validação de metodologia espectrofotométrica para quantificação dos flavonoides de *Bauhinia cheilantha* (Bongard) Steudel. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 44, p. 683–689, 2008.

PENG, W.; WU, J-G.; JIANG, Y-B.; LIU, Y-J.; SUN, T.; NA WU, N.; CHUN-JIE WU, C-J. Antitumor activity of 4-O-(2''-O-acetyl-6''-O-p-coumaroyl-β-dglucopyranosyl)-p coumaric acid against lung cancers via mitochondrial-mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*. *Chemico-Biological Interactions*, v. 233, p. 8-13, 2015.

PU, F.; MISHIMA, K.; IRIE, K.; MOTOHASHI, K.; TANAKA, Y.; ORITO, K.; EGAWA, T.; KITAMURA, Y.; EGASHIRA, N.; IWASAKI, K.; FUJIWARA, M. Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 104, n. 4, p. 329-334, 2007.

- RAMOS, K. M.C. D.; BARBOSA, V. A. Características físicas e químico-nutricionais de frutos de pequi (Caryocar coriaceum Wittm.) em populações naturais da região meio-norte do Brasil. *Revista Brasileira de Fruticultura* [online]., v. 33, n. 2, p. 500-508, 2011.
- RIBEIRO, R. V.; BIESKI, I. G. C.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. O. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, v. 205, p. 69-102, 2017.
- RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do cerrado na região do Alto Rio Grande – Minas Gerais. *Ciência e Agrotecnologia*, v. 25, n. 1, p. 102-123, 2001.
- ROESLER, R.; MALTA, L. F.; CARRASCO, L. C.; HOLANDA, R. B.; SOUSA, C. A. S.; PASTORE, G. M. Atividade antioxidante de frutas do cerrado. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, v. 27, n.1, p. 53-60, jan.-mar. 2007.
- SALVIANO, A.; GUERRA, A.F.; GOMES, A.C. Avaliação agrônômica do pequi (Caryocar brasiliense Camb). In: XVII CONGRESSO DE FRUTICULTURA, 2002, Belém. Anais.
- SANTOS, M. Â. C dos. Fitoterapia da Doença de Alzheimer. 2016. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, Portugal.
- SARAIVA, L. C. F.; MAIA, W. M. N.; LEAL, F. R.; MAIA FILHO, A. L. M.; FEITOSA, C. M., Triagem fitoquímica das folhas de Moringa oleífera. *Boletim Informativo Geum*, v. 9, n. 2, p. 12-19, abr./jun. 2018.
- SARAIVA, L. C. F.; MAIA, W. M. N.; LEAL, F. R.; MAIA FILHO, A. L. M.; FEITOSA, C. M., Triagem fitoquímica das folhas de Moringa oleífera. *Boletim Informativo Geum*, v. 9, n. 2, p. 12-19, abr./jun. 2018.
- SCHMITZ, W. O.; CECCHINI, R. ; ESTEVÃO, D. ; SARIDAKIS, H. O. Atividade hepatoprotetora do extrato alcoólico da *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá-verde) em ratos Wistar tratados com dietilnitrosamina. *Rev. bras. farmacogn.*, v. 19, n. 3, 2009.
- SILVA, A. C. O.; LIMA, R. A. Identificação das classes de metabólitos secundários no extrato etanólico dos frutos e folhas de *Eugenia uniflora* L. *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental Santa Maria*, v. 20, n. 1, jan.-abr. 2016.
- SILVA, A. E. S.; BEZERRA, J. R.; MAIA, M. V. V.; NASCIMENTO, T. S.; ANDRADE, G. M. Efeito neuroprotetor do ácido clorogênico em um modelo animal da doença de alzheimer induzido por estreptozotocina. *Encontros Universitários da UFC, Fortaleza*, v. 5, n. 2, 2020.
- SILVA, M. A. P.; MEDEIROS FILHO, S. Morfologia de Fruto, Semente e Plântula de Piqui (Caryocar coriaceum Wittm). *Revista Ciência Agrônômica, Fortaleza*, v. 37, n. 3, p. 320-325, 2006.
- SILVA, M. P.; RIBEIRO, M. S.; SOARES, R. K.; VARGAS, A. M. P.; FRANCO, A. J.; DINIZ, R. S. Utilização de fitoterápicos no Sistema Único de Saúde. *Revista Científica Univiçosa*, v. 10, n. 1, 2018.

SILVA, N. C. S.; VITOR, A. M.; BESSA, D. H. S.; BARROS, R. M. S. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. *ÚNICA CADERNOS ACADÊMICOS*, v. 3, n. 3, 2017.

SILVA, N. L. A.; MIRANDA, F. A. A. M.; CONCEIÇÃO, G. M. Triagem fitoquímica de Plantas do Cerrado da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Scientia Plena*, v. 6, n. 2, p. 1-17, 2010.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIQUEIRA, E. M. A.; ROSA, F. R.; FUSTINONI, A. M.; SANT'ANA, L. P.; ARRUDA, S. F. Brazilian savanna fruits contain higher bioactive compounds content and higher antioxidant activity relative to the conventional red delicious apple. *Plos One*, Cambridge, v. 8, n. 8, p. 1-7, 2013.

SOARES, I. M.; RIBEIRO, M.F., COSTA, O. J.; SOUSA, E. E.; AGUIAR, A. A.; BARBOSA, R. S.; ALVIM, T. C.; ASCÊNCIO, S. D.; AGUIAR, R. W. S. Application of a degreasing process and sequential ultrasound-assisted extraction to obtain phenolic compounds and elucidate of the potential antioxidant of *Siparuna guianensis* Aublet. *Journal of medicinal plant research*, v. 11, n. 1, p. 357-366, 2017.

SOARES, I. M.; RIBEIRO, M.F., COSTA, O. J.; SOUSA, E. E.; AGUIAR, A. A.; BARBOSA, R. S.; ALVIM, T. C.; ASCÊNCIO, S. D.; AGUIAR, R. W. S. Application of a degreasing process and sequential ultrasound-assisted extraction to obtain phenolic compounds and elucidate of the potential antioxidant of *Siparuna guianensis* Aublet. *Journal of medicinal plant research*, v. 11, n. 1, p. 357-366, 2017.

SOUSA, C. M. M.; SILVA, H. R.; VIEIRA-JR., G. M.; AYRES, M. C. C.; COSTA, C. L. S.; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 351- 355, 2007.

TELES, R. B. A.; DINIZ, T. C.; PINTO, T. C. C.; OLIVEIRA JÚNIOR, R. G.; SILVA, M. G.; LAVOR, E. M.; FERNANDES, A. W. C.; OLIVEIRA, A. P.; RIBEIRO, F. P. R. A.; SILVA, A. A. M.; CAVALCANTE, T.C. F.; QUINTANS JÚNIOR, L. J. ALMEIDA, J. G. R. S. Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Systematic Review of Preclinical Evidences. *Journal ListOxid Med Cell Longev*, 2018.

WOLF, V. G. Ácido gálico e seus ésteres como agentes anti – *Helicobacter pylori* e sequestradores de oxidantes produzidos por neutrófilos. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Araraquara, 2017.

YAMAGUCHI, K. K. L.; LAMARÃO, C. V.; ARANHA, E. S. P.; SOUZA, R. O. S.; OLIVEIRA, P. D. A.; VASCONCELLOS, M. C.; LIMA, E. S.; VEIGA-JUNIOR, V. F. HPLC-dad profile of phenolic compounds, cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of the amazon fruit *Caryocar villosum*. *Quim. Nova*, v. 40, n. 5, p. 483-490, 2017.

YANG, S. H.; LIAO, P. H.; PAN, Y. F.; CHEN, S. L.; CHOU, S. S.; CHOU, M. Y. 2013. The novel p53- dependent metastatic and apoptotic pathway induced by vitexin in human oral cancer OC2 cells. *Phytother. Res.*, v. 27, p. 1154–1161, 2013.

YOUNG, B. J.; RIERA, N. I.; BEILY, M. E.; BRES, P. A.; CRESPO, D. C.; RONCO, A. E.. Toxicity of the Effluent from an Anaerobic BIOREACTOR Treating Cereal Residues on *Lactuca sativa*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 76, p. 182-186, 2012.

ZHAO, Y.; DANG, M.; ZHANG, W.; LEI, Y.; RAMESH, T.; VEERARAGHAVAN, V. P.; HOU, X. Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, v. 71, n. 1, 2020.

4 ALZHEIMER E AS PLANTAS MEDICINAIS

Resumo

Sabe-se que a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) ainda não está bem esclarecida. A origem das alterações morfológicas e sua distribuição nos mais distintos tecidos influem na atividade dessa patologia. Uma diversidade de fatores tem sido associada com o risco acrescido para a DA, a vista do histórico de diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade e dislipidemia. Atualmente as terapias usadas para essas patologias neurodegenerativas são muito abrangentes, empregando-se desde medicamentos que ajudam as sinapses colinérgicas, até remédios com ação antioxidante, anti-inflamatória, vasodilatadora e antilipêmica, como terapia básica. Essas medicações agem no sistema nervoso central alterando e atrasando o curso natural da doença de modo direto ou indireto. A procura por novas alternativas terapêuticas, como a Fitoterapia, para a DA é de grande relevância, uma vez a constatação de um o aumento considerável na quantidade de indivíduos acometidos e também a apresentação de quadros cada vez mais sérios da doença. A Fitoterapia representa uma prática milenar que utiliza plantas medicinais com propósito de viabilizar a cura de sintomas e doenças. Visto isso, o objetivo desse artigo é um estudo sobre a DA e o potencial uso de plantas medicinais no tratamento da doença. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura nacional e internacional, incluindo trabalhos com relevância entre 2000 e 2021, publicações em bases de dados indexadas na SciFinder, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), CAPES café, ScienceDirect, Medline, Bireme e Google acadêmico. Durante a busca nas bases de dados foram encontrados inicialmente 97 artigos, contudo estavam disponíveis na integra 81 artigos. Filtrando por um critério de exclusão, retirou-se artigos que tratam superficialmente da temática, restando 75 artigos. Dos estudos analisados submergiram categorias: envelhecimento e a DA; Flora Brasileira, Fitoterapia e a DA; DA, Agente oxidante e o *Caryocar coriaceum*. Foi possível compreender que, pesquisas vêm apresentando que pacientes que fazem uso da Fitoterapia no tratamento da DA estão tendo melhoras consideráveis no prognóstico da doença, sendo identificadas melhorias no fluxo cerebral sanguíneo, elevação dos receptores nicotínicos (instituinto que o estímulo neuronal seja melhor), ocasionando melhoras na cognição, memória e retardo da evolução neurodegenerativos.

Palavras chave: Alzheimer; Fitoterapia; Terapêutica.

Abstract

It is known that the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD) is still not well understood. The origin of morphological changes and their distribution in the most different tissues influence the activity of this pathology. A variety of factors have been associated with increased risk for AD, in view of a history of diabetes, high blood pressure, smoking, obesity and dyslipidemia. Currently, the therapies used for these Eurodegenerative pathologies are very comprehensive, ranging from drugs that help cholinergic synapses to drugs with antioxidant, anti-inflammatory, vasodilating and antilipemic action, as basic therapy. These medications act on the central nervous system, altering and delaying the natural course of the disease, either directly or indirectly. The search for new therapeutic alternatives, such as Phytotherapy, for AD is of great relevance, since the finding of a considerable increase in the number of affected individuals and also the presentation of increasingly serious cases of the disease. Phytotherapy represents an ancient practice that uses medicinal plants with the

purpose of enabling the cure of symptoms and diseases. In view of this, the aim of this article is to study AD and the potential use of medicinal plants in the treatment of the disease. For this, a review of national and international literature was carried out, including works with relevance between 2000 and 2021, publications in databases indexed in SciFinder, Virtual Health Library (VHL), Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), CAPES Café, Science Direct, Medline, Bireme and Academic Google. During the search in the databases, 97 articles were initially found, however 81 articles were available in full. Filtering by an exclusion criterion, articles that superficially deal with the theme were removed, leaving 75 articles. From the analyzed studies, categories were submerged: aging and AD; Brazilian Flora, Phytotherapy and AD; and AD, Oxidizing agent and *Caryocar coriaceum*. It was possible to understand that researches have shown that patients who use herbal medicine in the treatment of AD are having considerable improvements in the prognosis of the disease, being identified improvements in cerebral blood flow, elevation of nicotinic receptors (instituting that the neuronal stimulus is better), causing improvements in cognition, memory and neurodegenerative evolution delay.

Keywords: Alzheimer's; Phytotherapy; Therapy.

4.1 INTRODUÇÃO

O emprego de produtos naturais com propriedades terapêuticas é tão milenar como a civilização humana, e, ao longo de um período produtos de origem mineral, vegetal e animal foram fontes substanciais de medicamentos. No decorrer do desenvolvimento da cultura humana, a utilização de produtos naturais sempre possuiu um sentido mágico-religioso e sempre houve inúmeros conceitos no que concerne à saúde e à doença (RATES, 2001).

As plantas têm sido usadas como remédio no decorrer de milhares de anos, e estes remédios preliminarmente eram disponibilizados nas formas mais rudes, como tinturas, chás, cataplasmas, pós e outras formulações à base de plantas. Tais formulações e as suas formas de uso para determinado tipo de maleitas eram carregados através de gerações, a partir de tradição oral. Somente após algum tempo esta informação foi registrada em herbários (BALUNAS; KINGHORN, 2005).

Na história mais recente, o emprego de plantas como medicamento esteve compreendido no reconhecimento e isolamento de princípios ativos com o inicial isolamento da morfina por meio do ópio no início do século XIX. O surgimento de medicamentos a partir de plantas medicinais levou ao isolamento de fármacos, assim como cocaína, codeína, digoxina e quinina sendo alguns deles, ainda, utilizados em terapêutica (RATES, 2001; BALUNAS; KINGHORN, 2005).

A revolução industrial e a evolução da química orgânica originaram uma predileção por produtos sintéticos para o tratamento farmacológico (RATES, 2001). O motivo desta preferência tem ligação com a simplicidade para consequimento de compostos naturais,

alterações estruturais de modo a conseguir fármacos mais ativos e com poder econômico das indústrias farmacêuticas (RATES, 2001).

Tem sido evidenciado que há uma grande diversidade de compostos de origem vegetal com potencialidade de prevenção de doenças crônicas, como o cancro ou doenças cardiovasculares a partir da mitigação ou reparação de disfunções celulares (KIM; LEE; LEE, 2010).

Tem ocorrido um aumento significativo em fitoquímicos, e, calcula-se que cerca de 11% dos medicamentos considerados cruciais sejam de origem vegetal, sintetizados a partir de precursores naturais (ZENGIN et al., 2014). O reconhecimento de metabolitos secundários e a sua atribuição no tratamento de doenças é o motivo deste novo interesse por produtos naturais, visto que vários destes compostos ainda não são capazes de ser sintetizados ou são conseguidos a partir de plantas selvagens ou pelo cultivo (RATES, 2001; ZENGIN et al., 2014).

Distribuído em seis biomas, o Brasil além de possuir uma enorme extensão territorial, é dono de uma abundante biodiversidade. Calcula-se que o Brasil contenha cerca de 40.000 a 50.000 espécies vegetais, equivalendo a 20 % da flora mundial existente (RIBEIRO et al., 2014), no qual quase 11.000 espécies estão localizadas no Cerrado, muitas delas endêmicas (DEUS, 2011; OLIVEIRA et al., 2012).

Neste contexto, as espécies frutíferas se sobressaem, visto que possuem um papel fundamental na manutenção da vida humana, haja vista ser fonte de nutrientes e componentes para desenvolvimento de outros alimentos. Ainda que sejam graduais os estudos feitos sobre frutos, destacando uma imensa quantidade de compostos bioativos com potencial nutracêutico e terapêutico, ainda são poucas as pesquisas com frutos nativos e exóticos e inclusive acerca da identificação destas espécies por populações de outras regiões, limitando o cultivo e comercialização em poucas localidades (DEVALARAJA et al., 2011; RUFINO et al., 2010; BOEING et al., 2012).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que no início não dispõe sinais clínicos importantes, porém que no decorrer dos anos termina em perda a nível cognitivo em áreas diferentes, e se coloca como uma doença no qual diagnóstico definitivo só é viável por meio de autópsia. O tratamento da DA atravessa uma abordagem terapêutica estabelecida em dois níveis: resguardo da função cognitiva e tratamento dos problemas psiquiátricos e comportamentais decorrentes da patologia (DIPIRO et al., 2008).

É compreensível que o cérebro é muito sensível a danos oxidativos, para que se possa preveni-lo de algumas doenças, os tratamentos fitoterápicos são as melhores opções por

conta de seus níveis de reações adversas. Para tanto, é fundamental a inserção de plantas medicinais que dispõem ações como antioxidantes, anti-inflamatórias, vasodilatadoras que carregam diversos benefícios quando inseridos na dieta alimentar, sobretudo dos idosos (ZHANG et al., 2018).

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é um estudo sobre a Doença de Alzheimer e o uso de plantas medicinais. Especificamente, revisar a literatura dos últimos 20 anos sobre a temática; compreender sobre envelhecimento e doenças neurodegenerativas com foco na DA; levantar dados sobre plantas medicinais da flora brasileira relevando as propriedades fitoterápicas para terapia da DA.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Para atingir o objetivo principal desse trabalho, utilizou-se como embasamento para o estudo, uma revisão de literatura. Lakatos e Marconi (2005), afirmam que a finalidade da pesquisa científica não é apenas um relatório ou descrição de fatos levantados empiricamente, mas o desenvolvimento de um caráter interpretativo, no que se refere aos dados obtidos. Para tal, é imprescindível correlacionar a pesquisa com o universo teórico, optando-se por um modelo teórico que sirva de embasamento à interpretação do significado dos dados e fatos colhidos ou levantados. Como procedimento tem-se pesquisa bibliográfica e documental que abrangem a leitura, análise e interpretação de livros e documentos, onde todo material recolhido passa por uma triagem e um plano de estudo. Os resultados são apresentados na forma textual com citações diretas e indiretas de autores que relevam a temática.

Como critério de inclusão utilizou-se artigos nacionais e internacionais; artigos com publicação entre o período de 2000 e 2021; periódicos da área da saúde; artigos específicos da temática, nos idiomas português e inglês, com as palavras-chave: Alzheimer, Flora Brasileira, Fitoterapia, Pequi, Pequiizeiro, *C. coriaceum*. Foram excluídos todos os textos que não obedeceram aos critérios de inclusão. Com o intuito de responder os objetivos propostos foram selecionados artigos que enfatizam a temática abordada nesse trabalho. Durante a busca nas bases de dados foram encontrados inicialmente 97 artigos, contudo estavam disponíveis na íntegra 81 artigos. Com o intuito de responder os objetivos propostos foram selecionados 75 artigos.

4.3 REVISÃO DA LITERATURA

Dos estudos analisados submergiram categorias que serão relatadas a seguir: Envelhecimento e Doença de Alzheimer (DA); Flora Brasileira, Fitoterapia e a DA; e DA, Agente oxidante e o *Caryocar coriaceum*.

4.3.1 Envelhecimento e a DA

O envelhecimento diz respeito a um processo fisiológico ligado ao tempo de vida, no qual acontece uma infinidade de episódios químicos e bioquímicos não desejados, acarretando a uma queda funcional de vários componentes do organismo. Muitas teorias foram suscitadas para elucidar esse mecanismo complexo, inclusive a função dos radicais livres e sua ação oxidante no que se refere às macromoléculas, como o ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e lipídios, a relação entre senescência celular e um metabolismo energético deficitário, além do crescimento na quantidade de citocinas inflamatórias, tendo consequências patologias associadas à idade, como câncer, aterosclerose e doenças metabólicas (FERNANDO et al., 2018).

Essas alterações acarretam uma redução da expectativa de vida (CĂTANĂ et al., 2018; DA COSTA et al., 2016; ZHANG et al., 2018). O envelhecimento unicamente está ligado a uma queda da capacidade cognitiva, e com o passar dos anos se tem um risco gradativo de surgimento de doenças neurodegenerativas (BERSON et al., 2018). As doenças neurodegenerativas, por sua vez, estão associadas a distúrbios do sistema nervoso, que envolvem encéfalo, medula espinhal e nervos periféricos, e que tem origem na interação de fatores ambientais e genéticos. Esse grupo de doenças compactua determinadas características, como instabilidade da homeostase quanto ao controle da proteostase, níveis inflamatórios, metabólicos e de estresse oxidativo crônico (CUADRADO, 2016; LOSADABARREIRO; BRAVO-DIAZ, 2017; MAZON et al., 2017).

As espécies reativas de oxigênio exercem diversas funções cerebrais imprescindíveis que asseguram seu funcionamento efetivo, como a sinalização de cálcio, plasticidade sináptica, efeitos na memória e atuação como neurotransmissores desencadeando a ação de outros neurotransmissores (NEAL; RICHARDSON, 2018). Contudo, em níveis altos, essas espécies reativas pioram o processo de estresse oxidativo, que por sua vez fica elevado com a idade.

A produção de espécies reativas contendo oxigênio é decorrente de reações bioquímicas importantes no organismo. Quando estas estruturas possuem um ou mais elétrons não pareados na camada de valência são chamados de radicais livres. Tal característica, os deixa demasiadamente instáveis e reativos, tendo uma compatibilidade maior para lipídios, proteínas e DNA, concebendo dessa forma, uma cadeia progressiva de produção de novos radicais. Existem espécies não radicalares que possuem esse caráter reativo e também estão inseridas no grupo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (LICHTENBERG, PINCHUK, 2015; LOBO et al., 2010; MACHLIN, BENDICH, 1987; SIVANANDHAM, 2011; WOJTUNIK-KULESZA et al., 2016).

As EROs desempenham uma função dobrada de benefício *versus* prejuízo. Elas atuam em diversos processos fisiológicos e metabólicos como sinalização e resposta celular a agentes nocivos, agem em processos de apoptose, autofagia e senescência, além de outros. A efetividade destas atividades é assegurada pela estabilidade da “homeostase redox”. Porém, quando se tem a produção em demasia dessas espécies reativas e uma diminuição dos mecanismos endógenos de defesa antioxidante podem acontecer danos a componentes celulares, provocando o denominado estresse oxidativo (LOSADA-BARREIRO; BRAVO-DÍAZ, 2017; PISOSCHI, POP, 2015; SHARMA, 2014; SIVANANDHAM, 2011; YE et al., 2015). O estresse oxidativo tem sido destacado como o agente desencadeante e/ou agravante de várias doenças como o Alzheimer (LOBO et al.; 2010; SHARMA, 2014).

Santos (2016) ao estudar as correlações entre fitoterapia e a DA, afirma que as placas neuríticas ou placas senis, e as tranças neurofibrilares localizadas nas áreas corticais e medial do lobo temporal, são as lesões mais associadas com a DA. Estas lesões estão localizadas nas áreas corticais e medial do lobo temporal juntamente com uma degeneração dos neurónios e sinapses. Existe também perda de matéria branca, angiopatia amilóide cerebral, inflamação e dano oxidativo.

Para o autor supracitado (SANTOS, 2016), quando os filamentos da tau sofrem uma fosforilação anormal, estes não se conseguem ligar aos microtúbulos, o que resulta no colapso dos mesmos e à morte celular. A não ligação aos microtúbulos pode ser desencadeada (de forma independente ou em combinação) por outros fatores como toxicidade mediada β A, stress oxidativo e mediadores inflamatórios. A perda da função normal da tau, combinada com um ganho de função tóxico, pode comprometer o transporte axonal e contribuir para a degeneração sináptica.

A defesa das células contra os danos ocasionados pelas EROs é feita através do sistema de defesa antioxidante. Tais sistemas são constituídos por componentes moleculares e

enzimáticos de natureza endógena, que irão distinguir em teor de concentração e localidade, e antioxidantes naturais exógenos, existentes em frutas e vegetais (ASLANI, GHOBADI, 2016; MENG et al., 2017).

No que se refere à neutralização de radicais livres, EROs e também outras espécies reativas como a de nitrogênio (ERNs) está sujeito ao sistema antioxidante endógeno, o qual age na defesa contra lesões teciduais, ocasionadoras de várias doenças (SEN et al., 2010).

Além disso, o sistema nervoso demanda altas taxas de oxigênio e energia para desempenho de suas funções, em oposição possui eficácia reduzida na regeneração celular, o que deixa o cérebro e seus componentes mais propensos aos impactos nocivos das espécies reativas de oxigênio (EROs). Junto à redução da resposta do sistema antioxidante de defesa também é constatada com o avanço da idade (BHAT et al., 2015; NEAL; RICHARDSON, 2018). Esta variedade de eventos que decorrem no comprometimento neural, produzem um quadro que tem a demência como a mais recorrente causa de doenças como a DA e Parkinson (MAZON et al., 2107).

A DA é uma doença típica em pessoas idosas, advinda da associação de fatores genéticos e ambientais, no entanto 5% dos casos atingem pessoas com faixa etária entre 40 e 50 anos, são as conhecidas formas familiares, os outros 95% equivalem aos casos eventuais da doença. A DA foi apresentada pela primeira vez no ano de 1906 pelo neuropatologista Alois Alzheimer (ANAND et al., 2017). Diz respeito à causa de demência mais recorrente ao longo da velhice. Estima-se que a demência atinja aproximadamente 47 milhões de pessoas no mundo (KUMAR et al., 2018; SANTOS; FERREIRA, 2017). Esta patologia está entre as cinco mais frequentes causas de morte na população dos Estados Unidos, e após seu começo é considerada fatal no intervalo de 5 a 10 anos (ANAND et al., 2017; BISHT et al., 2018; COOPER; MA, 2017). No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2021), dos mais de 29 milhões de pessoas acima dos 60 anos, quase 2 milhões de pessoas têm demências, sendo que cerca de 40 a 60% delas são do tipo DA.

A DA é a causa de demência mais recorrente em escala global, e tem como característica a deterioração a nível pessoal (cognitivo, funcional e comportamental) e também a nível social (PRINCE, 2021; REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011; DIPIRO et al., 2008; TAYEB et al., 2012; THIES; BLEILER, 2011). A demência é das patologias que mais ocasiona anos de inabilidade e colabora com um percentual de 11,2 anos de inabilidade em pessoas com idade acima de 60 anos (FERRI et al., 2005).

A DA é caracterizada por uma queda progressiva da memória e da capacidade cognitiva, bem como na presença dos impactos nocivos ao raciocínio, linguagem, na prática

física, comportamental e emocional (BISHT et al., 2018; CHEIGNON et al., 2017; CHUNG et al., 2018; TRAMUTOLA et al., 2017). A causa precisa da DA não é conhecida e fatores ambientais e genéticos têm sido relacionados como prováveis causas (DIPIRO et al., 2008).

Indícios para a identificação do gene causador da DA apareceram após a descoberta, nos anos 40 e 50, que pessoas com trissomia 21 formaram sistematicamente a neuropatologia clássica (placas amilóides e tranças neurofibrilares) (SELKOE; PODLISNY, 2002). Esta ocorrência fez do cromossoma 21 o ponto preliminar da pesquisa genética por genes encarregados da DA e só no ano de 1984 adveio a comprovação quando Glenner e Wong sequenciaram a proteína β -amilóide extraída de doentes com síndrome de Down (TANZI; BERTRAM, 2005).

A DA é segmentada em dois subtipos, conforme a idade em que acontece a manifestação dos primeiros sintomas clínicos: A forma familiar/precoce e a forma tardia/esporádica (BETTENS; SLEEGERS; VAN BROECKHOVEN, 2010; BEKRIS et al., 2010). A forma precoce equivale a quase 1% a 6% de todos os casos e com faixa etária que vão desde os 30 até 60 ou 65 anos (BEKRIS et al., 2010). Entretanto, a forma tardia é a forma que mais se tem predominância da DA e a manifestação dos sintomas acontece depois dos 60 ou 65 anos (BEKRIS et al., 2010). Os dois subtipos podem acontecer em famílias com histórico de DA (BEKRIS et al., 2010). Foi abordado em estudos que a presença de DA em famílias não é somente constatada por uma alta taxa de DA na população (ST GEORGE-HYSLOP; PETIT, 2005). Pesquisas com gêmeos e em famílias calculam que aproximadamente 80% dos casos de DA é decorrente de fatores genéticos (TANZI, 2012).

Cerca de 60% dos casos que são do subtipo precoce possuem múltiplos casos de DA nas suas famílias e 13% dos mesmos casos são oriundos de uma herança de uma forma autossômica predominante em que pelo menos três gerações são afetadas (BEKRIS et al., 2010). Ainda há casos que a forma precoce é estabelecida em famílias com histórico da forma tardia (BEKRIS et al., 2010).

Estudos mostram que, em torno da idade de 85 anos, a pessoa que teve casos da DA na família (principalmente familiares em primeiro grau) podem contar com quase 38% de possibilidade de desenvolverem eles próprios a doença (ST. GEORGE-HYSLOP; PETIT, 2005).

Há exceções, em que a transmissão da DA é simplesmente autossômica dominante transmitida por genes individuais com padrão mendeliano e com ampla penetrância, porém na maior parte dos casos, a DA é muito possivelmente multifatorial, ficando envolvidos múltiplos genes de risco, fatores ambientais e uma conjugação de risco genético e fatores

ambientais (BEKRIS et al., 2010; ST GEORGE-HYSLOP; PETIT, 2005; BALLATORE et., 2007).

A DA, em aproximadamente 60 a 70% dos casos ocasiona a demência, em consequência ao surgimento de uma placa inflamatória e emaranhados neurofibrilares (NFTs), que estão ligados ao primeiro surgimento e ao desenvolvimento secundário. Ela tem sido ligada a uma sequência de mudanças genéticas, neuropatológicas, e neurofisiológicas, e pode ser classificada em três estágios (leve, moderada e avançada). A gradação da doença pode alternar pelo sexo, escolaridade e pelos sintomas (LEMOS, et al. 2012; SCORALICK, et al. 2015; FALCO, et al. 2016; CAZARIM, et al. 2016).

Ainda que os fatores ambientais e epigenéticos sejam contribuintes de enorme importância para a possibilidade de desenvolvimento da DA, é complexo determinar a origem e mecanismos subjacentes à componente não genética, dado que estes são muito difíceis de avaliar de maneira experimental (BERTRAM; LILL; TANZI, 2010).

Diversas hipóteses foram apresentadas na tentativa de explicação dessa proteinopatia, mas as bases moleculares envolvidas ainda não foram integralmente entendidas. Na DA acontecem alterações no metabolismo do cálcio e por consequência excitotoxicidade, desajuste das vias de sinalização intracelular, estresse oxidativo, metabolismo energético anormal, neuroinflamação, distúrbios na síntese de neurotransmissores, desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares (intracelulares) a partir da proteína Tau e de placas senis (extracelulares) por meio da combinação do peptídeo β -amiloide (β A), o que produz perda sináptica e atrofia cerebral (COOPER; MA, 2017; SANTOS; FERREIRA, 2017; TRAMUTOLA et al., 2017).

O peptídeo β A é concebido através da clivagem da proteína precursora do amiloide (PPA). Geralmente esta proteína é clivada por duas enzimas, a α -secretase e γ -secretase, mas em casos da DA, outra enzima, a β -secretase, termina atuando antes da α -secretase, gerando o peptídeo tóxico β A. O peptídeo β A tem uma tendência a se autoassociar e aglomerar no espaço extracelular, por meio de conformações β -folha, fibrilares, oligoméricas até a concepção de placas senis, achadas sobretudo na região do hipocampo (ANAND et al., 2017; CARUSO et al., 2018; TRAMUTOLA et al., 2017).

O peptídeo β A ainda é capaz de induzir a uma fosforilação alterada da proteína Tau. Tal proteína tem a função de estabilizar os microtúbulos que concebem os neurônios, assegurando o desempenho do transporte neuronal. Quando a Tau se hiperfosforila, ela se desacopla e provoca uma desagregação dos microtúbulos. Essas proteínas se acumulam e produzem os emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios, colaborando para sua

consequente morte celular. A atuação da proteína Tau também pode ser vista em outra patogênese: a doença de Parkinson (BISHT et al., 2018; CHEIGNON et al., 2017).

A partir disso, estes dois agregados proteicos desregulam a proteostase, encarregada de garantir a qualidade proteica. O sistema proteolítico deficiente, constituído pelo sistema lisossômico autofágico e o sistema ubiquitina-proteassoma, não realiza a desintegração e descarte adequado das proteínas anormais, piorando a evolução dos efeitos deletérios da DA (CHUNG et al., 2018).

Portanto, demonstrando à hipótese colinérgica, há evidências da redução nos níveis e da função do neurotransmissor acetilcolina em pacientes com DA. A acetilcolina está ligada aos processos de aprendizagem, memória e funções cognitivas. Além da perda de neurônios colinérgicos, também decorre disfunção dos neurônios serotoninérgicos, dopaminérgicos glutamatérgicos e adrenérgicos (ANAND et al., 2017; KUMAR et al., 2018).

Os pacientes com DA apresentam a incapacidade de síntese da acetilcolina, no qual é uma substância primordial na atividade neuronal, e, conseqüentemente, o tratamento com inibidores acetilcolinesterase (ICHAES) e butirilcolinesterase (BCHE) pode ajudar na memória do paciente com DA. Os ICHAES e BCHE tem por resultado inibir a atividade da enzima colinesterase (enzima que degrada a acetilcolina), estabelecendo com que a atividade colinérgica seja acrescida no neurônio pós-sináptico (VENTURA, et al. 2010).

Isso só acontece nas fases leve e moderada, em razão da perda neuronal ser reduzida, e com o ajuda dos medicamentos, como, cloridrato de Donepezila, Galantamina, Rivastigmina (VALE, et al.2011).

4.3.2 Flora Brasileira, Fitoterapia e a DA

A procura por novas alternativas terapêuticas, como a Fitoterapia, para a DA é de grande relevância, uma vez a constatação de um o aumento considerável na quantidade de indivíduos acometidos e também a apresentação de quadros cada vez mais sérios da doença. A Fitoterapia representa uma prática milenar que utiliza plantas medicinais com propósito de viabilizar a cura de sintomas e doenças. A utilização dessa atividade está crescendo rapidamente, visto que as populações estão repensando o uso dos medicamentos e seus efeitos colaterais, procurando alternativas mais naturais. Essa alternativa dispõe de uma gama de benefícios, além de ter efeitos colaterais menores e com custo também inferior (TOMAZZONI, et al. 2006).

A linha de tratamento da DA tem a estratégia de executar associações farmacológicas com o objetivo de aumentar a terapêutica. No tratamento com medicação há diversas substâncias psicoativas que têm sido usadas para manter e reestabelecer a cognição. No entanto, esses fármacos restringem-se a retardar a evolução da doença, sendo essa uma vantagem momentânea, visto que a interrupção do tratamento pode sujeitar um retrocesso cognitivo, comportamental e/ou funcional (NETO, et al. 2014).

O cérebro é bastante frágil a danos oxidativos, e, por isso, a inserção de plantas medicinais que apresentam ações como antioxidantes, anti-inflamatórias e vasodilatadoras oportunizam inúmeros pontos positivos quando inseridas na dieta alimentar do paciente. Pesquisas vêm apresentando que pacientes que fazem uso da Fitoterapia no tratamento da DA estão tendo melhoras consideráveis no prognóstico da doença. São identificadas melhorias no fluxo cerebral sanguíneo, elevação dos receptores nicotínicos (instituído que o estímulo neuronal seja melhor), ocasionando melhoras na cognição, memória e retardo da evolução neurodegenerativo (FORLENZA, 2005).

A flora brasileira possui muitas plantas que vêm sendo empregadas em pacientes com DA. São espécies com capacidades tônicas, fortificantes e revigorantes como o *Ginkgo biloba*, *Vitis vinifera*, *Paullinia cupana*, *Pfaffia Paniculata*, *Rosmarinus officinalis* L., *Physalis angulata*, *Abies holophylla*, *Crocus Sativus*, *Salvia triloba* L., *Curcuma longa*, *Punica granatum*, *Caryocar brasiliense* Camb. e *Caryocar coriaceum* Wittm (MENDES; CARLINI, 2007). O *Ginkgo biloba* tem sido bastante útil em pacientes com DA e as vantagens cognitivas alcançadas com essa terapia são imensamente satisfatórias (FORLENZA, 2005). Os estudos de Forenza (2005) evidenciaram sua efetividade em casos de pacientes com DA em quadro leve, aumentando a vasodilatação, ele reduz a viscosidade do sangue, protege os neurônios contra o estresse oxidativo (já que possui 22-27% de flavonoides glicosilados e 6% de terpenolactonas), dificultando a diminuição das sinapses nervosas; além de inibir a apoptose das células quando estas estão em estados iniciais. Esses argumentos reafirmam que a eficácia desse fármaco acontece quando administrado no princípio da patologia (FORLENZA, 2005; CAZARIM, et al. 2016).

De acordo com a ANVISA, o *Ginkgo biloba* dispõe outras propriedades fundamentais para a boa performance, como a liberação de catecolaminas e a proteção do tecido cerebral de dano hipóxico. Outras informações a respeito do mesmo estão sendo estudadas, sobretudo com análises em animais (BRASIL, 2016). Algumas respostas já foram conseguidas, demonstrando a eficácia dessa planta como: proteção em ratos contra isquemia cerebral; prevenção de infarto cerebral em cachorros que possuem coágulos na artéria

carótida; melhora na memória e aprendizagem em camundongos. Esses testes foram realizados em algumas espécies de animais, inserindo via oral o extrato do *Ginkgo biloba* em cães e ratos e acompanhando-os por 6 meses (BRASIL, 2016).

Os estudos de Anastácio et al. (2012) afirmam que, outra planta muito potente para o retardamento da DA é a Videira (*Vitis vinifera*), visto que possui o resveratrol. Essa substância é achada nas cascas e nas sementes das uvas e também pode ser encontrada na pele do amendoim, mas com concentração inferior. Essa substância consiste em um composto polifenólico, a qual possui dois anéis aromáticos com hidroxilas reativas em sua estrutura e podem dispor-se em duas formas isoméricas: cis e trans-resveratrol. Ela é derivada da fenilalanina que apresenta propriedades anti-inflamatórias, sendo associada à inibição da oxidação; modulação do metabolismo lipídico; efeito vasodilatador, já que promove o óxido nítrico sintase (NOS) e catepsina B, que são dois fatores tóxicos que intervêm na neurodegeneração.

O mercado já dispõe de resveratrol isolado em cápsulas, possibilidade além da uva e seus derivados. Sucos e vinhos de uvas são os alimentos que mais possuem essa substância, no entanto, podem conter variação conforme o tipo da uva, processo de vinificação ou extração do suco e de infecção fúngica ocorrente na videira (FREITAS, et al., 2014).

O trabalho de Oliveira et al. (2017) procurando pela prevenção da DA, encontrou na Videira (*Vitis vinifera*), uma planta muito potente para o retardamento da doença, visto que possui resveratrol que é uma substância existe nas cascas e nas sementes das uvas como composto fenólico, com grande concentração que é constituído por polifenólico, fenilalanina que dispõe propriedades anti-inflamatórias associada a inibição da oxidação; modulagem do metabolismo lipídico atuam como vasodilatador .

A curiosidade em estudar a relação entre uvas e vinho tinto e as doenças degenerativas ocorreu há tempos, quando se notou que a população que comia o fruto e seus derivados tinham índices inferiores da doença. Novos estudos epidemiológicos têm evidenciado que o consumo de polifenóis, sobretudo o resveratrol (existentes não só no vinho, como também em suco de uva e na pele e sementes da fruta), tem associação terapêutica com a DA (SÉFORA; PEREIRA, 2013). Por meio de estudos e análises em resveratrol, conclui-se que essa substância seria a responsável pelos efeitos cardioprotetores do vinho tinto. A partir disso, inúmeras pesquisas comprovaram que resveratrol pode prevenir ou atenuar a evolução de várias doenças, inclusive a DA (SÉFORA; PEREIRA, 2013).

Os ensaios de Cote-Menendez et al. (2011), evidenciaram que a planta *Paullinia cupana*, popularmente chamada de guaraná, pode ser usada como estimulante, o que para o

paciente com DA é muito relevante, dado que ele potencializa o sistema nervoso central (SNC), assim como a diurese, estimulação cardíaca, estimulação da musculatura esquelética e amplia a secreção do suco gástrico. O guaraná faz parte da classe dos fitoterápicos pseudoestimulantes por disporem um elevado teor de cafeína (entre 3 - 6%), também compreende elevadas concentrações de polifenóis ou saponinas (7%) como flavan-3-ols (catequina e epicatequina) e outros taninos condensados (OTOBONE, et al., 2005), tornando, dessa forma, um tônico eficiente para o sistema do paciente com DA.

O trabalho de Cazarim (2016) encontrou que, a *Pfaffia paniculata*, chamada popularmente como Ginseng brasileiro, pode ajudar no tratamento da DA. Essa substância possui características de adaptogênico, além de capacidade de regeneração celular, imunoestimulante e revigorante físico, desenvolvendo, à vista disso, o tempo do raciocínio. Na sua posologia é recomendado de 5-10g/dia, e doses acima de 10g/dia podem ocasionar efeitos de nervosismo e erupções cutâneas. Os resultados de estudos em animais revelaram que os ginsenosídeos são oportunos quanto à diminuição de alguns marcadores neuroinflamatórios, aprimorando a percepção espacial e ampliando a densidade sináptica.

Santos (2016) evidenciou que, o *Rosmarinus officinalis L.*, chamada popularmente de alecrim, muito utilizada na alimentação, contém atividade antioxidante. Por ser rico em carnosol e ácido carnósico, está também envolto na síntese do fator de crescimento neuronal, fator que é crucial para o crescimento e manutenção do tecido nervoso. Após o desenvolvimento dos estudos acerca do alecrim e seus componentes, ficou evidenciado que o seu potencial é importante para oferecer proteção às células corticais neuronais por meio da ativação da via Keap1/Nrf2, visto que seus extratos agem de forma sinérgica com o α -tocoferol a partir da doação de átomos de hidrogênio para a regeneração desta vitamina através do radical α -tocoferílico e acredita-se que o ácido carnósico seja o encarregado por este efeito.

A *Physalis angulata* é uma planta amazônica, chamada de maneira popular de camapu, mullaca ou juá-de-capote. Os estudos de Basto (2017) asseguram que esta planta detém diversos compostos bioativos que têm atividade anti-inflamatória e analgésica. Devido a ação anti-inflamatória presente nos compostos da planta, ela possivelmente tem atividade neurogênica, após testes com as propriedades presentes na planta, as respostas positivas têm sido satisfatórias na redução da inflamação, fazendo com que ocorra grandes possibilidades de o tecido neural lesado ser regenerado. Ao desenvolver estudos sobre as propriedades das substâncias identificadas na *Abies holophylla*, ao efetuar comparações com essas propriedades utilizadas no tratamento de DA, ficou comprovado que o fitoterápico a base de extrato

etanólico do tronco de *A. holophylla* tem as substâncias inibidoras empregadas para tratar pessoas com DA (SANTOS, 2016).

No ensaio de Belem et al. (2017), os autores identificaram no *Canabidiol* inúmeras substâncias, suas formas farmacológicas são essências para tratar muitas doenças neurológicas. Segundo pesquisas feitas com o *Canabidiol*, foi constatado que a substância química achada equivale à 40% dos extratos da planta e desde que utilizados de modo adequado ele não muda os efeitos psicoativos, não afeta a atividade motora, memória ou temperatura corporal isoladamente. Segundo o artigo, as doenças neurológicas não se tratam de doenças contagiosas e sim, condições que interferem no sistema nervoso central e periférico (BELEM et al., 2017).

Já o estudo de Martins, Lin e Paula (2016) traz evidência para o *Crocus Sativus*, que é designado de maneira popular de açafrão (que difere do açafrão da terra, sendo esse proveniente dos estigmas de flores da planta *Crocus Sativus*). Após pesquisas feitas, esta planta vem sendo usada pela medicina popular durante muitos anos em virtude à diversidade de seus componentes químicos. Tem sido identificado em literaturas, adversos relatos das propriedades da planta, como: atividade antiespasmódica, sedativa, estomacal, estimulante, proteção contra o estresse oxidativos entre outras atividades farmacológicas. Os estudos garantem que os pacientes com DA que tiveram doses de 20 mg/dia de memantina ou 30 mg/dia do extrato de açafrão por um intervalo de um ano, os resultados mostraram que a administração do extrato de açafrão é equivalente ao uso da memantina em combater a diminuição cognitiva nestes pacientes. Mesmo com resultados positivos a respeito das propriedades medicinais da planta, estudos mais recentes precisam ser feitos por um espaço de tempo mais prolongado, com intuito de alcançar melhores resultados de cura para os pacientes (MARTINS; LIN; PAULA, 2016).

A *Salvia triloba L.* tem efeitos medicinais como atividade anti-inflamatória, antihistórico, antisséptico, anticancerígeno e antioxidante. É usada para o tratamento de doenças cardiovasculares, mentais e condições nervosas. Geralmente é utilizada como tempero, detém atividades antipiréticas, anti-inflamatórias e antioxidantes, e dispõe efeitos antidepressivos e anticonvulsivantes. Foram feitos experimentos com o extrato de *Salvia triloba L.*, em camundongos induzidos com DA para analisar os efeitos anti-inflamatórios contra a neuroinflamação provocada pela DA. O estudo mostrou que o tratamento alcançou resultados positivos em relação a DA (MARTINS; LIN; PAULA, 2016).

Estudos foram feitos por Sant'Anna (2012), com o uso do extrato etanólico de *Curcuma longa* acerca da atividade da enzima histona desacetilase em estruturas cerebrais,

hipocampo e córtex frontal de ratos, para o tratamento agudo da DA. Os resultados apontam que a *Curcuma longa* pode ser recomendada como um forte inibidor da enzima histona desacetilase, podendo ser usado no combate de doenças neurodegenerativa.

Entre as diversas plantas usadas para tratar as mais distintas, uma das plantas que vem sendo utilizada para tratamento da DA é a Romã (*Punica granatum*), visto que dispõe de notório potencial antioxidante e conteúdo de compostos bioativos, os quais estão estritamente ligados com a prevenção de várias doenças crônicas não transmissíveis (RUSSO; SALGADO; MORZELLE, 2014).

4.3.3 DA, Agente oxidante e o *Caryocar coriaceum*.

Sabendo que a DA é uma das demências frequentes das classes neurodegenerativas, acredita-se que o melhor tratamento para essa doença é a prevenção. Baseado nisto, a fitoterapia tem como propósito colaborar para uma melhor nutrição das pessoas que possuem maior tendência de desenvolver a doença (BASTO, 2017). Pessoas do mundo inteiro têm sido acometidas pela DA, o torna necessária a procura por novas alternativas, sendo as plantas medicinais grandes aliados para esse objetivo (SANTOS, 2013).

Atualmente as terapias usadas para essas patologias são muito abrangentes, empregando-se desde medicamentos que ajudam as sinapses colinérgicas, até remédios com ação antioxidante, anti-inflamatória, vasodilatadora e antilipêmica, como terapia básica para essa doença. Essas medicações agem no sistema nervoso central alterando e atrasando o curso natural da doença de modo direto ou indireto (FORLENZA, 2005).

A pesquisa de Lemes et al. (2017), discutiu sobre a importância da utilização do *Caryocar brasiliense Camb.* como agente antioxidante, que pode ser utilizado na prevenção de doenças neurodegenerativas como a DA e doença de Parkinson. Ficou evidenciado que a utilização do *Caryocar brasiliense Camb.* na alimentação é benéfico para a população, de uma forma geral, por apresentar ação antioxidante, o que diminui os danos oxidativos, podendo retardar o envelhecimento precoce das células e evitar o desenvolvimento das doenças neurodegenerativas.

Da mesma família, o *Caryocar coriaceum*., popularmente conhecido como pequi, destaca-se por constituir uma alternativa viável de fitoterápico com potencial valor econômico, uma vez que todas as partes da planta são utilizadas pela população local. Segundo os ensaios de Morais et al. (2018), os extratos etanólicos da polpa e casca do fruto bem como das folhas foram submetidos à caracterização fitoquímica, quantificação de fenóis

e flavonoides, espectroscopia na região do infravermelho e determinação de atividade antiacetilcolinesterase. Na prospecção fitoquímica apresentaram-se alcaloides, catequinas, esteroides, fenóis, flavonoides, saponinas e taninos, apresentando valores relevantes quanto às quantificações de fenóis e flavonoides. Os extratos revelaram importante atividade antiacetilcolinesterase, revelando potencial ação contra a DA.

Duavy et al. (2012) investigaram a toxicidade, as características fitoquímicas e a atividade antioxidante de extratos aquoso e etanólico de folhas do *Caryocar coriaceum*. Na medicina popular seu fruto é comumente utilizado para tratamento de infecções e inflamações, propriedades também demonstradas em modelos experimentais. Entretanto, existem poucos estudos sobre a folha desta planta. O estudo verificou necessidade da realização de testes mais específicos para quantificar e caracterizar os compostos bioativos assim como para comprovar a atividade antioxidante dos extratos para que seja estendido a ensaios experimentais *in vivo*.

Já o estudo de Alves, Alves e Moraes (2017) realizou a prospecção fitoquímica dos extratos hexânico, clorofórmico, acetato de etila e metanólico das folhas de *C. coriaceum*, determinando os teores de flavonoides e fenóis totais, assim como, avaliando as atividades antioxidantes dos referidos extratos. Os testes fitoquímicos qualitativos foram baseados na observação visual das mudanças de cor ou a formação de precipitado após a adição dos reagentes específicos, onde se mostrou os seguintes metabólitos secundários: taninos, fenóis, flavonóides, flavonas, flavonóis, xantonas, catequinas, flavanonas, esteroides, saponinas e alcaloides. O trabalho mostrou a atividade antioxidante diretamente relacionada com o teor de fenóis totais, verificando que os extratos mais polares e que apresentaram taninos foram os mais ativos. A atividade antioxidante de moléculas naturais indicou o potencial destas no estudo e desenvolvimento de fármacos para inúmeros distúrbios relacionadas ao estresse oxidativo como as doenças neurodegenerativas de Parkinson e DA.

No estudo realizado no primeiro capítulo dessa dissertação, pode-se verificar a análise fitoquímica, atividade antioxidante e toxicidade dos extratos bruto hidroetanol (EBH), sequencial metanol (ESM) e etanol (ESSE) das folhas do *C. coriaceum* que detectou metabólitos secundários como os flavonoides, taninos, quinonas, saponinas e fitoesteróides sugerindo atividade antioxidante, o que foi confirmada na determinação dos teores de fenóis totais e flavonóides totais. A verificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) mostrou a presença de compostos como ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido p-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isorhamnetina que sugerem atividades como antioxidantes, antiinflamatórias, hepatoprotetora e neuroprotetora das folhas

do *C. coriaceum* que, de acordo, cujos compostos, ao serem comparados à bibliografia, podem ser utilizados em distúrbios neurodegenerativos como o Alzheimer.

Entretanto, apesar dos resultados encontrados, observa-se a necessidade de maiores estudos para o alcance de novas possibilidades terapêuticas e confirmação dos achados já verificados na literatura para a prevenção das doenças neurodegenerativas.

4.4 CONCLUSÃO

Foi possível entender, através dos dados coletados, que a DA diz respeito a um distúrbio neurodegenerativo e geralmente se manifesta na fase adulta. Está associado a uma redução da memória e afetando diversas outras capacidades cognitivas. A doença de DA, age na área do córtex cerebral provocando destruição e deterioração neuronal, ocasionando, dessa forma, uma perda considerável de massa cerebral. Por ser denominada de modo popular como doença da velhice, alguns casos se apresentam em pessoas com idade entre 40 e 50 anos.

Compreendeu-se que a flora brasileira possui muitas plantas que vêm sendo empregadas em pacientes com DA. As espécies com capacidades tônicas, fortificantes e revigorantes como o *Gingko biloba*, *Vitis vinifera*, *Paullinia cupana*, *Pfaffia Paniculata*, *Rosmarinus officinalis* L., *Physalis angulata*, *Abies holophylla*, *Crocus Sativus*, *Salvia triloba* L., *Curcuma longa*, *Punica granatum*, *Caryocar brasiliense* Camb. e *Caryocar coriaceum* Wittm, foram descritas no estudo.

A procura por novas alternativas terapêuticas, como a fitoterapia, para a DA é de extrema relevância, visto que a quantidade de indivíduos acometidos e com sintomas da doença é cada vez mais frequente.

Fica claro que, sendo cérebro é bastante frágil a danos oxidativos, a inserção de plantas medicinais que dispõem ações como antioxidantes, anti-inflamatórias, vasodilatadoras oportunizam inúmeros pontos positivos quando inseridas na rotina do idoso.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL BB et al. Curcumina: o ouro sólido indiano. Adv. Exp. Med Biol. 2007, 595: 1-75. 10.1007 / 978-0-387-46401-5_1.

ALMEIDA, OP. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. Arq. Neuro-Psiquiat. 2002;56(3B):688-96.

- ALVES, D. R.; ALVES, D. F.; MORAIS, S. M. Estudo químico e atividade antioxidante de extratos das folhas de *Caryocar coriaceum* Wittm. *Revista Interfaces da Saúde*, v.4, n. 1, p. 8-14, 2017.
- ANASTÁCIO, Janine. Efeito neuroprotetor do resveratrol no modelo de demência por hipoperfusão encefálica crônica em ratos. 64 p, Dissertação- Programa de Pós- graduação em Neurociência; UFRGS, 2012.
- ASLANI, A. B.; GHOBADI, S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci.* 2016 Feb 1;146:163-73.
- BALUNAS, M. J. & KINGHORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* 78, 431–441 (2005).
- BASTOS, A. C. Universidade Federal do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Diretoria de Pesquisa. Programa Institucional de bolsas de Iniciação Científica, 2017.
- BEKRIS, L. M., YU, C.-E., BIRD, T. D. & TSUANG, D. W. Genetics of Alzheimer Disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23, 213–227 (2010).
- BELEM, B, et al. Uso de Canabidiol em Doenças Neurológicas. *Boletim Informativo da Farmácia Universitária do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo*, Vol. 01, n. 201701.
- BERTRAM, L., LILL, C. M. & TANZI, R. E. The Genetics of Alzheimer Disease : Back to the Future. *Neuron* 68, 270–281 (2010).
- BETTENS, K., SLEEGERS, K. & VAN BROECKHOVEN, C. Current status on alzheimer disease molecular genetics: From past, to present, to future. *Hum. Mol. Genet.* 19, 4–11 (2010).
- BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. *Memento fitoterápico da farmacopeia brasileira*, 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2016.
- BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, v. 77, n. 1, p. 71-94, 1974.
- CARUSO, E.; TSOUKALAS, D., MARGINA, D., et al. Current evidence on the effect of dietary polyphenols intake on chronic diseases. *Food and Chemical Toxicology*, 2017.
- CAZARIM, M.S. et al. Perspectives for treating Alzheimer's disease: a review on promising pharmacological substances. *São Paulo. Med. J. São Paulo* , v. 134, n. 4, p. 342-354, 2016.
- CHEIGNON, C., TOMAS, M., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox biology*, 2017.
- CHEN, Z. & ZHONG, C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin*, v.30, n. 2, p. 271-281, 2014.
- COTE-MENENDEZ, Miguel. et al . Bebidas energizantes: ¿hidratantes o estimulantes?. *rev. fac. med., Bogotá* , v. 59, n. 3, p. 255-266, Sept. 2011 .

DE MARCHI, R., SOREL, M., MOONEY, B. et al. The N-end rule pathway regulates pathogen responses in plants. *Sci Rep* 6, 26020, 2016.

DEUS, M.J. Guia de campo: vegetação do Cerrado 500. Brasília: MMA/SBF, 532p., 2011.

DIPIRO, J. T. et al. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. (2008). doi:10.1016/S0163-7258(02)00291-7

DUAVY, S. M. P.; SILVA, L. J.; COSTA, J. G. M. et al. Atividade biológica de extratos de folhas de Caryocar Coriaceum Wittm.: estudo in vitro. *Cadernos de Cultura e Ciência*, v. 11, n. 1, 2012.

ENGELHARDT, E et al. Tratamento da Doença de Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatria* 2005;63(4).

FALCO, Anna de. et al . Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quím. Nova, São Paulo* , v. 39, n. 1, p. 63-80, Jan. 2016

FERNANDO, R., DRESCHER, C., NOWOTNY, K., GRUNE, T., & CASTRO, J. P. Impaired proteostasis during skeletal muscle aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018.

FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112–2117 (2005).

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo , v. 32, n. 3, p. 137-148, June 2005.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). PNS - Pesquisa Nacional de Saúde. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 04/2021.

KIM, J., LEE, H. J. & LEE, K. W. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 112, 1415–1430 (2010).

KRISHNAIAH, D., SARBATLY, R., & NITHYANANDAM, R. A review of the antioxidante potential of medicinal plant species. *Food and bioproducts processing*, v. 89, n. 3, p. 217- 233, 2011.

KULCZYŃSKI, B., GRAMZA-MICHAŁOWSKA, A., KOBUS-CISOWSKA, J., & LEMES, E.; FERNANDES, M.; ROSA, V. et al. Levantamento da Utilização do Pequi (Caryocar brasiliense camb.) como Agente Antioxidante na Prevenção de Doenças Neurodegenerativas. *UNICIÊNCIAS*, v. 21, n.2, p110-114, 2017.

LEMO, Caroline Araújo; HAZIN, Izabel; FALCAO, Jorge Tarcísio da Rocha. Investigação da memória autobiográfica em idosos com Demência de Alzheimer nas fases leve e moderada. *Estud. psicol. (Natal)*, Natal , v. 17, n. 1, p. 135-144, Apr.2012.

LICHTENBERG D, PINCHUK I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Jun 5;461(3):441-4.

LICHTENBERG D, PINCHUK I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 5;461(3):441-4.

LOBO, V.; PATIL, A.; PHATAK, A.; CHANDRA N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010 Jul;4(8):118-26.

LOSADA-BARREIRO, S., & BRAVO-DÍAZ, C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017.

MACHLIN, L.J., BENDICH, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *faseb journal, bethesda*, v.1, n.6, p.441-445, 1987.

MARTINS; LIN; PAULA. Extratos Obtidos de Plantas Como Fonte Potencial Para o Tratamento da Doença de Alzheimer. *Visao Acadêmica, Curitiba*, v. 17 n. 2, abr. – jan. / 2016

MENDES, F; CARLINI, E. Brazilian plants as possible adaptogens: An ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. *Journal of ethnopharmacology.* 109. 493-500. 10.1016/j.jep.2007.

MENG, Y.; YU, Z.; WU, Y.; et al. Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application. *Human vaccines & immunotherapeutics*, v. 13, n. 6, p. 1379-1387, 2017.

MORAIS, S. M.; SILVA, A. C. S.; LIMA DOS SANTOS, D. et al. Caracterização química de extratos etanólicos de *Caryocar Coriaceum* Wittm (pequi) e atividade anticolinesterásica. *Anais...58º Congresso Brasileiro De Química, São Luís / MA*, 2018.

MORZELLE, M. C. Resíduos de Romã (*Punica granatum*) na Prevenção da Doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.google.com.br/search?rlz=1c1gcea_enbr780br780&ei=uhh0wqyukyigwgtqwbbiba&q=doen%3%87a+de+alzheimer%2c+quais+as+plantas+medicinais+sao+usadas+para+tratar+a+doen%3%87a%3f+pdf&oq=doen%3%87a+de+alzheimer> Acesso em: 04/2021.

NETO, Silvestre Juarez. et al. A fitoterapia como terapêutica complementar no tratamento do Alzheimer. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança – Dez.* 2014;

OLIVEIRA, Fabricio F. de et al. Associations of cerebrovascular metabolism genotypes with neuropsychiatric symptoms and age at onset of Alzheimer's disease dementia. *Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo*, 2017 .

OLIVEIRA, V. B., YAMADA, L. T., FAGG, C. W., & BRANDÃO, M. G. L. Native foods from Brazilian biodiversity as a source of bioactive compounds. *Food Research International*, v. 48, n. 1, p. 170-179, 2012.

OROIAN, M., & ESCRICHE, I. Antioxidants: characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Research International*, v. 74, p. 10-36, 2015.

OTOBONE, Fernanda Jacques. et al. Effect of crude extract and its semi purified constituents from guaraná seeds [*Paullinacupana* var. *sorbilis* (Mart.) lucke] on cognitive performance in

Morris water maze in rats. *Braz. arch. biol. technol.*, Curitiba, v. 48, n. 5, p. 723-728, set. 2005 .

PHAM-HUY LA, HE H, PHAM-HUY C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.

PISOSCHI AM, POP A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015 Jun 5;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040. Epub 2015.

PRINCE, M. Epidemiology of dementia. *Psychiatry* 6, 488–490, 2021.

RAJENDRAN P, NANDAKUMAR N, RENGARAJAN T, et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta.* 2014 Sep 25;436:332-47.

RAO, R. V., et al. Plantas Medicinais Ayurvédicas para a Doença de Alzheimer: uma Revizão. 2011.

RATES, S. M. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39, 603–13, 2001.

REITZ, C., BRAYNE, C. & MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Publ. Gr.* 7, 137–152 (2011). a.a. Plano Nacional de Intervenção Alzheimer. 28 (2009).

RIBEIRO, J. F., & WALTER, B. M. T. As principais fitofisionomias do bioma cerrado in: Sano, SM; Almeida, SP; Ribeiro, JF Cerrado: Ecologia e flora. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2014.

ROOHBAKHSH, A., KARIMI, G., & IRANSHAHI, M. Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A mechanistic review. *Biomed Pharmacother.*, v. 91, p. 31-42, 2017.

SAINI, R. K., NILE, S. H., & PARK, S. W. Carotenoids from fruits and vegetables: chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *Food Research International*, v. 76, p. 735-750, 2015.

SALUNKE-GAWALI, S., PEREIRA, E., DAR, U. A., & BHAND, S. Metal complexes of hydroxynaphthoquinones: Lawsone, bis-lawsone, lapachol, plumbagin and uglone. *Journal of Molecular Structure*, v. 1148, p. 435-458, 2017.

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.

SANTOS, D. A dos. Avaliação das Possíveis Propriedades Neuroprotetoras do Extado Metabólico de *Bauhinia microstachhya* Raddi e da Mistura Amirina Sobre o Sistema Nervoso Central de Roedores com a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson Induzidas Quimicamente. 2013. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí.

SANTOS, M. Â. C dos. Fitoterapia da Doença de Alzheimer. 2016. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, Portugal.

SCORALICK, Francisca Magalhães. et al . Outpatient treatment of sleep disorders in Alzheimer patients. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo , v. 13, n. 3, p. 430-434, Sept.2015 .

SÉFORA, S.M; PEREIRA, A. M.C de. Mecanismos Moleculares de Ação Anti-Inflamatória e Antioxidante de Polifenóis de uvas e vinho tinto na Aterosclerose. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Campinas, v.15, n.4, p.617-626, 2013.

SELKOE, D. J. & PODLISNY, M. B. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 3, 67–99 (2002).

SHARMA, S.; ALFATAH, M.; VINAY, K.B.; et al. Sphingolipid biosynthetic pathway genes FEN1 and SUR4 modulate amphotericin B resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 58(4):2409-14, 2014.

SIVANANDHAM, V. Free radicals in health and diseases — a mini review. *Pharmacologyonline.* 1. 1062, 2011.

SIVANANDHAM, V. Free radicals in health and diseases — a mini review. *Pharmacologyonline.* 1. 1062, 2011.

ST GEORGE-HYSLOP, P. H. & PETIT, A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes Rendus - Biol.* 328, 119–130 (2005).

TANZI, R. E. & BERTRAM, L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell* 120, 545–555 (2005).

TANZI, R. E. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a006296– (2012).

TAYEB, H. O., YANG, H. D., PRICE, B. H. & TARAZI, F. I. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 134, 8–25 (2012).

THIES, W. & BLEILER, L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, v.7, p.208–244, 2011.

TOMAZZONI, M. I et al., Fitoterapia Popular: A Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica. Sistema de Informação Científica Rede de Revista Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal., 2006.

TRAMUTOLA, A., LANZILLOTTA, C., PERLUIGI, M., & BUTTERFIELD, D. A. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease. *Brain research bulletin*, v. 133, p. 88-96, 2017.

VALE, Francisco A C. et al. Tratamento da doença de Alzheimer, *Dement Neuropsychol.* Junho 2011.

VALKO M, RHODES CJ, MONCOL J, et al.. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10;160(1):1-40.

VENTURA, Ana. et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Ver Psiq Clín.* 2010;37(2):66-72, set 2009.

VERA, R.; SOARES JUNIOR, M. S.; NAVES, R. V.; et al. Características químicas de amêndoas de barueiros (*Dipteryx alata* Vog.) de ocorrência natural no cerrado do estado de Goiás, Brasil. *Revista Brasileira de Fruticultura*, Jaboticabal, v. 31, n. 1, p. 112-118, 2009.

WOJTUNIK-KULESZA, K. A., ONISZCZUK, A., ONISZCZUK, T., et al. The influence of common free radicals and antioxidants on the development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 78(1), 39-49, 2016.

WOJTUNIK-KULESZA, K. A., ONISZCZUK, A., ONISZCZUK, T., et al. The influence of common free radicals and antioxidants on the development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 78(1), 39-49, 2016.

YE, Z. W.; ZHANG, J.; TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochimica et biophysica acta*, 1850: 1607-1621, 2015.

ZEVIAN, S. C., & YANOWITZ, J. L. Methodological considerations for heat shock of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Methods*, v. 68, n. 3, p. 450-457, 2014.

ZHANG, H., & TSAO, R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, v. 8, p. 33-42, 2018.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo foi realizado em duas fases. Na primeira fase, realizou-se uma triagem fitoquímica, na determinação do potencial antioxidante *in vitro* e na revelação da toxicidade e extratos da folha do *C. coriaceum*. E na segunda fase uma revisão de literatura sobre a doença de Alzheimer e plantas medicinais.

Entendeu-se que a DA diz respeito a um distúrbio neurodegenerativo e geralmente se manifesta na fase adulta. Está associado a uma redução da memória e afetando diversas outras capacidades cognitivas. A doença de DA, age na área do córtex cerebral provocando destruição e deterioração neuronal, ocasionando, dessa forma, uma perda considerável de massa cerebral. Danos oxidativos prejudicam as funções cerebrais, portanto, a inserção de plantas medicinais que dispõem ações como antioxidantes, anti-inflamatórias, vasodilatadoras possuem pontos positivos quando inseridas na rotina do idoso.

Nesse trabalho encontrou-se na bioprospecção fitoquímica dos extratos da folha do *C. coriaceum* do cerrado tocantinense permitiu a detecção de metabólitos secundários como, flavonoides, taninos, quinonas, saponinas e fitoesteróis. Todos os extratos estudados apresentaram atividade antioxidante significativa. A análise por CLAE indicou a presença de ácido gálico, catequina, ácido siríngico, ácido clorogênico, ácido p-cumárico, naringina, vitexina, rutina e isorhamnetina sugerem uma potencial atividade antioxidante, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral e neuroprotetora das folhas do *C. coriaceum* que podem colaborar na prevenção da doença de Alzheimer. Na avaliação da toxicidade, observou-se que a maioria dos extratos inibiram o crescimento radicular, demonstrando possíveis propriedades tóxicas.

Para o tratamento da doença de Alzheimer existem alguns fármacos que agem na sua sintomatologia, entretanto pode-se observar que a fitoterapia vem ganhando espaço devido aos princípios ativos encontrados e sua eficácia na profilaxia da doença, o que também pode ser observado no estudo realizado com a folha do *C. Coriaceum* entretanto, é necessário a continuidade aos estudos para o alcance de novas possibilidade terapêuticas no tratamento e confirmação dos achados aqui verificados.