



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

IDONILTON DA CONCEIÇÃO FERNANDES

HIPÓTESE COLINÉRGICA E HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA DA ATIVIDADE DAS PLANTAS
ALIMENTÍCIAS NÃO CONVENCIONAIS (PANC) E POTENCIAL DO USO *OFF*
LABEL DA N-ACETILCISTEÍNA

CURITIBA

2023

IDONILTON DA CONCEIÇÃO FERNANDES

HIPÓTESE COLINÉRGICA E HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA DA ATIVIDADE DAS PLANTAS
ALIMENTÍCIAS NÃO CONVENCIONAIS (PANC) E POTENCIAL DO USO *OFF*
LABEL DA N-ACETILCISTEÍNA

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Obdulio Gomes Miguel
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Marilis Dallarmi Miguel

CURITIBA

2023

Fernandes, Idonilton da Conceição

Hipótese colinérgica e hipótese glutamatérgica da doença de Alzheimer [recurso eletrônico] : revisão integrativa da atividade das plantas alimentícias não convencionais (PANC) e potencial do uso *off label* da n-acetilcisteína / Idonilton da Conceição Fernandes – Curitiba, 2023.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Obdulio Gomes Miguel

Coorientador: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

1. Plantas. 2. Inibidores da colinesterase. 3. Doença de Alzheimer. 4. Valor nutritivo. I. Miguel, Obdulio Gomes. II. Miguel, Marilis Dallarmi Miguel. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 580



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **IDONILTON DA CONCEIÇÃO FERNANDES** intitulada: **Hipótese colinérgica e hipótese glutamatergica da doença de Alzheimer: Revisão integrativa da atividade das plantas alimentícias não convencionais (PANC) e potencial do uso off label da n-acetilcisteína**, sob orientação do Prof. Dr. **OBDULIO GOMES MIGUEL**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Janeiro de 2023.

Assinatura Eletrônica

31/01/2023 21:25:57.0

OBDULIO GOMES MIGUEL

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

01/02/2023 11:17:11.0

DEISE PREHS MONTRUCCHIO

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA (UFPR))

Assinatura Eletrônica

01/02/2023 10:23:53.0

LIGIA MOURA BURCI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 252471

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 252471

Agradeço a Deus, pela força que Ele me deu durante todo o programa.

Ao meu orientador Obdulio Gomes Miguel e a minha coorientadora Marilis Dallarmi Miguel, por toda paciência, disponibilidade que tiveram ao me ensinar o caminho a percorrer durante ao momento tão difícil da pandemia, tudo que consegui hoje é graças a ambos, sem eles nada disso teria acontecido.

Agradeço minha mãe Antônia Maria da Conceição Fernandes e ao meu pai Manoel Barbosa Fernandes que todos os dias falavam para eu nunca desistir dos meus sonhos.

Aos meus irmãos Idaiania da Conceição Fernandes, Idelson da Conceição Fernandes, Idonilson da Conceição Fernandes.

Aos meus amigos que sempre me impulsionaram.

A minha sogra Raquel Lopes Martins e meu namorado Sulivann Felipe Muza pelas palavras todos os dias de motivação.

Agradeço a Daniela Regina Buch Leite que se tornou uma grande amiga que me ajudou muito durante o desenvolvimento dessas pesquisas.

Agradeço a professora Jane Manfron Budel que no início me instruiu e me guiou no caminho em que eu deveria percorrer até chegar ao meu objetivo.

Agradeço também a Universidade Federal do Paraná e a todos os professores do programa Ciências Farmacêuticas.

Imagine uma nova história para sua vida e acredite nela

Paulo Coelho

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) vem crescendo com passar dos anos e devido a sua complexidade a sua real manifestação ainda não foi descoberta, o que divide a patologia em diversas hipóteses relacionadas. A Alzheimer foi primeiramente diagnosticada em 1906, e atualmente seu diagnóstico aborda diversas causas o que dificulta ainda mais o descobrimento de novos fármacos para essa patologia. Os tratamentos disponíveis no SUS (Sistema Único de Saúde) tem como mecanismo de ação bloqueio da enzima acetilcolinesterase mantendo os níveis normais da acetilcolina no cérebro, conhecidos como inibidores da colinesterase como donepezila, galantamina, rivastigmina e o fármaco memantina que diminui os efeitos patológicos elevados do aminoácido glutamato que provoca disfunção neuronal mais essas ações abordam apenas medidas paliativas. Seguindo o contexto do mecanismo de ação dos medicamentos que abordam a hipótese colinérgica e hipótese glutamatérgica, foi realizada essa pesquisa com objetivo de apresentar estudo experimentais com plantas alimentícias não convencionais (PANC) com atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase devido ao seu valor nutricional e por serem de fácil acesso, e uso da molécula ativa N-acetilcisteína (NAC) por apresentar estudos clínicos que apontaram que NAC apresentam ação significativa na hipótese glutamatérgica (excitotoxicidade) característica da Doença de Alzheimer (DA). Fundamentado nesses objetivos foi realizada a revisão integrativa narrativa de estudos relacionando o uso da N-acetilcisteína e plantas alimentícia não convencionais em portadores da doença de Alzheimer nas principais bases de dados na área da saúde, trilhando 6 etapas das quais abordam a definição do tema; critérios de inclusão e exclusão; coleta de dados; análise dos dados; discussão dos dados e forma de apresentação. Os resultados mostraram que as PANC e NAC, contém efeitos significativa na patologia, além de servirem como base para outras pesquisas, pois, ambas possuem benefícios terapêuticos singulares para doenças neurológicas. Contudo, o caminho para o surgimento de novas drogas anti-Alzheimer ainda é longo, torna-se necessários mais estudos para descobrir novas moléculas para auxiliar na DA.

Palavras-chave: plantas; inibidores da colinesterase; doença de Alzheimer; valor nutritivo.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) has been growing over the years and due to its complexity, its real manifestation has not yet been discovered, which divides the pathology into several related hypotheses. Alzheimer's was first diagnosed in 1906, and currently its diagnosis addresses several causes, which makes the discovery of new drugs for this pathology even more difficult. The treatments available at SUS (Brazilian Unified Health System) have as their mechanism of action the blocking of the acetylcholinesterase enzyme, maintaining normal levels of acetylcholine in the brain, known as cholinesterase inhibitors such as donepezil, galantamine, rivastigmine, and the drug memantine, which reduces the high pathological effects of the amino acid glutamate that causes neuronal dysfunction, but these actions are only palliative measures. Following the context of the mechanism of action of drugs that address the cholinergic hypothesis and glutamatergic hypothesis, this research was conducted with the aim of presenting experimental studies with non-conventional food plants (PANC) with inhibitory activity of the acetylcholinesterase enzyme due to their nutritional value and because they are easily accessible, and use of the active molecule N-acetylcysteine (NAC) for presenting clinical studies that pointed out that NAC has significant action on glutamatergic hypothesis (excitotoxicity) characteristic of Alzheimer's disease (AD). Based on these objectives was performed a narrative integrative review of studies relating the use of N-acetylcysteine and non-conventional food plants in patients with Alzheimer's disease in the main databases in the health area, trailing 6 steps which address the definition of the theme; inclusion and exclusion criteria; data collection; data analysis; data discussion and presentation form. The results showed that PANC and NAC have significant effects on pathology, besides serving as a basis for further researches, since both have unique therapeutic benefits for neurological diseases. However, the path to the emergence of new anti-Alzheimer's drugs is still long, and more studies are necessary to discover new molecules to help in AD.

Keywords: Plants; Cholinesterase Inhibitors; Alzheimer's Disease; Nutritional Value.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA MOLECULAR DA ACETILCOLINA.....	20
FIGURA 2 - HIDRÓLISE DA ACETILCOLINA.....	20
FIGURA 3 - MOLECULAS DE FARMÁCOS ANTICOLINESTERÁSICA.....	23
FIGURA 4 - ESTRUTURA MOLECULAR DA GLUTATIONA.....	25
FIGURA 5 - BIOSÍNTESE DA GLUTATIONA PARTIR DA NAC.....	27
FIGURA 6 - ETAPAS DA REVISÃO INTEGRATIVA.....	28
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS DAS PLANTAS PANC.....	32
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS DA NAC.....	33
FIGURA 9 - INSTRUMENTO AVALIADOR DOS DADOS.....	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - ETAPAS DA COLETA DE DADOS DAS PLANTAS.....	29
QUADRO 2 - ETAPAS DA COLETA DE DADOS DA NAC.....	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PLANTAS PANC ANTICOLINESTERÁSICAS.....	36
TABELA 2 - ESTUDOS CLÍNICOS DA NAC.....	43

LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO 1- FAMÍLIAS BOTÂNICAS.....	35
------------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS

5-HT	– 5-Hidroxitriptamina
A β	– Beta-amilóide
ACh	– Acetilcolina
AChE	– Acetilcolinesterase
AC	– Adenilato ciclase
ChAT	– Acetiltransferase
ANVISA	– Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DA	– Doença de Alzheimer
EC	– Células enterocromafins
FDA	– Food and Drug Administration
GSH	– Glutathiona
IG	– Intestino Grosso
IACHe	– Inibidores da acetilcolinesterase
MAO-A	– Monoamina oxidase A
NAC	– N-acetilcisteína
NMDA	– N-metil D-Aspartato
PANC	– Plantas Alimentícias Não Convencionais
SERT	– Transportador de serotonina
SNC	– Sistema Nervoso Central
TGI	– Trato gastrointestinal

LISTA DE ABREVIATURAS

Ed. - Edição

P. - Página

Rev. - Revista

V. - Volume

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER.....	16
1.2 USO DA N-ACETILCISTEINA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	17
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos gerais.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
2.3 JUSTIFICATIVA.....	18
3. REVISÃO TEÓRICA.....	19
3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER HIPÓTESE COLINÉRGICA.....	19
3.2 ACETILCOLINESTERASE(AChE).....	20
3.3 MEDICAMENTOS ANTICOLINESTERÁSICOS.....	21
3.4 PLANTAS COMO FONTES PARA TRATAMENTO DA ALZHEIMER.....	23
3.5 DOENÇA DE ALZHEIMER HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA.....	24
3.6 GLUTATIONA.....	25
3.7 GLUTAMATO.....	26
3.8 N-ACETILCISTEÍNA USO OFF LABEL.....	26
4. METODOLOGIA.....	28
4.1 FLUXOGRAMAS.....	31
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	35
5.1 COMPOSTO QUÍMICOS ISOLADOS ANTICOLINESTERÁSICOS.....	38
5.2 RESULTADOS (Avaliação do uso da N-acetilcisteína NAC)	43
5.3 N-ACEILCISTEÍNA E FUTURO DA ALZHEIMER.....	46
6. CONCLUSÃO.....	47
REFERENCIAS.....	48
APÊNDICE- COLETA DOS DADOS.....	60

1.INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa que cresce ao passar dos anos marcada por causar diversos problemas na vida do paciente nas simples atividades diárias, devido às alterações no sistema nervoso que provocam decréscimo da memória com passar dos anos, evoluindo em fases (SEIDL, 2010). As fases são divididas em três categorias leve, moderada e grave. Na fase leve da doença de Alzheimer a pessoa a poucos lapsos da perda de memória sendo facilmente percebidas pelos familiares e amigos mais próximos; o estágio moderado da patologia é caracterizado por ser o mais longo, podendo durar anos, o que exigirá mais cuidado à pessoa com Alzheimer; durante esse estágio os sintomas são mais fortes ocasionando confusões nas palavras, raiva, ações inesperadas e diminuição da enzima acetilcolina (ACh) nas sinapses; a fase grave o indivíduo perde totalmente a memória e habilidade de responder perguntas simples do cotidiano, apresenta dificuldades em conversar e conter movimentos, nessa fase o sistema límbico está danificado e a enzima ACh está totalmente diminuída, e ocorre a incapacidade física, levando a morte ao paciente (SEIDL, 2010; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022).

A Alzheimer não possui cura, mas existem fármacos orais com propriedades farmacológicas que inibem ação da acetilcolinesterase permitindo a ação da acetilcolina por mais tempos na fenda sináptica que retarda os sintomas predominantes da patologia da Alzheimer (COSTA et al., 2015).

Essa mesma ação é induzida por plantas devido as substâncias contidas nelas como os metabolitos secundários que estão habitualmente relacionados com a defesa do próprio vegetal, podem ter benefícios terapêuticos para o homem. Entre os principais compostos capazes de produzir efeitos farmacológicos destacam-se os flavonoides, alcaloides, taninos e óleos essenciais entre outras essa ampla disponibilidade de compostos podem estar presentes nas plantas alimentícias não convencional (AYE et al., 2019).

1.2 USO DA N-ACETILCISTEÍNA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A N-acetilcisteína (NAC) é um medicamento constituído por duas moléculas acetil e o L-cisteína usado para tratar tosses mucolítica e intoxicação por paracetamol em todo mundo. Atualmente é usado como suplemento alimentar de venda livre com ação antioxidante, mas o papel da NAC também está relacionado com a atividade antiinflamatória, mantendo equilíbrio do redox celular, por esse motivo a N-acetilcisteína possui um potencial farmacológico nas doenças relacionada ao estresse oxidativo como a Doença de Alzheimer (TENÓRIO et al., 2021). O uso off label da NAC em doenças neurológicas é crescente e esse composto químico tem a capacidade de regular os níveis normais do neurotransmissor glutamato (SLATTERY et al., 2015).

A Alzheimer ainda é desconhecida e carrega diversas pressuposições, e por ser de difícil diagnóstico não possui cura, apenas medicamentos que retardam os efeitos progressivos da Alzheimer, tal como inibidores da acetilcolinesterase (anticolinesterasicos) e memantina com ação no receptor N - metil - d -aspartato, sendo o glutamato o agonista de maior afinidade (CHANG; LIN; LANE, 2020). O glutamato é o aminoácido presente no sistema nervoso em grande proporção e tem como afinidade neurotransmissão excitatória, além de executar atividade importante no desenvolvimento dos neurônios e da memória. E esse aminoácido em repouso encontra-se 0,6 μM na fenda, e em transmissão sináptica a quantidade do glutamato pode chegar a 10 μM (CHANG; LIN; LANE, 2020; VALLI; SOBRINHO, 2014).

Afirmar os autores Tardiolo, Bramanti e Mazzon (2018) a N-acetilcisteína possui afinidade em manter e reparar a molécula glutatona responsável pela atividade antioxidante no sistema nervoso central. E devido NAC possui a molécula cisteína é capaz de estimular a atividade da proteína cistina-glutamato, assim favorecendo da biossíntese do aminoácido glutatona e mantendo os níveis os normais do glutamato beneficiando nas doenças neurológicas como Alzheimer e Parkson.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Fazer uma revisão integrativa narrativa sobre plantas alimentícias não convencionais (PANC) com atividade anticolinesterásica e uso *off label* da N-acetilcisteína (NAC) em estudos terapêuticos para doença de Alzheimer nas principais bases de dados disponíveis.

2.2 Objetivos específicos

- Demonstrar estudos de plantas alimentícias não convencionais com atividade anticolinesterásica e estudos relacionados com uso da molécula N-acetilcisteína e interação com a Alzheimer.
- Elencar os metabólitos identificados nas espécies alimentícias não convencionais com aplicação anticolinesterásica.
- Descrever as espécies e respectivas famílias botânicas que apresentaram atividade de ação anticolinesterásica.
- Exibir a relação da hipótese glutamatérgica (excitotoxicidade) e a doença de Alzheimer.

2.3 JUSTIFICATIVA

A doença de Alzheimer é uma demência que afeta milhares de pessoas e vem crescendo a cada ano. Esse processo acarreta diversas consequências no sistema único de saúde e aos seus portadores e por ser de difícil diagnóstico possui diversas hipóteses, por exemplo hipótese colinérgica e hipótese glutamatérgica o que impossibilita ao desenvolvimento de novos fármacos para DA, dessa maneira qual seria o melhor passo a seguir? Conhecer o uso de plantas e seus benéficos terapêuticos e entender o uso de moléculas ativas e seu uso *off label* podem ser uma alternativa para surgimento de novas drogas para Alzheimer.

3. REVISÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER HIPÓTESE COLINÉRGICA

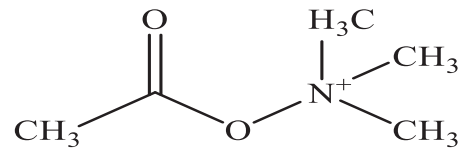
A hipótese colinérgica é uma das teorias mais antigas sobre a patologia. No cérebro, a acetilcolina exerce atividade como neurotransmissora e neuromoduladora, além de estar envolvida em diversos processos cognitivos, incluindo concentração, aprendizado, memorização e incitação. Estas ações são mediadas por dois receptores denominados de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) e receptores muscarínicos (mAChRs); a hipótese colinérgica está relacionada com problemas da sinalização da acetilcolina e estudos já demonstram perda expressiva desse neurônio no prosencéfalo basal e no núcleo basal de Meynert, principal fonte da acetilcolina no cérebro. Outros estudos realizados apontaram também que os neurônios colinérgicos são os mais afetados devido a efeitos tóxicos, e os que se mantêm intactos apresentam decréscimo da ação da colina acetiltransferase; essa hipótese foi relatada por Bartus e outros autores, que apoiava que a perda da acetilcolina cerebral era o motivo primordial dos problemas cognitivos dos portadores da Alzheimer (ALMEIDA, 1998; HAMPEL et al., 2018). Essa estimativa colinérgica foi escrita na década de 1980, onde diversas características em relação ao Alzheimer e diminuição da colina acetiltransferase (ChAT) ou acetilcolinesterase (AChE) foram relatadas (FALCO et al., 2015).

A acetilcolina (figura 1) está relacionada com diversas atividades para o cérebro como na aprendizagem e memorização. Este neurotransmissor desempenha ações através da ligação dos receptores, mas para que haja um funcionamento adequado é imprescindível haja uma certa quantidade de acetilcolina no sistema nervoso, porém pessoas portadoras de doenças de Alzheimer, há um aumento da enzima acetilcolinesterase, o que provoca a baixa na quantidade da acetilcolina presente na fenda (SARKAR et al., 2021). A acetilcolina foi o primeiro neurotransmissor relatado em 1914, mediante estudo no tecido cardíaco, essa enzima mostrou uma importante atividade transmissora de impulsos elétricos, e seu comprometimento ocasiona problemas no organismo (PIROLLA, 2018).

Afirma o autor Vieira et al (2019) que a enzima acetilcolina possui o papel significativo nos processos cognitivos. No sistema colinérgico é apontado como um

fator responsável nas doenças neurodegenerativas incluindo a doença de Alzheimer (DA), pois sua interrupção e sua rápida metabolização ocasionada pela enzima acetilcolinesterase pode prejudicar atividades diárias causando problemas de atenção, codificação de informação e perda de memória.

FIGURA 1. ESTRUTURA MOLECULAR DA ACETILCOLINA



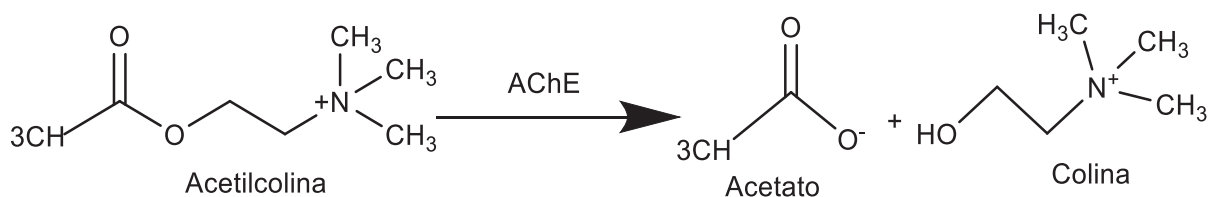
Acetilcolina (ACh)

FONTE: O autor (2022).

3.2 ACETILCOLINESTERASE (AChE)

A enzima acetilcolinesterase é uma molécula colinérgica encontrada nas junções neuromusculares pós-sinápticas, particularmente nos músculos e nervos; sua principal função é a metabolização da acetilcolina, encerrando a ação dessa enzima transformando-o em ácido acético e colina como mostra na Figura 2, assim contendo a transmissão neuronal e ativação de outros receptores (TRANG; KHANDHAR, 2021). AChE está contida nas sinapses das células nervosas e das células musculares, aguardando em repouso a introdução de um sinal para sua ação; logo depois de um sinal a acetilcolinesterase realiza a metabolização da acetilcolina, permitindo a reciclagem da ACh, para uma nova construção de novos neurotransmissores. Acetilcolinesterase em comparação a outras enzimas existentes no corpo, a acetilcolinesterase é a mais rápida, sua execução na quebra da molécula chega a ser em 80 microssegundos (DAVID, 2004).

FIGURA 2. HIDRÓLISE DA ACETILCOLINA



FONTE: O autor (2022).

A estratégia terapêutica para atuação na restauração das ações do sistema colinérgico, fim de impedir sua rápida degradação, é pelo bloqueio da enzima acetilcolinesterase. Tais inibidores foram desenvolvidos para inibir a hidrólise da acetilcolina e permitir sua atividade por mais tempo na fenda sináptica. Pessoas diagnosticadas com Alzheimer são tratadas com esses fármacos conhecidos como anticolinesterásicos e/ou inibidores colinérgicos, que são capazes de diminuir a atividade da enzima acetilcolinesterase, assim normalizando os níveis da acetilcolina no cérebro do idoso. Dentre estes medicamentos são conhecidos: Tacrina, Donepezila, Rivastigmina, Galantamina (LIMA, 2008; PEREIRA, 2013; PIMENTA et al., 2014) e cloridrato de memantina, que possui mecanismo de ação diferente das demais agindo no receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA)-glutamato, provocando efeito neuroprotetor no cérebro (TANOVIC et al., 2006).

3.3 MEDICAMENTOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) retardam a metabolização da acetilcolina, permitindo seu sinal por mais tempo na fenda sináptica (FALCO et al., 2016).

A tacrina (figura 3) (VIEIRA et al., 2019) é uma substância sintética atua como bloqueador reversível da acetilcolinesterase, possui núcleo conhecido como quinolínico e/ou quinolina pertencente a classe dos metabólitos secundários presente em diversas plantas (DAVILA; VITERI; DE CASTRO, 1997).

Foi um dos primeiros medicamentos aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos americana (FDA - do inglês, *Food and Drug Administration*), e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sua atividade tem efeito moderado inibindo a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase bastante significativa no alívio dos sintomas da doença de Alzheimer (MINETT; BERTOLUCCI, 2000; ALMEIDA, 1998; FALCO et al., 2016; MOREIRA; STEFANY, 2012).

Tacrina possuía efeitos adversos de acordo com dose que tomava, seus efeitos incluíam diarreia, náusea, vômito, dores abdominais, cefaleia entre outros sintomas, em razão da preocupação dos efeitos causado por essa droga seu uso foi proibido em 2013 (LIVERTOX, 2020).

O Cloridrato de donepezila (figura 3) $C_{24}H_{29}NO_3$, foi o segundo medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* e Agência Nacional de Vigilância Sanitária, esse fármaco inibidor da AChE é um bloqueador reversível não competitivo, seu mecanismo de ação dá-se pela ligação reversível da enzima acetilcolinesterase, inibindo a hidrólise da acetilcolina promovendo aumento na disponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica (INOUYE; OLIVEIRA, 2004; KUMAR; GUPTA; SHARMA, 2021). Possui efeitos adversos comum nos pacientes como disenteria, dor de cabeça, vômitos, fadiga, insônia dentre outras (CLORIDRATO DE DONEPEZILA, 2015).

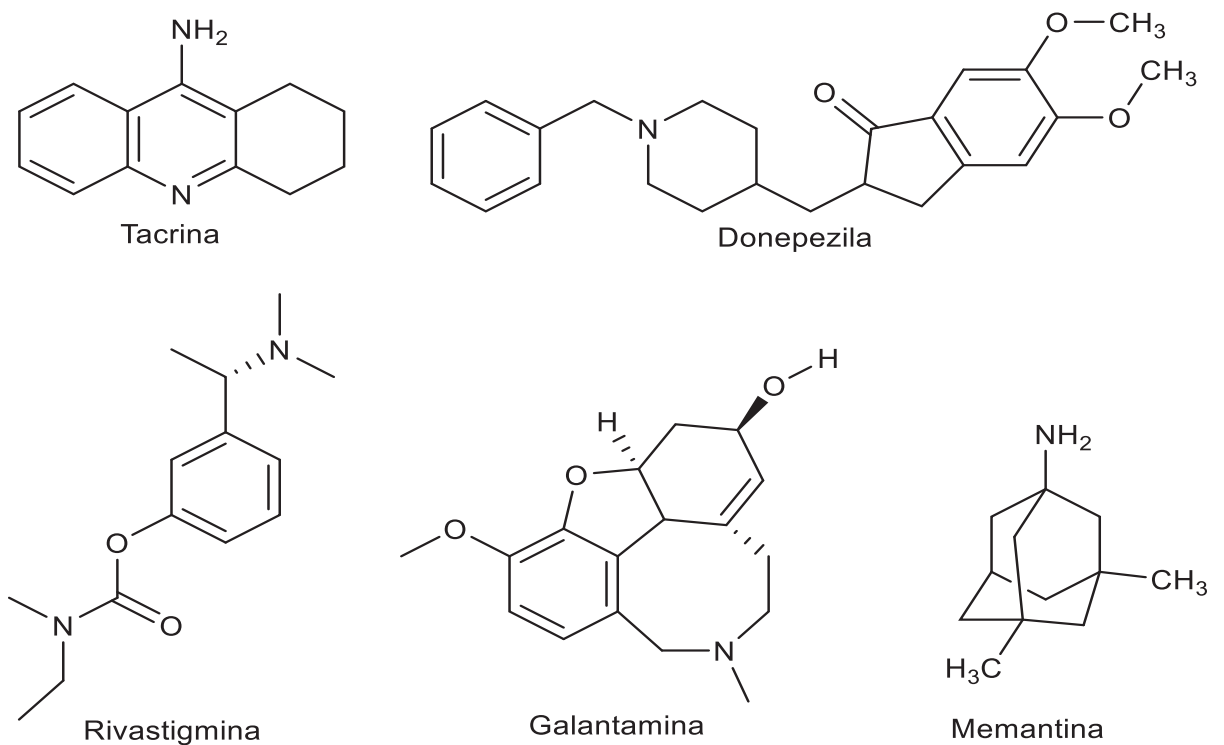
A hemitartrato de rivastigmina (Figura 3) é um medicamento utilizado para tratamento dos sintomas da Alzheimer, obtida do alcaloide fisostigmina foi extraída da planta *Physostigmina venenosum* pertencente à família (*Fabaceae*), aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), possui ação inibitória da enzima acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase. Assim favorecendo a permanência da ação acetilcolina por mais tempo na fenda sináptica (WINBLAD et al., 2007; MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019). Seus efeitos adversos são náuseas, vômitos, diarreia, problemas para urinar, palpitação entre outras (BULA, 2014).

A Galantamina (figura 3) é originada do vegetal *Galantus Nivalis*, mas hoje se encontra sintetizada e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fármaco competitivo possui duplo mecanismo de ação com finalidade de melhorar os sintomas da doença de Alzheimer, aumentando a enzima acetilcolina e modulando os receptores nicotínicos, causando benefícios gradualmente durante ao seu uso diário (FALCO et al., 2016; SCOTT; GOA, 2000; MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019).

Seus efeitos adversos ocasionam náuseas, dores estomacais, falta de apetite consequentemente perda de peso, vômitos, diarreia e perda de peso (FALCO et al., 2016)

Memantina (figura 3) fármaco sintetizado em 1960, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para tratamento da Alzheimer em estado grave é um fármaco antagonista não competitivo auxiliar no tratamento da Alzheimer em casos graves e moderado da doença bloqueando a atividade do canal iônico na sinapse (LU; NASRALLAH, 2018; PUBCHEM, 2004.b).

FIGURA 3. MOLÉCULAS DE FÁRMACOS ANTICOLINESTERÁSICOS



FONTES: O autor (2023).

Tais medicamentos são usados apenas para aliviar os sintomas, pois ainda não existe cura para Alzheimer. Estudo de novos fármacos extraídos de plantas ou derivados desde produtos, por exemplo os compostos organofosforados, moléculas ativas com uso *off label*, podem ser capazes de inibir acetilcolinesterase, auxiliando no tratamento do mal de Alzheimer o que realça a importância de mais estudos em relação às descobertas de novos fármacos anticolinesterásicos (COSTA; MELO, 2013; TREVISAN et al., 2003).

3.4 PLANTAS COMO FONTE PARA TRATAMENTO DA ALZHEIMER

Segundo os autores Costa e Silva (2022) a explicação de usar a flora como coadjuvante de novas drogas para Alzheimer é que os compostos presentes nos vegetais podem beneficiar na qualidade de vida do portador da Alzheimer e disponibilizar novos insumos farmacêuticos. E esses fitoterápicos podem atuar no sistema nervoso em funções neurotransmissoras excitatórias e inibitórias.

As pesquisas de plantas e o uso delas possuem importância significativa em diversas patologias na sociedade (VIERO; DOMBROWSKI, 2022), devido isso o Decreto nº 5.813 de Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (2006), recomenda inserir plantas medicinais, fitoterápicos a serviço do sistema único de saúde (SUS), com segurança, comprovando sua eficácia e qualidade, além de reconhecimento das práticas populares e tradicionais nos usos das plantas, ou seja, apresentar eficácia comprovada e regulamentada no órgão regulatório como a ANVISA. O que assegura no uso de plantas para estudo e desenvolvimento de novas drogas para diversas patologias.

3.5 DOENÇA DE ALZHEIMER HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA

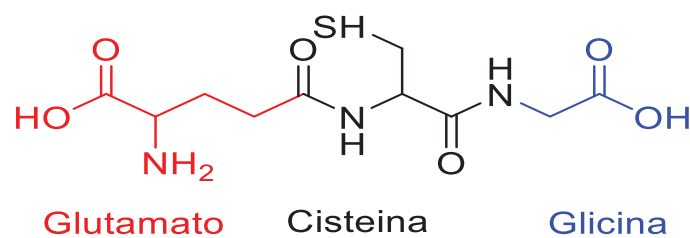
Em 1987, um estudo sobre degeneração neuronal na doença de Alzheimer, baseando na quantidade reduzida dos níveis dos receptores N-metil- D - aspartato (NMDA) no hipocampo e no córtex, demonstrou que a neurodegeneração ocorrida na doença podia ser a causa da diminuição do aminoácido glutamato no início dos sintomas (ZOTT; KONNERTH, 2022). A neurotoxicidade causada pelo aminoácido glutamato vem sendo questionada em relação a doença de Alzheimer; essa substância neurotransmissora excitatória está presente em grande proporção no sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos, que possui sua atividade realizada através dos receptores ionotrópicos, controlados por ligantes que se conectam em canais iônicos (K^+ , N / D^+ , Cl^- , e Ca^{2+}), e receptores metabotrópicos conectado a canais não iônicos tal como proteína G (RNDSYSTEMS, 2022; PRATT, 2021).

Os receptores ionotrópicos abrangem o ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico, NMDAR e cainato; já os receptores metabotrópicos são divididas em 3 grupo, primeiro grupo é ligado a fosfolipase C, o segundo e terceiro grupo são ligados a adenilato ciclase (AC), cada um desses receptores tem suas subunidades capazes de modificar ação terapêuticas no cérebro (YEUNG et al., 2021). O distúrbio glutamatérgico na Alzheimer aparenta ser por intermédio de várias vias e mecanismo por exemplo na ligação da Beta-amilóide($A\beta$) nos receptores de glutamato, na correlação com a proteína tau resultando na super ativação dos receptores provocando o transporte excessivo de glutamato causando acúmulo extrassinápticos (YEUNG et al., 2021).

3.6 GLUTATIONA (GSH)

O antioxidante glutathiona (GSH) é uma molécula de baixa concentração nos mamíferos. É um tiol capaz de interagir com espécies reativas de oxigênio e componentes nucleofílicos e uma importante molécula contra radicais livres e proteção das células eliminando as toxinas do corpo. Possui em sua estrutura três aminoácidos glutamato, Cisteína e glicina (Figura 4) (PEREIRA, 2012)

FIGURA 4. ESTRUTURA MOLECULAR DA GLUTATIONA



FONTE: O autor (2022)

Segundo os autores Huber, Almeida, Fátima (2008) a síntese da glutathiona se inicia no meio intracelular, no primeiro estágio da síntese ocorre a criação de uma ligação peptídica dos aminoácidos glutamato e cisteína, estimulada por glutamato-cisteína ligase ou γ -glutamylcisteína sintetase (γ GCS) levando a γ -L-glutamyl-L-cisteína, então, unido na glicina pela atividade da GSH-sintetase, essa etapa necessita da ATP e Mg^{+2} . A γ GCS é regulada pela glutathiona por intermédio de uma resposta negativa o que previne a formação desordenada.

Afirmar os autores Pocernich e Butterfield (2012) que os níveis da glutathiona decaem em doenças com estresse oxidativo por exemplo na doença de Alzheimer, os linfócitos periféricos reduz e o nível de glutathiona oxidada (GSSG) e aumentado devido ao estresse oxidativo e essa proporção GSH e GSSG é utilizada como marcador do na alzheimer e a composição da GSH também é afetada o glutamato e a glicina são encontradas em quantidades mínimas já a cisteína está contida valor limitado grande parte armazenada na GSH, como a cisteína em quantidade pequena no cérebro prejudica a formação da glutathiona e os estudos tem focado no aumento do nível dessa enzima no cérebro de forma indireta, especialmente a N-acetil-L-cisteína (NAC).

3.7 GLUTAMATO (GLU)

O glutamato é um aminoácido mais prevalente no sistema nervoso central (SNC), com funções no desenvolvimento neural, na resposta sináptica, no processo de aprendizagem, na memorização, na ansiedade entre outras atividades. A retirada de glutamato presente em excesso através dos seus receptores é indispensável para a transmissão excitatória regular e para prevenir problemas de toxicidade. Tal toxicidade ocorrida pelo glutamato é denominada de excitotoxicidade com características da doença isquêmicas, neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson), anóxia patologias relacionadas com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e doenças hereditárias, essa molécula excitatória atua como uma forte toxina em altas concentração e quando baixa também pode provocar patologias (VALLI; SOBRINHO, 2014).

Esse aminoácido é o principal neurotransmissor excitatório, sendo crucial nos neurônios e astrócitos. Tal processo é denominado de ciclo glutamato-glutamina e funciona em atividade aberta o que designa a perda de substratos principalmente na metabolização oxidativas (ANDERSEN et al., 2021).

3.8 N-ACETILCISTEÍNA USO *OFF LABEL*

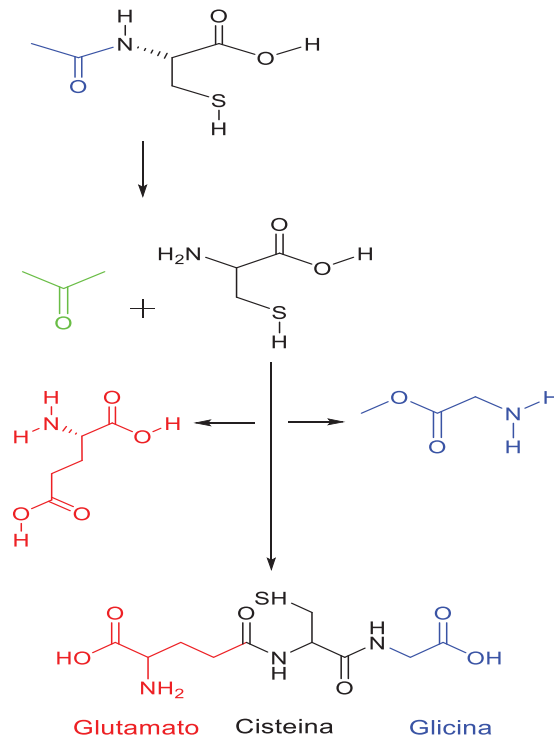
A acetilcisteína (NAC) é uma molécula dividida em dois compostos acetil e L-cisteína, largamente disponível como medicamento expectorante e suplemento alimentar de venda livre com ação antioxidante, visto como um fármaco seguro de uso administrado em todo mundo (DEEPMALA et al., 2015).

A NAC é uma substância precursora da L-cisteína, podendo ser aplicada de modo *off label* para doenças neurodegenerativas, promovendo atividades funcionais na sobrevivência da célula, no desenvolvimento de glutathione (GSH) intracelular com finalidade protetora das células contra estresse oxidativo (TARDIOLO; BRAMANTI; MAZZON, 2018).

A glutathione contém uma função fundamental no monitoramento da posição redox celular, desse modo executa uma alta proteção nas células. Dos três aminoácidos estrutural da GSH (glutamato, glicina e cisteína), o aminoácido cisteína tem a menor quantidade intracelular o que pode causar limitações na concentração

da síntese da glutatona no decorrer do estresse oxidativo, então incorporação da N-acetilcisteína no organismo possibilita restauração do aminoácido glutatona (BAVARSD, et al., 2014). Como mostra o surgimento da glutatona pela N-acetilcisteína (NAC) na figura 5.

FIGURA 5. BISSÍNTESE DA GLUTATIONA PARTIR NAC



FONTE: o autor (2022)

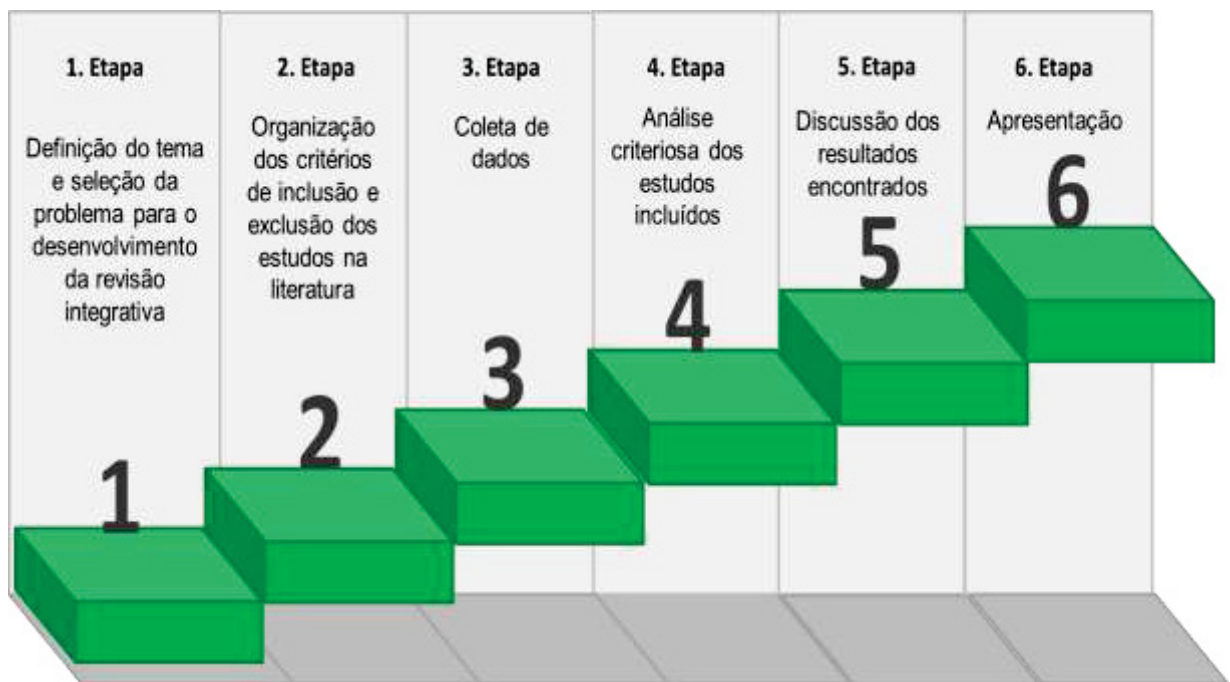
A dificuldade atribuída em desenvolver medicamentos para uso é devido às várias hipóteses da patologia por exemplo, Hipótese colinérgica, Neurotransmissão GABAérgica, Neurotransmissão monoaminérgica, Hipótese da Cascata Amiloide, Cascata de Toxicidade Tau e Hipótese glutamatérgica (DU; WANG; GENG, 2018). Tal evidência glutamatérgica relaciona os radicais livre provoca aumento de peróxidos lipídicos no córtex cerebral e temporal consequentemente excesso ou diminuição do glutamato, e a NAC obteve estudos evidenciando seu uso em modelos *in vivo* e *in vitro*, bloqueando processos oxidativos, mantendo os níveis normais concentração de glutamato através da cisteína (BAVARSD et al., 2014).

4. METODOLOGIA

Segundo aos autores Ercole, Melo, Alcoforado (2014) uma revisão integrativa de literatura é uma pesquisa que tem como objetivo resultados obtidos de artigos de maneira sistemática, criteriosa e abrangente afim de fornecer informações mais amplas sobre um determinado tema em questão. Esse método permitir incluir estudos experimentais e não experimentais, reunindo os dados de literatura teoria, propagando a compreensão mais completa do conteúdo relacionado problema.

Souza, Silva, Carvalho (2010) e Matos (2015) afirmam que a revisão integrativa é dividida em seis etapas como mostra na figura 6.

FIGURA 6. ETAPAS DA REVISÃO INTEGRATIVA



FONTE: o autor (2023)

Seguindo esses critérios foi realizado o levantamento das pesquisas sobre atividade anticolinesterásica das plantas alimentícias não convencionais (PANC) e uso *off label* da N-acetilcisteína (NAC) na doença de Alzheimer individualmente como mostrado no (QUADRO 1) e (QUADRO 2).

QUADRO 1-ETAPAS DA COLETA DE DADOS DAS PLANTAS- PANC

Continua

ETAPAS	ESTRATÉGIAS
1°Definição do tema	Plantas alimentícias não convencionais; hipótese da alzheimer; acetilcolina; anticolinesterase; compostos isolados.
2°Criterios de inclusão e exclusão	<p>Criterios de inclusão: estudos experimentais de plantas alimentícias não convencionais (PANC), que obtiveram substâncias isoladas e apresentavam atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase, sem restrição de ano ou idioma.</p> <p>Criterios de exclusão: plantas não PANC, artigos de revisão sistemática, literatura e integrativa, todas pesquisas que não se encaixem nos critérios de inclusão.</p>
3°Coleta de dados	<p>Usados métodos booleanos “and” e “or”. Termos definidos para coleta dos dados e construção da revisão foram obtidos pelos Descritores em Ciências em Saúde (DeCS/MeSH) (alzheimer, plants anticholinesterase, composite, isolate, food, nutritional value, Cholinesterase Inhibitors; Alzheimer's disease). Em português (Alzheimer, plantas anticolinesterase, composto, isolado, alimento, valor nutricional, inibidores da colinesterase; doença de Alzheimer).</p> <p>PubMed: ("plants"[MeSH Terms] OR "plants"[All Fields]) AND ("cholinesterases"[MeSH Terms] OR "cholinesterases"[All Fields] OR "cholinesterase"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields]) AND ("food"[MeSH Terms] OR "food"[All Fields]). Total de artigos: 135</p> <p>Scopus: (cholinesterase AND food AND plants AND alzheimer AND inhibitors AND compound). Total de artigos: 43</p> <p>Tandfoline: [All: cholinesterase] AND [All: food] AND [All: plants] AND [All: alzheimer] AND [All: compound] AND [All: inhibitors] AND [All: compound]. Filtrado em: Environment & Agriculture AND Article Type: Article. Total de artigos: 64</p> <p>ScienceDirect: nutritional AND value AND cholinesterase AND food AND plants AND Alzheimer AND inhibitors. Filtrado em: Subject áreas Chemistry. Total de artigos: 53</p> <p>Springer Link: 'nutritional AND value AND cholinesterase AND food AND plants AND Alzheimer AND inhibitors'</p> <p>Filtrado: Chemistry – Article. Total de artigos: 31</p> <p>SciELO: plantas; alzheimer; inibição. Total de artigos 3</p> <p>Google acadêmico: Plantas alimentícias não convencionais no Brasil (Livro) Total de artigos: 75</p>

4°Análise dos dados	Para triagem das pesquisas encontradas foram realizadas leituras individuais entre 3 revisores. Cada revisor obteve acesso aos mesmos artigos, os quais foram lidos como mostra no fluxograma de identificação dos dados (FIGURA 6). em seguida validados pelo instrumento para coletas de dados de Ursi, 2005 Identificação das plantas PANCS: Livro- Plantas alimentícias não convencionais no Brasil e citações autorais.
5°Discussão dos dados	Leitura completas dos artigos
6°Forma de apresentação	Apresentação dos dados coletados em forma de tabelas detalhando cada pesquisa.

FONTE: O autor (2022)

Continuação

QUADRO 2. ETAPAS DA COLETA DE DADOS NAC

Continua

ETAPAS	ESTRATÉGIAS
1°Definição do tema	N-acetilcisteína (NAC), Alzheimer, hipótese glutamatérgica, excitotoxicidade glutamatérgica, <i>off label</i> .
2°Critérios de inclusão e exclusão	Critérios de inclusão: Estudos <i>In vitro e in vivo</i> , relacionado com acetilcisteína, alzheimer e glutamato, estudos completos que mostram resultado do uso da NAC, pesquisas em português e inglês no período de 23 anos. Critérios de exclusão: Pesquisas que não se encaixe nos “critérios de inclusão”, revisões sistemáticas, narrativas, <i>in silico</i> , pesquisas incompletas, estudos que não se relacionam com a doença de Alzheimer e o uso da N-acetilcisteína.
3°Coleta de dados	Os termos definidos para coleta dos dados foram obtidos pelos Descritores em Ciências em Saúde (DeCS/MeSH) - Doença de Alzheimer; Acetilcisteína; Ácido glutâmico, Cisteína. Ingles: Alzheimer's disease; Acetylcysteine; Glutamic Acid, Cysteine. Termos usado no operador booleanos “AND” e “OR”: Medline: ("glutamic acid"[MeSH Terms] OR ("glutamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "glutamic acid"[All Fields] OR "glutamate"[All Fields] OR "glutamates"[MeSH Terms] OR "glutamates"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) AND ("acetylcysteine"[MeSH Terms] OR "acetylcysteine"[All Fields] OR "acetilcisteína"[All Fields]). Total de artigos: 13 Scopus: (alzheimer AND disease AND acetilcisteína E (LIMIT-TO (SUBJAREA, "MEDI")). Total de artigo: 195 SciELO: acetilcisteína. Total de artigos: 23
4°Análise dos dados	Para triagem das pesquisas encontradas foi realizado leituras individuais entre d3 revisores. Cada revisor obteve acesso aos mesmos artigos, os quais foram

	lidos como mostra no fluxograma de identificação dos dados (FIGURA 7), em seguida validados pelo instrumento para coletas de dados de Ursi, 2005.
5°Discussão dos dados	Leitura completas dos artigos selecionados inclusos no desenvolvimento do artigo.
6°Forma de apresentação	Apresentação dos dados coletados e apresentação dos artigos.

FONTE: O autor (2022)

Continuação

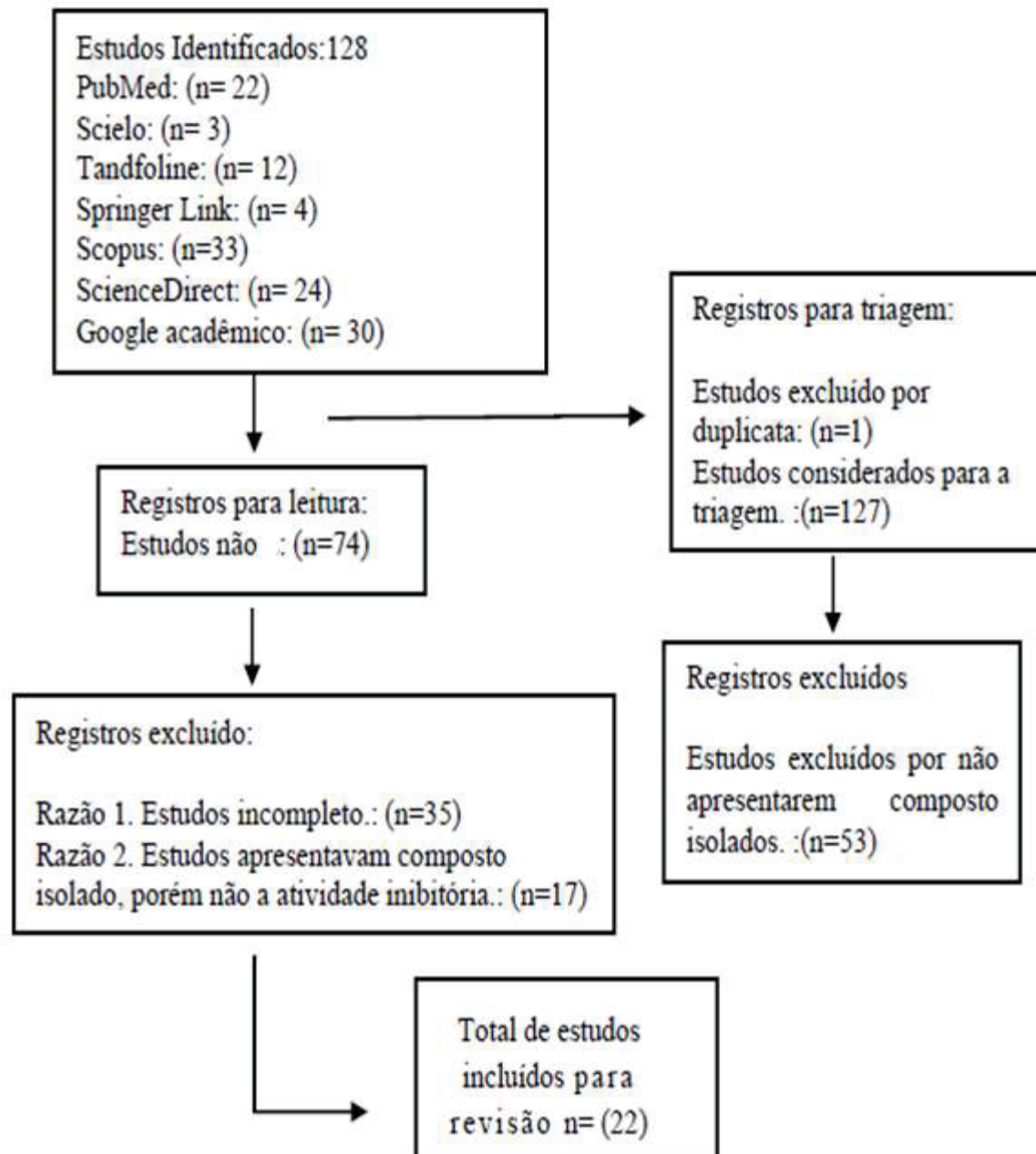
4.1 FLUXOGRAMAS

Os fluxogramas foram desenvolvidos para facilitar o detalhamento das pesquisas, além de identificar as bases de dados dos artigos.

Obteve total de 397 artigos coletados na base dados PubMed, Scopus, Tandfoline, ScienceDirect, Springer Link e Scielo. Foi usado também o livro de plantas alimenticias não convencional do Brasil 1° edição que possui 734 espécies de plantas onde cada vegetal apresentado no livro foi analisado no google acadêmico, afim identificar estudos anticolinesterasicos.

Todos os artigos da base dados passaram pela triagem afim de constatar se eram plantas PANC ou não, após triagem apenas 128 eram PANC incluindo com as do livro, na qual foi identificada cada uma e sua respectiva base estudos como mostra a figura 7.

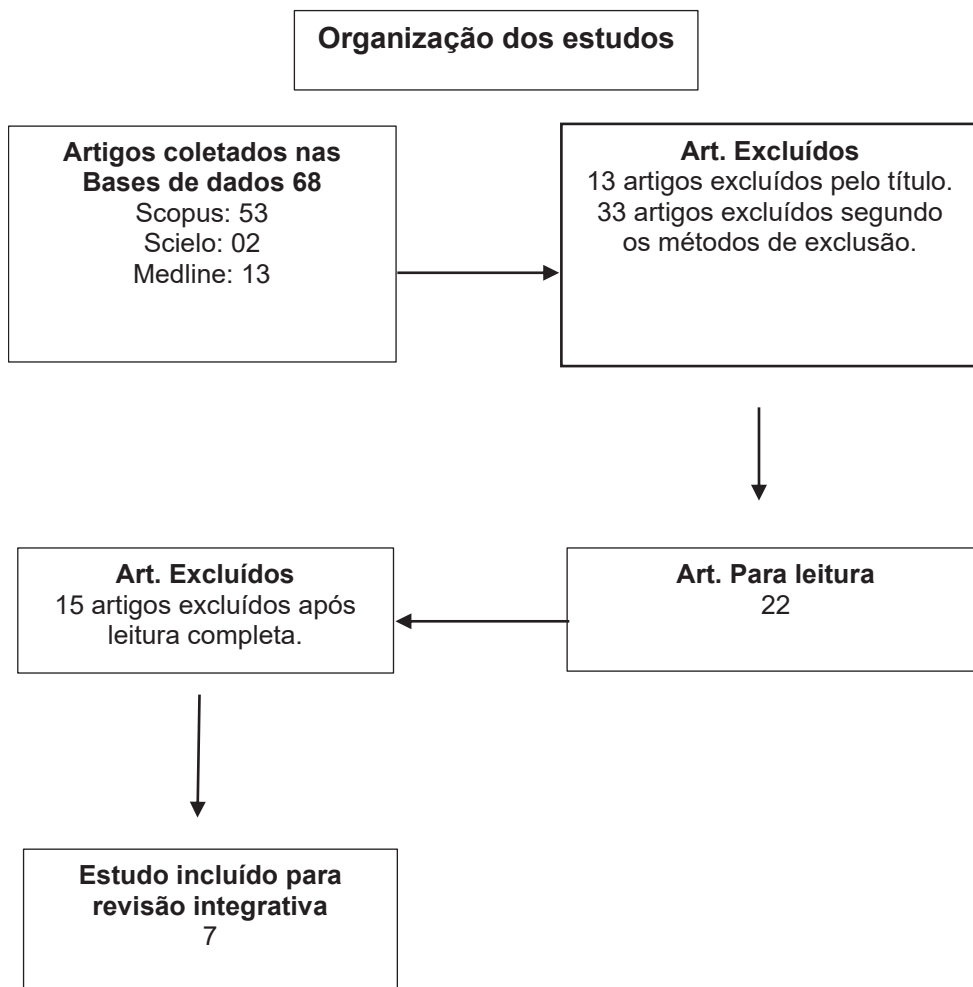
FIGURA 7: FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS DAS PLANTAS PANC



FONTE: Adaptado de Prisma (PAGE et al., 2020)

Na pesquisa NAC foi evidenciado 231 pesquisa nas bases de dados. Após a leitura dos resumos e aplicação dos criterios de exclusão e inclusão dos artigos foram 68 organizados conforme a figura 8.

FIGURA 8. FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS DA NAC



FONTE: O autor (2022)

Todos os artigos incluídos como resultados na pesquisa foi realizada por três revisores e para validar as pesquisas encontradas foi utilizado o instrumento validador de dados adaptado por Ursi (2005). Tal instrumento foi avaliados pelos envolvidos na pesquisa e adaptados para responder à pergunta em questão como demonstra a figura 9.

FIGURA 9. INSTRUMENTO VALIDADOR DOS DADOS

<p>A. Identificação Título do artigo: Título do periódico: Autores: País: Idioma: Ano de publicação:</p> <p>B. Tipo de publicação Publicação de outra área da saúde. Qual?</p> <p>C. Características metodológicas do estudo 1. Tipo de publicação 1.1 Pesquisa () Abordagem quantitativa () Delineamento experimental () Delineamento quase-experimental () Delineamento não-experimental () Abordagem qualitativa</p> <p>D. Identificação do possui composto isolado</p> <p>E. Resultado</p>
--

FONTE: adaptado de URSI (2005)
*Fichas completas no apêndice

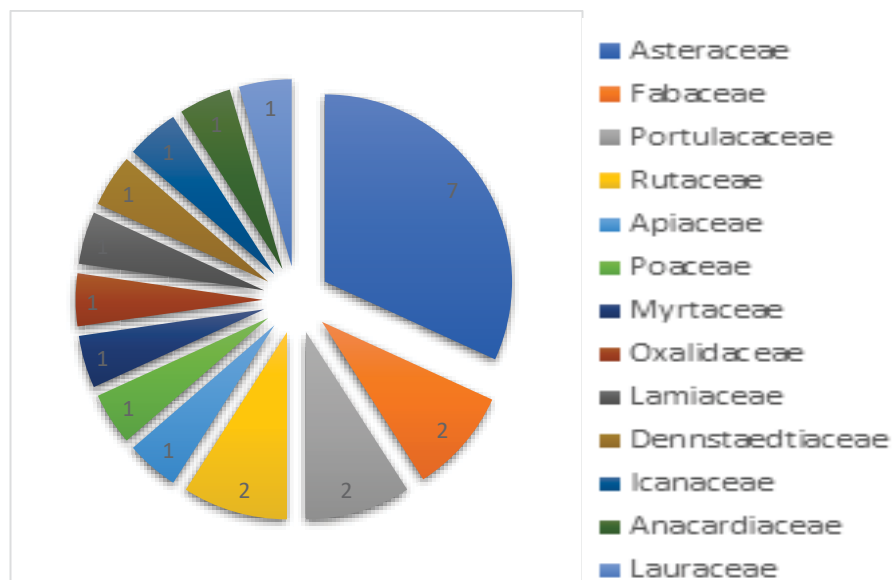
5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Publicação 20/08/2022

FERNANDES, I. da C.; LEITE, D. R. B.; FLORES, C. M.; MANTOVANI, K. M.; OLIVEIRA, V. B. de.; DALARMI, L.; MONTRUCCHIO, D. P.; DIAS, J. de F. G.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Alzheimer's disease: anticholinesterase activity of unconventional food plants (PANC) an integrative narrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e199111133594, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i11.33594.

O estudo apresentou 22 espécies de plantas PANC inibitória da acetilcolinesterase (Tabela 1) dividida em 13 famílias botânicas (Gráfico 1). Apresentado em forma de tabela detalhado em família/especies, extrato, tipos de estudos, substância isolada, resultado da inibição, ação, referências e apresentação em forma ilustrada pelos autores os compostos ativos desenhadas pelo aplicativo *ChemDraw*. Logo após apresentação dos achados, foi narrada sobre cada planta alimentícia não convencional abordando nomes populares, origem e importâncias farmacológicas.

GRAFICO 1- FAMÍLIAS BOTÂNICAS



FONTE: O autor (2023)

TABELA 1. Plantas PANC anticolinesterásicas

FAMÍLIA	<i>Asteraceae</i>	<i>Lauraceae</i>	<i>Asteraceae</i>	<i>Fabaceae</i>	<i>Asteraceae</i>	<i>Apiaceae</i>
ESPECIES	<i>Achillea millefolium</i> L.	<i>Aniba Canellila</i> (Kunth) Mez	<i>Arctium lappa</i> L.	<i>Cajanus cajan</i> (L.) Millsp	<i>Calendula officinalis</i> L.	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.
SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	6-OH-luteolin 7-O-β-D-glucoside	1-Nitro-2-feniletano	Arctigenina	Genistina e Vitexina	Isorhamnetina-3-O (2",6"-di-acetil)-glucoside; Quercetin-3-O (2",6"-di-acetil) glucoside	Ácido asiático
NOMES POPULARES	Mil-folhas, aquiléia, atoveran, erva-de-carpinteiro, erva-de-cortaduras, erva-dos-carreiros, mil-fólio, mil-em-rama, mil-folhada, nariz-sangrento, novalgina, pronto-alívio, erva-dos-militares, erva-dos-golpes, erva-dos-soldados, erva-de-cortaduras, erva-do-bom-deus, prazerdas-damas entre outras (Hortodidatico, 2020; SCHEFFER, 1991).	casca preciosa, falsa canela, casca-do-maranhão e folha-preciosa entre outras (SOUZA-JUNIOR, et al, 2020)	bardana comestível, grande bardana, bardana maior, botões de mendigo (USDA, 2023).	feijão bóer, grama vermelha ou feijão gungo (FULLER et al, 2019)	Calêndula (ABDELWAHAB, et al. 2022)	cairu-su, pé-de-cavalo, dinheiro-em-penca, pata de elefante, pata-de-cavalo, corcel, pata-de-mula, pata-de-burro, cairçu-asiático, erva-de-tigre, codagem entre outras nomes (HORTODIDATICO, 2020)
AUTORES	SEVINDIK, et al. (2015)	SILVA, et al. (2014)	CAI, et al. (2018)	ADEWOLE, ISHOLA (2021)	OLENNIKOV, et al. (2017)	NASIR, et al. (2012)

Continua

Continuação

FAMÍLIA	<i>Fabaceae</i>	<i>Asteraceae</i>	<i>Poaceae</i>	<i>Myrtaceae</i>	<i>Rutáceas</i>	<i>Oxalidaceae</i>
ESPECIES	<i>Clitoria ternatea</i> L.	<i>Cynara cardunculus</i> L.	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf	<i>Acca sellowiana</i>	<i>Murraya paniculata</i> (L.) Jack	<i>Oxalis corniculata</i> L.
SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	Taraxerol	Cafeína e Ácido elágico	Citral	tocoferol	Murranganona e Paniculatina	Composto1 (novo isolado)
NOMES POPULARES	Ervilha Borboleta, Ervilha Azul, Ervilha Cordofã, Asa-de-pombo Asiática (THAILANDNATUREPROJECT, 2022).	cardo alcachofra, cardo, alcachofra do deserto, alcachofra globo, cardo escocês, alcachofra espanhola, alcachofra selvagem (LUCIDCENTRAL, 2016)	capim-limão, capim-santo, capim-catinga, capim-cidrão, cidilho-capim, capim cidró e capim ciri (ROCHA et al, 2014)	Goiabeira-serrana, feijoa (AMARANTE, SANTOS, 2011)	Jasmim Laranja; Laranja Jasmin; Caixa, China; Caixa Chinesa; Barktree cosmético; Jasmim, Laranja; Laranja, Mock; Laranja simulada (LUCIDCENTRAL, 2020)	erva-azedade-folha-pequena, oxalis rastejante, comícula de oxalis, certeza amarela (POPAY, 2013).
AUTORES	KUMAR, SINGH (2007)	ABD, et al. (2021)	MADY, et al. (2021)	SABER, et al. (2021)	CHOUDHARY, KHALID, SULTANI (2002)	IMRAN, et al. (2020)

Continua

Continuação

FAMÍLIA	<i>Portulacaceae</i>	<i>Portulacaceae</i>	<i>Lamiaceae</i>	<i>Dennstaedtiaceae</i>	<i>Icacináceas</i>	<i>Anacardiaceae</i>
ESPECIES	<i>Plantago major</i> L	<i>Portulaca oleracea</i> L.	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	<i>Pteridium aquilinum</i> (L.) Kuhn	<i>Poraqueiba sericea</i> Tul	<i>Spondias mombin</i> L
SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	Ácido ursólico	Oleraciamide G e Oleraindole D	Ácido rosmarínico	(\u2012) – Pteroside N	Niga-ishigoside F1, Trachelosperoside B	Botulina, Campesterol e Fitol
NOMES POPULARES	tanachagem maior, grande bananabanana maior, banana-da-terra, banana-da-terra comum. banana maior, banana-da-terra (CABI, 2021).	Beldroegas (FUNDAJ, 2019)	beldroega-pequena, beldroega-verdadeira, beldroega-vermelha, beldroega-da-horta, caaponga, ora-pro-nóbis, bredo-de-porco, onze-horas (HORTODIDÁTICO, 2019) Salada-de-negro, caaponga, porcela (PPMC, 2019)	feto-ordinário, felguera, helecho comum, heleco-hembra, Palma, pecho de caballo, pétala, samambaia (CABI, 2019)	anileira, mari, mari-amarelo, mari-bravo, mari-do-amazonas, mari- -selvagem, mari-preto, mary, mary-gordo, umari-colorado, umari-do-amazonas e umari-roxo (CRUZ, 2022)	cajá, cajazeira, taperebá (ARBORETUM, 2019)
AUTORES	KOLK, et al. (2021)	Xu, et al. (2021)	PEDRO, CARLOS, PAULO (2009)	CHOI, et al. (2018)	ZEBIRI et al. (2017)	ELUFIOYE, et al. (2017)

Continua

Continuação

FAMÍLIA	<i>Asteraceae</i>	<i>Asteraceae</i>	<i>Rutáceas</i>	<i>Asteraceae</i>
ESPECIES	<i>Santolina chamaecyparissus</i> L	<i>Tagetes filifolia</i> Lag	<i>Triphasia trifolia</i> (Burm.f.) P. Wilson	<i>Carthamus Tinctorius</i> L
SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	β -Felandreno	(E)-anetol e Estragole	Auraptene	Carthatins A carthatins B
NOMES POPULARES	Abrótano-fêmea Guarda-roupa Pequeno-limonete Roquete-dos-jardins Santolina (BOTÂNICO, 2023)	cravo, cravo-aromático, cravo-da-índia, cravo-de-amor, cravo-de-burro, cravo-de-cabecinha, cravo-de-maio, cravo-de-sintra, cravo-do-monte, cravo-romano, cravo-rosado (PORTO-EDITORA, 2023)	laranja, tangerina, limão, cidras, toranjas e as limas (SOARES, MARQUES, SOUZA, 2022)	cártamo, açafão e açafão bastardo (OLIVEIRA, 2021)
AUTORES	SEO, et al. (2014)	OLMEDO, et al. (2015)	SANTOS, et al (2008)	PENG, et al (2017)

FONTE: o autor (2023)

5.1 COMPOSTOS QUÍMICOS ISOLADOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Luteolina (tetrahidroxiflavona), é um composto pertencente a classe dos flavonoides, está presente em diversas plantas alimentícias. Essa molécula possui diferentes finalidades farmacológicas benéficas para o ser humano, tais como, anticancerígeno, anti-inflamatória, antimicrobiana, antidiabética (LI et al., 2015) e anticolinesterásico demonstrado pelo autor Sevindik et al (2015) que isolou esse composto da planta *Achillea millefolium* (*Asteraceae*), em extrato metanólico na forma de 6-OH-luteolin-7-O- β -D-glucoside, demonstrou ser um inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE).

1-nitro-2-feniletano é um composto responsável pelo aroma da canela presente em quantidade diferenciada no vegetal *Aniba canelilla* (*Kunth*) *Mez*, conforme a estação do ano (SIQUEIRA et al., 2010). Podendo também ser encontra na *Solanum Lycopersicon* (*Solanaceae*), popularmente conhecida por tomate, reforçando seu sabor (KREUTZ et al, 2021), essa substância possui atividades descritas como, anti-inflamatória, antioxidante, anticonvulsivantes (GONZAGA-COSTA et al., 2021) e atividade anticolinesterásica apresentada na planta *Aniba canelilla* (*Kunth*) *Mez* (SILVA NAYLA et al., 2014).

O composto Arctigenin é encontrado em abundância na família (*Asteraceae*) e essa substância possui inúmeras atividades farmacológicas para problemas estomacais, inflamatórios, cancerígeno (HE et al, 2018) antidepressivos neuroinflamação (XU et al., 2020) e anticolinesterásica, demonstrada em estudo *in vitro*, realizada pelo método de Ellman, que resultou na atividade de inibição da acetilcolinesterase, tornando-se promissor para desenvolvimento de novos fármacos benéficos na doença de Alzheimer (CAI et al, 2018).

Genistin é uma isoflavona contida em diversas plantas, seu primeiro isolamento foi em 1931(WALTER, 1941). Essa substância apresenta inúmeros benefícios para saúde na diminuição de riscos em sintomas de osteoporose, menopausa, doenças cancerígenas, antioxidante (ISLAM et al., 2020) e Alzheimer mostrado no estudo *in silico*, submetida a estudo *Discovery Studio*, resultou na interação molecular na inibição da enzima acetilcolinesterase (ADEWOLE; ISHOLA, 2021).

Vitexin é uma flavona presente em diversas espécies vegetais usado na farmacologia com benefícios anticancerígenos, propriedade antioxidante, anti-inflamatórios e doenças neurológicas na inibição da enzima acetilcolinesterase,

apresentado em estudo da planta alimentícia não convencional *Cajanus cajan* (*Fabaceae*) em estudo *in silico* (ADEWOLE; ISHOLA, 2021; HE MIAO et al., 2016).

A isorhamnetina é um flavonoide (SLIMESTAD; FOSSEN; VÅGEN, 2007) presente na *Calendula officinalis* (*Asteraceae*) isolado na forma de isorhamnetin-3-O (2",6"-di-acetyl) – glucoside. Teve sua atividade anticolinesterásica revelada pelo autor Olennikov et al (2017) demonstrando ser um composto promissor para doença de Alzheimer.

A quercetina é um flavonol presente em diversas espécies vegetais e alimentos com propriedade antioxidante e atividade farmacológicas auxiliando na diminuição dos riscos de doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo (BOOTS et al.,2007; LEE et al., 2019), além de apresentar ação terapêuticas para doenças neurológicas como apresentado no estudo da planta alimentícia não convencional *Calendula officinalis* (*Asteraceae*) foi isolada na forma de quercetin - 3 - O-(2",6"-di-acetyl)-glycoside, que demonstrou inibição da enzima acetilcolinesterase (OLENNIKOV et al., 2017)

Carthamins é uma substância presente no óleo da semente de açafrão, possui valor na alimentação em saladas e produtos processados, devido semelhança com óleo de girassol. Esse composto nomeado por (\pm) -carthatin, em extrato metanol, submetido na atividade anticolinesterásica, *in vitro*, apresentou valor significativo para futuras pesquisas em doenças neurológicas, inibindo a enzima acetilcolinesterase (PENG et al, 2017).

O ácido asiático é uma substância encontrada na espécie *Centella asiática* (*Apiaceae*), estudos demonstram que esse composto possui ação anti-inflamatória auxiliando no processo de cicatrização de feridas, tratamento de celulites, além de atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (NASIR et al., 2012).

Taraxerol (triterpenóide pentacíclico) foi nomeado de “alnulin” em 1923 quando foi isolada da casca da planta *Alnus Incana* (*Betulaceae*) (BEATON et al., 1955). Trata-se de um composto químico presente em diversas plantas, como por exemplo *Taraxacum officinale* (*Asteraceae*), *Litsea dealbata* (*Lauraceae*), *Alchornea latifolia* (*Euphorbiaceae*) e *Dorstenia spp.* (*Moraceae*) em pequenas quantidades (VERSTEEGH et al., 2004). E nos manguezais *Rhizophora mangle* (*Rhizophoraceae*) e *Rhizophora racemosa* (*Rhizophoraceae*), presente em grandes quantidades (KILLOPS; FREWIN, 1994). Um estudo com objetivo de descobrir ação anticolinesterásica da planta *Clitoria Ternatea* (*Fabaceae*) isolou o composto taraxerol

em atividade *in vitro* e *ex vivo*, demonstrando ser um inibidor acetilcolinesterase (KUMAR et al, 2007).

A cafeína é uma metilxantina (alcalóide) detectada em sementes, frutas e folhas de diversas plantas, nos vegetais tem função de proteção contra animais e disputa por território impedindo a germinação de outras sementes ao seu redor, além de estar presente na alimentação em nosso cotidiano como em chocolate, chás o próprio café e também em medicamentos estimulantes (ALTIMARI et al., 2006). A cafeína é bastante utilizada devido suas atividades antioxidante e anti-inflamatória e na doença de Alzheimer (KOLAHDOUZAN; HAMADEH, 2017). Sua atividade inibitória colinérgica foi observada em um estudo *in vitro* e em *in silico* na planta *Cynara cardunculus var. scolymus (Asteraceae)* onde mostrou ser um composto promissor para novos fármacos para doença de Alzheimer (ABD EL-AZIZ et al 2021).

O ácido elágico é uma substancia natural presente em diferentes frutas e plantas, como na fruta da romãzeira (romã), do caquizeiro (caqui), framboesa entre outras (DEROSA; MAFFIOLI; SAHEBKAR, 2016). Essa molécula tem apresentado uma gama de atividades terapêuticas em diminuição do estresse oxidativo, atividade anti-inflamatório (GUPTA et al.,2021), anticancerígeno, antimalárico, antialérgico, antidepressivo, antidiabético, antiepilético e anticolinesterásico (GARCÍA-NIÑO; ZAZUETA, 2015).

Citral é um óleo essencial presente em diversas plantas com aroma agradável, usado nas indústrias de alimentos, de cosméticos e produtos sanitários (SOUZA ANA et al, 2020). Estudos evidenciaram que esse composto possui benefícios antimicrobiano e propriedades antioxidante (TOSCAN, 2010; NIGJEH et al., 2018) e atividade anticolinesterásica, estudada pelo autor Maid et al (2021). Esse composto foi isolado da *Cymbopogon citratus (Poaceae)* apresentou atividade na inibição enzima acetilcolinesterase.

Alfa-tocoferol conhecida como vitamina E, foi descoberta há mais de 100 anos. Sua importância foi relatada em patologias fetais (NIKI; TRABER, 2012), nos estágios iniciais da vida humana, pois sua falta pode causar doenças sanguíneas, além de prejudicar o desenvolvimento do SNC (Sistema Nervoso Central) (DIMENSTEIN et al, 2011). E em estudo da planta *Feijoa sellowiana (Myrtaceae)* em extrato metanoico no isolamento α -tocoferol, foi possível constatar atividade de inibição da AChE (SABER et al, 2021).

Murranganone é uma substância ativa com potencial antimicrobiano (MESQUITA et al, 2008), obtida de planta alimentícia não convencional *Murraya paniculata* (Rutaceae) estudada pelo autor Choudhary et al (2002) Apresentou ação inibitória da enzima acetilcolinesterase, além dessa substância o autor também apresentou o isolamento do composto denominado de paniculatin (glicosídeo) o qual demonstrou a atividade farmacológica na inibição da enzima, podendo ser uma molécula alvo para futuras pesquisas para Alzheimer.

Ácido ursólico é um triterpenóide encontrado em espécies de vegetais *Mimusops caffra* (Sapotaceae), *Ilex paraguarieni* (Aquifoliaceae) e *Glechoma hederacea* (Lamiaceae) (MLALA et al., 2019). Estudos realizados apresentaram a capacidade farmacológica tumorais, cancerígenas e inflamatórias (YIN et al., 2018). Em estudo farmacológico da planta *Plantago Major L.* foi (*Plantaginaceae*) demonstrado que o ácido ursólico é uma molécula capaz de inibir a enzima acetilcolinesterase (KOLAK et al., 2011).

Oleraindole D (E)-1-(5-hidroxi-6-((3,4,5-trihidroxi-6 (hidroximeto)tetrahidrodro-2H-pyran-2-yl) -1H-indol-1-yl) -3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-one) e Oleraciamide 5,6-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H) -one, alcaloides isolados pelos autores Xu et al (2020) da planta *Portulaca oleracea L* (*Portulacaceae*) em extrato metanol, apresentaram atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase.

O ácido rosmarínico é uma molécula presente em inúmeras plantas, originado do ácido cafeico e ácido láctico 3,4 dihidroxifenil (NASCIMENTO, 2016), possui várias atividades farmacológicas já descritas de interesse para o ser humano em doenças antivirais, antibacteriana, anti-inflamatória e propriedades antioxidante (PETERSEN; SIMMONDS, 2003). Em estudo com objetivo de descobrir novos bioativos para Alzheimer isolada da folha na planta *Plectranthus barbatus Andr.* (*Lamiaceae*) foi possível constatar a inibição da enzima acetilcolinesterase e atividade antioxidante (FALÉ et al, 2009).

Pteroside é uma molécula ativa com propriedades anti-hiperglicêmica, isolada da espécie *Pteridium aquilinum* (*Dennstaedtiaceae*), e denominada Pteroside N. Demonstrou ser um importante bioativo para Alzheimer, inibindo a enzima acetilcolinesterase responsável pela inativação da enzima acetilcolina (CHOI et al, 2018).

Trachelosperoside B1 e Niga-ichigoside-F1 são metabólitos triterpenóide pertencentes ao grupo das saponinas, isolado da espécie *Poraqueiba sericea*

(*Icacináceas*) pelo autor Zebiri et al (2017), que demonstram sua atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (AChE).

Betulina é um composto natural triterpenóide pentacíclico com uma vasta atividade farmacológica mostrada em estudos, pode ser útil para infecções, patologias cardiovasculares e distúrbios neurológicos (AMIRI et al., 2019) inibindo a enzima acetilcolinesterase (ELUFIOYE et al, 2017), atividade anticancerígena (HAN et al., 2019), antiinflamatória (REN et al., 2021)

Campesterol, composto químico semelhante a molécula do colesterol, possui benefícios na redução das gorduras no intestino humano (IH) (CALPE-BERDIEL; ESCOLÀ-GIL; BLANCO-VACA, 2009). Em estudos farmacológicos relatou sua atividade antibacteriana frente a bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas (PEREIRA; SILVA; SANTIAGO, 2018), além de possuir atividades antiangiogênicas (CHOI et al.,2007) e anticolinesterásica (ELUFIOYE et al, 2017).

Fitol é um diterpenos acíclico de cadeia longa, utilizado nas indústrias farmacêuticas e biotecnológicas com propriedades ansiolíticas, antioxidante, anti-inflamatórias (ISLAM et al., 2020) extraída da *Spondias mombin L (Anacardiaceae)*. Mostrou-se eficaz na inibição da enzima acetilcolinesterase para Doença de Alzheimer (ELUFIOYE et al, 2017), além de atividade antimalárica (USMAN et al, 2021), moduladores do metabolismo, citotóxicos, autofagia é induzido de apoptose, antinociceptivos, imuno-moduladores e efeitos antimicrobianos (ISLAM et al, 2018).

β -Felandreno é metabólito vegetal isômero monoterpênicos de duplos laços indólicos, tem um papel importante na composição do petróleo e atividade antimicrobiana (PUBCHEM, 2004 c), isolado da planta *Santolina chamaecyparissus (Asteraceae)* apresentou atividade positiva para inibição da enzima acetilcolinesterase (SEO et al, 2014).

(E)-anetol, metabólico presente no vegetal *Tagetes filifolia Lag (Asteraceae)* possui aroma parecido com erva-doce, conhecidas por vários nomes entre eles cânfora anis, óleo de anis e extrato de erva-doce entre outras denominações (AZAMBUJA, 2019). Possui benefícios farmacológicos anti-inflamatória, anticancerígena, antidiabética, neuroprotetora e antibacteriana (APROTOSOAI; COSTACHE; MIRON, 2016). Em um estudo realizado pelos autores Olmedo et al (2015) exibiu atividade anticolinesterásica.

Estragole é um composto natural contido em várias plantas, possui vários benefícios ao ser humano com gama atividades farmacológicas, antibacteriana (DA

COSTA et al.,2021), anti-Toxoplasma (OLIVEIRA et al., 2016), atividade antiinflamatória, (SILVA-COMAR et al., 2014) e atividade anticolinesterásica (SANTOS RENATA et al, 2008) e na indústria de alimento usada como aromatizante (DE VINCENZI et al., 2000).

Auraptene é um composto químico do gênero citrus abundante na natureza contido em várias espécies e frutas alimentícias. Apesar de seu primeiro isolamento realizada há muitos anos, apenas na última década auraptene exibiu benefícios para doenças cancerígenas (CURINI et al, 2006) inflamatórias (LA et al, 2013). E em pesquisa fitoquímica da folha e do fruto da planta *Triphasia Trifolia* (Rutáceas) possibilitou o isolamento desse composto ativo e exibiu ação farmacológica de inibição da enzima acetilcolinesterase (SANTOS RENATA et al, 2008).

5.2 RESULTADO (Avaliação do uso da N-Acetilcisteína NAC)

Artigo Publicado na Revista Eletrônica Acervo Saúde no título: Evaluation of the potential of N-acetylcysteine (NAC) in Alzheimer's disease

Os estudos (Tabela 2) evidenciaram que os medicamentos podem ter benefícios farmacológicos além da bula para doenças neurológicas, porém com número reduzido de estudos com a molécula ativa NAC para Alzheimer não há indicação terapêutica do uso seguro para tal finalidade em humanos. Mas os artigos apontam que o uso da N-acetilcisteína pode vir contribuir para proteção oxidativa e normalização da quantidade do glutamato no sistema nervoso.

TABELA 2. ESTUDOS CLÍNICOS DA NAC

Títulos dos estudos	Tipos de estudos	Tratamentos	Resultado	Autores
Proteomics Analysis of Brain Proteins in APP/PS-1 Human Double Mutant Knock-in Mice with Increasing Amyloid β -Peptide Deposition: Insights into the Effects of <i>in vivo</i> Treatment with N-Acetylcysteine as a Potential Therapeutic	In vivo (camundongos)	Água potável ou água suplementada com NAC.	Na pesquisa demonstra que a diferença nos proteomas dos camundongos WT e APP/PS-1 aos 9 ou 12 meses, apontando que os depósitos de placas beta amilóide e o estresse oxidativo assumem mudanças	ROBINSON, et al. (2011)

Intervention in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease

nas proteínas que compreendem os canais envolvidos na energia dos efeitos da excitotoxicidade, na anormalidade sináptica na pesquisa mostra que NAC pode beneficiar as respostas celulares do estresse oxidativo influenciando nos níveis de proteínas

Congeners of N-acetyl-L-cysteine, but not aminoguanidine, act as neuroprotectors from the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal

In vitro

N α -acetyl-L-cisteína (NAC)

Estudo em vitro comparando atividade da N-acetil-L-Cisteína (NAC) e aminoguanidina (AG) na reação com a 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), apenas a N-acetilcisteína foi capaz exercer atividade neuroprotetora na formação de HNE.

NEELY, et al (2000)

Opposite *in vivo* effects of agents that stimulate or inhibit the glutamate/cysteine exchanger system on the inhibition of hippocampal LTP by A β .

In vivo
(Ratos Wistar machos adultos)

Sulfassalazina e NAC

Na pesquisa foi investigada dois fármacos inibidor sulfassalazina e o facilitador N-acetilcisteína, para articular a habilidade de A β 1-42 e potencialização em longo prazo (LTP), o resultado demonstrou que a sulfassalazina diminuiu a placas beta amiloides e a NAC sozinha ou em conjunto com a sulfassalazina impediu a potencialização por A β e que mais estudos são importantes para demonstra a segurança do uso dessas drogas para Alzheimer.

ZHANG et al (2016)

<p>N-acetylcysteine prevents spatial memory deficits and the redox-dependent decrease in RyR2 exhibited by a mouse model of Alzheimer's disease.</p>	<p><i>In vivo</i> (Ratos machos juvenis Sprague-Dawley)</p>	<p>Oligômeros beta-amiloides sinaptotóxicos (AβOs) e N-acetilcisteína (NAC)</p>	<p>Na pesquisa mostrou que o uso diário da NAC em ratos, aumentou os níveis do aminoácido glutationa no hipocampo em comparação com ratos alimentados apenas com salinas não teve nenhum efeito satisfatórios, além de constatar que os ratos alimentados com N-acetilcisteína sustentaram a prevenção da perda de memória.</p>	<p>MORE, et al (2018)</p>
<p>Influence of No-acetylcysteine in beta-amyloid-induced Alzheimer's disease in a mouse model: A behavioral and electrophysiological study.</p>	<p><i>In vivo</i> (Ratos Wistar machos)</p>	<p>Injeção intrahipocampal de Aβ e N - acetilcisteína (NAC)</p>	<p>No estudo foi possível constatar que os ratos que tiveram injeções intrahipocampais de Aβ, ao receber a NAC foi possível avaliar a redução das placas beta amiloides em comparação aos ratos que não tiveram, o que aconselha mais estudos para verificar o potencial da acetilcisteína</p>	<p>SHAHIDI et al. (2017)</p>
<p>Improvement of social isolation-triggered onset of Alzheimer's disease-related early cytotoxic deficit by N-acetylcysteine in a transgenic mouse model.</p>	<p><i>In vivo</i> (Camundongos)</p>	<p>Acetilcisteína (NAC)</p>	<p>Os achados mostraram que acetilcisteína reduziu a ação da γ-secretase que auxilia na produção das placas beta-amiloides além de estabilizar os receptores de glutamato.</p>	<p>HSIAO, et al (2012)</p>
<p>Comparative evaluation of N-acetylcysteine (NAC) and N-acetylcysteine amide (NACA) on glutamate and lead-induced toxicity in CD-1 mice.</p>	<p><i>In vivo</i> (Camundongos)</p>	<p>N-acetilcisteína (NAC) N-acetilcisteína amida (NACA)</p>	<p>A avaliação comparativa da N-acetilcisteína amida (NACA) NACA e da N-acetilcisteína (NAC), expôs que o uso da NACA teve melhor resultado como antioxidante</p>	<p>PENUGONDA, ERCAL (2011)</p>

devido sua
propriedade de
atravessa a barreira
hematoencefálica.

FONTE: autor (2023)

5.3 N-ACETILCISTEÍNA E FUTURO DA ALZHEIMER

A N-acetilcisteína tem como objetivo uma variedade de funções no organismo relacionado a fatores fisiopatológicos, químicos de distúrbios neurológicos, abrangendo a transmissão glutamatérgica, antioxidante glutaciona, morte celular (apoptose). A L-cisteína é ligeiramente oxidada no cérebro a cistina que possui função como antitransportador da cistina-glutamato, que conduz o aminoácido glutamato para o lado exterior da célula em troca de cistina, estabelecendo os níveis normais de glutamato extracelular assim promovendo a entrada da cisteína na célula, pois dentro da célula a cistina é transformada em cisteína, que é uma peça chave para molécula glutaciona. A habilidade da N-acetilcisteína de equilibrar as atividades transportadoras de cistina-glutamato e favorecer as ações químicas da glutaciona é o mecanismo eficaz para o desenvolvimento terapêutico de novos fármacos para doenças neurodegenerativas (BERK et al., 2013).

Aos passar dos anos em toda área da saúde pública, há uma grande necessidade de conceder cuidados, terapias seguras e eficazes para pessoas com uma determinada doença, mas muitas vezes essas doenças são complexas, como a Alzheimer. Devido ao difícil diagnóstico e as várias hipóteses que acomete essa patologia fica difícil estabelecer uma ação clínica adequada, pois existem múltiplos caminhos e trajetórias para alcançar (ABDELNOUR et al, 2022; HAMPEL et al., 2011). E em junho de 2021 foi aprovado pela FDA, a droga denominada aducanumab para pessoas com Alzheimer, tal fármaco tem como função remoção das placas amiloides encontrados no cérebro. E em julho de 2022 outro fármaco entrou em evidência conhecido de lecanemab mostrou-se favorável para pessoas com DA em estágio leve e perdas das atividades cognitivas podendo estar acessível em 2023, tal droga possui

ação no impedimento do agrupamento das placas amilóide no cérebro (MAYOCLINIC, 2022; BIOGEN, 2022).

6. CONCLUSÃO

A doença de Alzheimer ocorre em grande parte nas pessoas idosas e devido ao envelhecimento populacional, fatores ambientais, problemas na alimentação e uma má qualidade de vida podem contribuir para aumento dos casos DA. Esses diversos fatores provocam consequência na descoberta do desenvolvimento dessas patologias nas dificuldades do diagnóstico e tratamento eficaz para essas doenças. E como as plantas são usadas há milhares de anos tanto par fins terapêuticos e na alimentação as PANC também podem cooperar na nutrição.

As PANC podem contribuir tanto para alimentação como para novos fármacos à presença metabólitos secundários nessas plantas são alternativas para ajudar na terapia de diversas doenças e atualmente é possível ver estudos anticorpo monoclonal, moléculas ativas já existente usadas diariamente para tratar diversas patologias neurodegenerativas.

Portanto, essa revisão serve como base de dados ao fornecer estudos clínicos que demonstram moléculas ativas como a N-acetilcisteína, compostos isolados de plantas alimenticias não convencionais com benefício inibitório da enzima acetilcolinesterase para Alzheimer como futuras substâncias para novos insumos terapêuticos. Porém, como ainda não há uma definição precisa para tratamento da Alzheimer se torna necessários mais estudos para estipular esses medicamentos futuro para Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- ABD EL-AZIZ, N. M. et al. Antioxidant and anti-acetylcholinesterase potential of artichoke phenolic compounds. **Food Bioscience**, v. 41, [s.n.]. p. 101006, 2021. Doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101006
- ADEWOLE, K. E.; ISHOLA, A. A. BACE1 and cholinesterase inhibitory activities of compounds from *Cajanus cajan* and *Citrus reticulata*: an in-silico study. **In Silico Pharmacol.**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1-17. Jan. 2021. DOI: 10.1007/s40203-020-00067-6.
- ABDELNOUR, C. et al. Perspectives and challenges in patient stratification in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2022. Doi.org/10.1186/s13195-022-01055-y.
- ABDELWAHAB, Siddig Ibrahim et al. Cinqüenta anos de pesquisa global em *Calendula officinalis* L. (1971– 2021): Um estudo bibliométrico. **Medicina Complementar Clínica e Farmacologia**, p. 100059, 2022.
- ALMEIDA, O. P. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [s. l:s. n], v. 56, p. 688-696, set. 1998. Doi.org/10.1590/S0004-282X1998000400029.
- ALTIMARI, L. R., et al. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l:s. n], v. 42, p. 17-27, 2006.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Stages of Alzheimer's**. 2022. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>. Acesso em 05 de Nov de 2022.
- AMARANTE, C. V. T. DO.; SANTOS, K. L. DOS. Goiabeira-serrana (*Acca sellowiana*). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, n. Rev. Bras. Frutic., 2011 33(1), mar. 2011.
- AMIRI, S., et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. **Biotechnol Adv.** 2020 Jan-Feb; 38:107409. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008.
- ANDERSEN, Jens V. et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. **Neuropharmacology**, v. 196, p. 108719, 2021. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108719.
- APROTOSOAIE, A. C.; COSTACHE, I. I.; MIRON, A. Anethole and its role in chronic diseases. **Drug Discovery from Mother Nature**, v.929. p. 247-267, 2016. Doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_11
- ARBORETUM. *Spondias mombin* L. 2019. Disponível em: <https://www.programaarboretum.eco.br/especie/46/caja>. Acesso em 02 de fev de 2023.

AYE M.M., et al. A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar Medicinal Plants. **Molecules**. 2019. Jan 15;24(2):293. Doi: 10.3390/molecules24020293.

AZAMBUJA, W. **Óleos Essenciais**. 2019. Disponível em: <http://www.oleosessenciais.org/>. Acesso em 23 ago. 2021.

BAVARSDAD SHAHRIPOUR, R.; HARRIGAN, M.R.; ALEXANDROV, A.V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. **Brain and behavior**, v. 4, n. 2, p. 108-122, 2014. Doi: 10.1002/brb3.208

BANERJEE, S. et al. Increased presence of serotonin-producing cells in colons with diverticular disease may indicate involvement in the pathophysiology of the condition. **International journal of colorectal disease**, v. 22, n. 6, p. 643-649, 2007.

BEATON, J. M. et al. Triterpenoids. Part XXXVII. The constitution of taraxerol. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 2131-2137, 1955. Doi.org/10.1039/JR9550002131

BERK, M. et al. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 3, p. 167-177, 2013. Doi: 10.1016/j.tips.2013.01.001

BIOGEM. **Icanemab confirmatory phase 3 clarity ad study met primary endpoint, showing highly statistically significant reduction of clinical decline in large global clinical study of 1,795 participants with early Alzheimer's disease**. Publicado september 27, 2022. Disponível em: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/lecanemab-confirmatory-phase-3-clarity-ad-study-met-primary>. Acesso 28 Nov 2022

BOOTS, A.W. et al. The quercetin paradox. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 222, n. 1, p. 89-96, 2007. Doi: 10.1016/j.taap.2007.04.004.

BOTÂNICO. *Santolina chamaecyparissus subesp. Chamaecyparissus*. 2023. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Santolina_chamaecyparissus_subesp_chamaecyparissus. Acesso em 02 de fev de 2023.

BULA. hemitartarato de rivastigmina (EMS). Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 21/03/2014. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_hemitartarato_de_rivastigmina_10992_1378.pdf. Acesso 13 de dezembro de 2022.

CAI, E., et al. Novel method of preparation and activity research on arctigenin from fructus arctii. **Pharmacognosy magazine**, v. 14, n. 53, p. 87, 2018. CABI. *Plantago major (broad-leaved plantain)*. 16 de novembro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.41814>. Acesso em 01 de fev de 2023.

CABI. *Pteridium aquilinum* (bracken). 10 December 2019. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/10.1079/cabicompendium.45596>. doi.org/10.1079/cabicompendium.45596. Acesso em 02 de fev de 2023.

CALPE-BERDIEL, L.; ESCOLÀ-GIL, J. C.; BLANCO-VACA, F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 1, p. 18-31, 2009. Doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026

COSTEDIO M.M, et al. Serotonin signaling in diverticular disease. **J Gastrointest Surg**. 2008 Aug;12(8):1439-45. doi: 10.1007/s11605-008-0536-5.

COSTA, R. D. F. et al. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**. 2015, v. 20, n. 12, pp. 3827-3838. doi.org/10.1590/1413-812320152012.11542015.

COSTA, S. S.; MELO, G. O de. Produtos Naturais para o tratamento da doença de Alzheimer: Promessa e Desafio. **Revista Fitos**, [s. l], v. 1, n. 2, p. 41-47, out. 2013.

CHEMDRAW. **Editor molecular**. Versão 18.1. 2022

CHANG, C. H.; LIN, C.H.; LANE, H. Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, p. 2676, 2020. Doi.org/10.3390/ijms21082676

CHOUDHARY, M. I. et al. A new coumarin from *Murraya paniculata*. **Planta Med**. 2002 Jan;68(1):81-3. Doi: 10.1055/s-2002-19874.

CHOI, Y. H., et al. (–)-Pteroside N and pterosinone, new BACE1 and cholinesterase inhibitors from *Pteridium aquilinum*. **Phytochemistry Letters**, [s.l.], v. 27, p. 63-68, out. 2018. Doi.org/10.1016/j.phytol.2018.06.021.

CLORIDRATO DE DONEPEZILA. Versão Abr. 2015 - Esta **bula** foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/02/2015. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/3326.pdf. Acesso em 13 de dez de 2022.

CURINI, M., et al. Chemistry and biological activity of natural and synthetic prenyloxycoumarins. **Current medicinal chemistry**, v. 13, n. 2, p. 199-222, 2006. Doi: 10.2174/092986706775197890.

CRUZ, E. D. Germinação de sementes de espécies amazônicas: umari (*Poraqueiba sericea* Tul.). Belém, PA Outubro, 2022. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/1147443/1/ComTec354.pdf>. Acesso em 02 de fev de 2023.

DA SILVA, I. C. V., DA SILVA, I. C. V., & Costa, S. (2022). O USO DE FITOTERÁPICOS ALIADOS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, 6(1).

DA COSTA R. H. S., et al. Evaluation of antibacterial activity and reversal of the NorA and MepA efflux pump of estragole against *Staphylococcus aureus* bacteria. **Arch Microbiol.** 2021 Aug;203(6):3551-3555. doi: 10.1007/s00203-021-02347-x.

DAVILA, C.; VITERI, C.; DE CASTRO, P. Tacrina. **Revista de Medicina de la Universidad de Navarra**, p. 58-64, 1997. Doi.org/10.15581/021.41.6856

DAVID, D.J.; GARDIER, A.M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. **Encephale.** 2016 Jun;42(3):255-63. Doi: 10.1016/j.encep.2016.03.012.

DAVID, G. Molecule of the Month: Acetylcholinesterase. Publicado. June 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2004_6. Acesso 08 de Nov 2022

DEROSA, G.; MAFFIOLI, P.; SAHEBKAR, A. Ellagic Acid and Its Role in Chronic Diseases. **Adv Exp Med Biol.** 2016; 928:473-479. Doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_20.

SLATTERY, J., et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 294-321, 2015 doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015.

DE VADDER, F., et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 25, p. 6458-6463, 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>

DIMENSTEIN, R., et al. Efeito da suplementação com vitamina e sobre a concentração de alfa-tocoferol no colostro humano. **Revista panamericana de salud pública**, v. 29, p. 399-403, 2011.

DE VINCENZI, M. et al. Constituents of aromatic plants: II. Estragole. **Fitoterapia**, v. 71, n. 6, p. 725-729, 2000. Doi:10.1016/s0367-326x (00)00153-2.

DU, X; WANG, X; GENG, M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. **Transl Neurodegener.** 2018 Jan 30; 7:2. Doi: 10.1186/s40035-018-0107-y.

ENGELHARDT, E. et al. Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, [s. l], v. 63, n. 4, p. 1104-1112, dez. 2005. Doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600035

ELUFIOYE, T. O. et al. Anticholinesterase constituents from the leaves of *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae). **Biologics: Targets and Therapy**, [s. l.], v. 11, p. 107-114, ago. 2017. Doi.10.2147/BTT.S136011.

ERCOLE, F.F.; MELO, L. S. de.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

FALCO, A., et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016. Doi.org/10.5935/0100-4042.20150152.

FALÉ, P. L. et al. Rosmarinic acid, scutellarein 4'-methyl ether 7-O-glucuronide and (16S)-coleon E are the main compounds responsible for the antiacetylcholinesterase and antioxidant activity in herbal tea of *Plectranthus barbatus* ("falso boldo"). **Food Chemistry**, [s.l.], v. 114, n. 3, p. 798-805, jun. 2009. Doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.10.015.

FULLER, D. Q. et al. *Cajanus cajan* (L.) Millsp. origins and domestication: The South and Southeast Asian archaeobotanical evidence. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 66, n. 6, p. 1175-1188, 2019.

FUNDAJ. Beldroegas (*Portulaca oleracea*): as infestantes que têm mais valor do que imagina. Disponível em: <https://www.gov.br/fundaj/pt-br/destaques/observa-fundaj-itens/observa-fundaj/plantas-xerofilas/beldroegas-portulaca-oleracea-as-infestantes-que-tem-mais-valor-do-que-imagina>. Acesso em 02 de fev de 2023.

GARCÍA-NIÑO, W. R.; ZAZUETA, C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. **Pharmacological Research**, v. 97, p. 84-103, 2015. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.008.

GONZAGA-COSTA, K., et al. The soluble guanylate cyclase stimulator, 1-nitro-2-phenylethane, reverses monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. **Life Sciences**, [s. l.], v. 275, p. 119334, jun. 2021. Doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119334.

GUPTA A., et al. Neuroprotective Potential of Ellagic Acid: **A Critical Review. Adv Nutr.** 2021 Jul 30;12(4):1211-1238. Doi: 10.1093/advances/nmab007.

HAMPEL, H., et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, [s. l.], v. 141, n. 7, p. 1917-1933, 29 maio 2018. Oxford University Press (OUP). Doi.org/10.1093/brain/awy132.

HAMPEL, H., et al. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. **Progress in neurobiology**, v. 95, n. 4, p. 718-728, 2011. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.008

HAN YH., et al. Betulin Inhibits Lung Metastasis by Inducing Cell Cycle Arrest, Autophagy, and Apoptosis of Metastatic Colorectal Cancer Cells. **Nutrients**. 2019 Dec. 26;12(1):66. Doi: 10.3390/nu12010066.

HE, Y. et al. Molecular mechanisms of the action of Arctigenin in cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 108, p. 403-407, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.158>.

HE, MIAO et al. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, v. 115, p. 74-85, 2016. Doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011

HORTODIDATICO. Beldroega.

31/12/2019 Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/beldroega/>. Acesso em 02 de fev de 2023.

HORTODIDATICO. Horto didático de plantas medicinais (*Achillea millefolium* L.).

17/02/2020. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/mil-folhas/>. Acesso em 01 de fev de 2023.

HORTODIDATICO. Horto didático de plantas medicinais (*Centella asiatica* (L.)

Urban. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/centela/>. Acesso em 01 de fev de 2023.

HUBER, P. C., ALMEIDA, W. P. E FÁTIMA, Â. DE. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova [online]**. 2008, v. 31, n. 5. pp. 1170-1179. Disponível em: doi.org/10.1590/S0100-40422008000500046. Acessado 14 dezembro 2022.

INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. **Infarma. (Nov/Dez 2003-Jan/2004)**, v. 15, n. 11-12, 2004. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/345>. Acesso em: 5 maio 2021.

ISLAM, A. et al. The potential health benefits of the isoflavone glycoside genistin. **Archives of Pharmacal Research**, [s.l.], v. 43, n. 4, p. 395-408, abr. 2020. Springer Science and Business Media. Doi.org/10.1007/s12272-020-01233-2.

ISLAM M. T. Phytol: A review of biomedical activities. **Food Chem Toxicol**. 2018 Nov; 121:82-94. Doi: 10.1016/j.fct.2018.08.032.

JEYARAJAH, S. et al. A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis. **International journal of colorectal disease**, v. 27, n. 12, p. 1597-1605, 2012.

KINUPP, V.F. Plantas alimentícias não convencionais (PANC) no Brasil. 1ª Ed (2014). Ed Instituto plantarum de estudos da flora Ltda. São Paulo-Brasil.

KREUTZ, T., et al. Aniba canelilla (Kunth) Mez essential oil-loaded nanoemulsion: improved stability of the main constituents and in vitro antichemotactic

activity. **Industrial Crops and Products**, [s.l.], v. 171, p. 113949, Nov. 2021. Doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113949.

KOLAHDOUZAN, M.; HAMADEH, M. J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 23, n. 4, p. 272-290, 2017.

KUMAR, A.; GUPTA, V.; SHARMA, S. **Donepezil**. 2021 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30020629.

KUMAR, V., et al. Acetylcholinesterase inhibitor from *Clitoria ternatea*. **Planta Medica**, v. 73, n. 09, p. P_479, 2007. DOI: 10.1055/s-2007-987259

KOLAK, U., et al. Constituents of *Plantago major* subsp. *intermedia* with antioxidant and anticholinesterase capacities. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 637-645, 2011. DOI.10.3906/kim-1102-990

LA, V. D. et al. Anti-Inflammatory and Wound Healing Potential of Citrus Auraptene. **Journal of Medicinal Food**, [s.l.], v. 16, n. 10, p. 961-964, out. 2013. DOI: 10.1089/jmf.2013.0029

LEE, S., et al. Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury. **Journal of Food Biochemistry**, v. 43, n. 11, p. e13002, 2019. DOI: 10.1111/jfbc.13002

LI, J., et al. Identification of the flavonoid luteolin as a repressor of the transcription factor hepatocyte nuclear factor 4 α . **Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 290, n. 39, p. 24021-24035, set. 2015. Doi.org/10.1074/jbc.m115.645200.

LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. **Tacrine**. [Updated 2020 Jan 15]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547868/>. Acesso em 13 de dez de 2023.

LIMA, D. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 1, 2008.

LUCIDCENTRAL. *Cynara cardunculus*. 2016. Disponível em: https://keyserver.lucidcentral.org/weeds/data/media/Html/cynara_cardunculus.htm. Acesso 01 de fev de 2023.

LUCIDCENTRAL. Australian Tropical Rainforest Plants - Online edition (*Murraya paniculata* (L.) Jack) 2020. Disponível em: https://apps.lucidcentral.org/rainforest/text/entities/murraya_paniculata.htm. Acesso em 01 de fev de 2023

MADI, Y. F., et al. Essential oil of *Cymbopogon citratus* cultivated in Egypt: seasonal variation in chemical composition and anticholinesterase activity. **Natural product**

research, [s. l.], v. 21, n. 35, p. 4063-4067, Nov. 2021. Doi.org/10.1080/14786419.2020.1713125

MATTOS, P. C. **Tipos de revisão de literaturas**. Disponível: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso 7 de nov de 2022

MARTINS, D. S.; SILVA, C. P.; OLIVEIRA, G. B. B. Mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de alzheimer. Anais do 1º Simpósio de TCC, das faculdades FINOM e Tecsoma. 2019; 192-204.

MANZELLA, C. R. et al. Serum serotonin differentiates between disease activity states in Crohn's patients. **Inflammatory bowel diseases**, v. 26, n. 10, p. 1607-1618, 2020. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa208>

MAYOCLIN. **Alzheimer's treatments: What's on the horizon? Disponível:** <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-treatments/art-20047780#:~:text=Another%20Alzheimer's%20medicine%2C%20lecanemab%2C%20has,early%20Alzheimer's%20disease%20by%2027%25>. Publicado 11 de outubro de 2022. Acesso 20 de Nov de 2022

MESQUITA, S. G. et al. Constituintes químicos das folhas de *Murraya paniculata* (Rutaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 563-568, dez. 2008. Springer Science and Business Media. Doi.org/10.1590/s0102-695x2008000400011.

MINETT, T. S. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 1, n. 8, p. 11-14, 2000. Doi.org/10.34024/rnc.2000.v8.8951

MOREIRA, P. A.; STEFANI, F. Y. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz–Graduação e Pós-Graduação Ano 1**, [s. l.], n. 2, p. 1-12, mar. 2012. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Patricia%20Aparecida%20Moreira.pdf. Acesso em: 22 abr. 2021.

MLALA, S., et al. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 15, p. 2751, jul. 2019. DOI: 10.3390/molecules24152751

NASCIMENTO, R. F. Avaliação da atividade gastroprotetora do ácido rosmarínico em modelos animais. 2016. 145 f. Dissertação (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

NASIR, M.N., et al. Inhibitory effect of asiatic acid on acetylcholinesterase, excitatory post synaptic potential and locomotor activity. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 19, n. 3-4, p. 311-316, fev. 2012. Doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.004.

NIGJEH, S. E., et al. Citral induced apoptosis in MDA-MB-231 spheroid cells. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018. Doi.org/10.1186/s12906-018-2115-y

NIKI, E.; TRABER, M. G. A History of Vitamin E. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 207-212, Nov. 2012. Doi.org/10.1159/000343106

OLIVEIRA, AJ de. A cultura de *Carthamus tinctorius* L.: Principais usos e variabilidade genética. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 2, pág. e24810212683, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12683

OLMEDO, R., et al. Essential oil of *Tagetes filifolia* against the flour beetle *Tribolium castaneum* and its relation to acetylcholinesterase activity and lipid peroxidation. **Agriscientia**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 113-121, 31 dez. 2015. Universidad Nacional de cordoba. Doi.org/10.31047/1668. 298x.v32.n2.16562.

OLENNIKOV, D. N., et al. Isorhamnetin and Quercetin Derivatives as Anti-Acetylcholinesterase Principles of Marigold (*Calendula officinalis*) Flowers and Preparations. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 8, p. 1685, 2 ago. 2017. MDPI AG. Doi.org/10.3390/ijms18081685.

PAGE M. J., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj. n71

PEREIRA, P. M. C. M. **Doença de Alzheimer Perspectivas de tratamento**. 2013. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013.

PEREIRA.T.de. L. **Efeitos modulador da glutathiona na liberação de gaba induzida por glutamato em retinas em embrião de galinha**. 2012. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Neurociências e Biologia Celular. Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, 2012.

PENG, X. R., et al. Rare Hybrid Dimers with Anti-Acetylcholinesterase Activities from a Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Seed Oil Cake. **Journal Of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 65, n. 43, p. 9453-9459, 20 out. 2017. American Chemical Society. Doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03431.

PETERSEN, M.; SIMMONDS, M. S. J. Rosmarinic acid. **Phytochemistry**, v. 62, n. 2, p. 121-125, 2003. Doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00513-7

PIROLLA, N. F. F. Modelagem molecular de ligantes de receptores nicotínicos de acetilcolina do subtipo $\alpha 7$ para a doença de Alzheimer. 2018. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2018.

PIMENTA, A. C., et al. Caracterização de plantas e de frutos de araticunzeiro (*Annona crassiflora* Mart.) nativos no Cerrado Matogrossense. **Revista Brasileira de Fruticultura**, [s.l.], v. 36, n. 4, p. 892-899, 2014. Doi.org/10.1590/0100-2945-416/13.

POCERNICH, C. B.; BUTTERFIELD, D. A. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of disease**, v. 1822, n. 5, p. 625-630, 2012. doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.003

POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS(PNPMF). **DECRETO Nº 5.813, DE 22 DE JUNHO DE 2006**. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm. Acesso 01 de Nov de 2022

PORTO EDITORA – *cravo-de-defunto* no Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha]. Porto: Porto Editora. Disponível em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/cravo-de-defunto>. Acesso em 02 de fev de 2023.

POPAY. *Oxalis corniculata* (creeping woodsorrel). 1 October 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.38154>. Acesso de fev de 2023

PPMC. Plantas Medicinais - Aromáticas – Condimentares. Disponível em: <https://www.ppmac.org/content/beldroega>. Acesso em 02 de fev de 2023

PRATT, J. **Diferença entre receptores ionotrópicos e metabotrópicos**. Publicado 9 janeiro 2021. Disponível em: <https://pt.strephonsays.com/ionotropic-and-metabotropic-receptors-4958>. Acesso 08 de Nov de 2022.

PUBCHEM [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 77991, Rivastigmine; Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivastigmine>. Acesso 14 de abr.2021.a

PUBCHEM [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4054, Memantine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine>. Acesso 14 de abr. 2021.b

REN C et al. Betulin Alleviates the Inflammatory Response in Mouse Chondrocytes and Ameliorates Osteoarthritis via AKT/Nrf2/HO-1/NF-κB Axis. **Front Pharmacol**. 2021 Oct 13; 12:754038. Doi: 10.3389/fphar.2021.754038.

ROCHA, R. P., et al. Influence of plant age on the content and composition of essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 8, n. 37, p. 1121-1126, 2014.

RNDSYSTEMS. The Glutamatergic System in Alzheimer's Disease. s.d. Disponível em: <https://www.rndsistemas.com/research-area/the-glutamatergic-system-in-alzheimer-s-disease>. Acesso 08 de Nov de 2022

SABER, F.R., et al. Phytochemical profile, enzyme inhibition activity and molecular docking analysis of Feijoa sellowiana O. Berg. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 618-626, Dez. 2021. Doi.org/10.1080/14756366.2021.1880397

SANTOS, R. P., et al. Composição química e atividade biológica das folhas e frutos de *Triphasia trifolia*. **Química Nova**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 53-58, 2008. Doi.org/10.1590/s0100-40422008000100011.

SARKAR, B., et al. Identification of the most potent acetylcholinesterase inhibitors from plants for possible treatment of Alzheimer's disease: a computational approach. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 2-20, 15 fev. 2021. Doi.org/10.1186/s43042-020-00127-8

SANTOS, J. et al. A nutrição na doença diverticular e na diverticulite em idosos: uma revisão. **Revista Científica do UBM**, v. 22, n. 42, p. 116-138, 6 jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.52397/rcubm.v22i42.907>

SCOTT, L. J.; GOA, K. L. Galantamine. **Drugs**, [s.l.], v. 60, n. 5, p. 1095-1122, 2000. Doi.org/10.2165/00003495-200060050-00008

SEVINDIK, H. G., et al. The discovery of potential anticholinesterase compounds from *Achillea millefolium* L. **Industrial Crops and Products**, [s.l.], v. 76, p. 873-879, Dez. 2015. BV. Doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.05.088.

SEO, S., et al. Fumigant toxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of 4 Asteraceae plant essential oils and their constituents against Japanese termite (*Reticulitermes speratus* Kolbe). **Pesticide biochemistry and physiology**, [s.l.], v. 113, p. 55-61, Jul. 2014. Doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.06.001.

SCHEFFER, M. C. Influência da adubação orgânica sobre a biomassa, o rendimento e a composição do óleo essencial de *Achillea millefolium* L.-mil-folhas. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 108 p. 1991. Tese de Doutorado. dissertação de mestrado.

SHAJIB, M. S.; BARANOV, A.; KHAN, W. I. Diverse effects of gut-derived serotonin in intestinal inflammation. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 920-931, 2017. Doi: 10.1021/acschemneuro.6b00414.

SIQUEIRA, R. J. B., et al. 1-Nitro-2-phenylethane, the main constituent of the essential oil of *Aniba canelilla*, elicits a vago-vagal bradycardiac and depressor reflex in normotensive rats. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 638, n. 1-3, p. 90-98, Jul. 2010. <http://dx.doi.org/10.1>

SILVA, N. N. S., et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity and Molecular Docking Study of 1-Nitro-2-Phenylethane, the Main Constituent of Aniba canelilla essential Oil. **Chemical Biology & Drug Design**, [s.l.], v. 84, n. 2, p. 192-198, 24 mars. 2014. Doi.org/10.1111/cbdd.12304.

SEIDL, C. Pesquisa de substâncias naturais inibidoras da acetilcolinesterase. 2012. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

SLATTERY, J. et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 294-321, 2015. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015.

SLIMESTAD, R.; FOSSEN, T.; VÅGEN, I. M. Onions: a source of unique dietary flavonoids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S.L.], v. 55, n. 25, p. 10067-10080, 13 Nov. 2007. Doi.org/10.1021/jf0712503.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010. Doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134

SOUZA, A. C. S., et al. Citral presents cytotoxic and genotoxic effects in human cultured cells. **Drug and chemical toxicology**, v. 43, n. 4, p. 435-440, 2020. DOI: 10.1080/01480545.2019.1585445

SOUZA-JUNIOR, F. J. C et al. Aniba canelilla (Kunth) mez (Lauraceae): A review of ethnobotany, phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, cardiovascular, and neurological properties. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 699, 2020.

SOARES F. M, MARQUES C. A, DE SOUZA T. H. Aspectos anatômicos e da composição do óleo essencial da folha de *Triphasia trifolia* (Burm. F.) P. Wilson (Rutaceae). **Rev Fitos [Internet]**. 20º de dezembro de 2022;16(4):418-30. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1395>. Acesso em 02 de fev de 2023.

SILVA-COMAR F.M, et al. Effect of estragole on leukocyte behavior and phagocytic activity of macrophages. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2014; 2014:784689. Doi: 10.1155/2014/784689.

ŠTRAC, D. Š.; PIVAC, N.; MÜCK-ŠELER, D. The serotonergic system and cognitive function. **Translational neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 35-49, 2016. Doi: 10.1515/tnsci-2016-0007. P

STRATE, Lisa L.; MORRIS, Arden M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. **Gastroenterology**, v. 156, n. 5, p. 1282-1298. e1, 2019.

TARDIOLO, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. **Molecules**. 2018 Dec 13;23(12):3305. Doi: 10.3390/molecules23123305.

TANOVIC, A., et al. Neuroprotección con memantina (antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato) frente a la excitotoxicidad asociada al glutamato en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular. **Rev Neurol**, v. 42, n. 10, p. 607-616, 2006. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.4210.2005252>

THAILANDNATUREPROJECT. *Clitoria ternatea* L.2022. Disponível em: <https://www.thailandnatureproject.com/clitoria-ternatea.html>. Acesso em 01 de fev de 2023.

TENÓRIO, M. C. D. S., et al. N-Acetylcysteine (NAC): impacts on human health. **Antioxidants**, v. 10, n. 6, p. 967, 2021. Doi.org/10.3390/antiox10060967

TOSCAN, C. M. Atividade antimicrobiana e antioxidante de terpenoides. 2010. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestre em Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2010.

TRANG, A.; KHANDHAR, P.B . **Physiology, Acetylcholinesterase**. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539735>

TREVISAN, M. T. S., et al. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de alzheimer. **Quimica Nova**6, [s. l], v. 26, n. 3, p. 301-304, 2003.

USDA, Agricultural Research Service, National Plant Germplasm System. 2023. Germplasm Resources Information Network (GRIN Taxonomy). National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland. Disponível em: <http://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxon/taxonomydetail?id=3857>. Acesso em 1 fev. 2023

USMAN M. A., et al. Phytol suppresses parasitemia and ameliorates anaemia and oxidative brain damage in mice infected with Plasmodium berghei. **Exp Parasitol**. 2021 May; 224:108097. Doi: 10.1016/j.exppara.2021.108097

URSI, E. S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório**: revisão integrativa da literatura. 2005. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005. Doi:10.11606/D.22.2005.tde-18072005-095456.

VALLI. L. G; SOBRINHO. J. A. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 1, 2014.

VIERO, AL de C.; DOMBROWSKI, P.A. Plantas medicinais e a doença de Alzheimer / Plantas medicinais e doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de**

Desenvolvimento, [S. l.], v. 8, n. 3, pág. 16007–16021, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n3-033.

VIEIRA, I., et al. Structure-activity relationship of tacrine and its analogues in relation to inhibitory activity against Alzheimer's disease. **J Mol Model**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 116, abr. 2019. Doi.org/10.1007/s00894-019-3993-8.

VERSTEEGH, G. J. M., et al. Taraxerol and Rhizophora pollen as proxies for tracking past mangrove ecosystems. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 68, n. 3, p. 411-422, 2004. Doi.org/10.1016/S0016-7037(03)00456-3

VILAÇA, R. S., et al. Diverticulite: fisiopatologia e manejo terapêutico: Diverticulitis: pathophysiology and therapeutic management. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 60307–60326, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n8-355.

WALTER, E. D. Genistin (an isoflavone glucoside) and its aglucone, genistein, from soybeans. **Journal of the American chemical Society**, v. 63, n. 12, p. 3273-3276, 1941. Doi.org/10.1021/ja01857a013

WEDEL, T, et al. Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding. **Viszeralmedizin**. 2015 Apr;31(2):76-82. doi: 10.1159/000381431.

WINBLAD, B., et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. **International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences**, v. 22, n. 5, p. 456-467, 2007. DOI: 10.1002/gps.1788

YEUNG JHY, Walby JL, Palpagama TH, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Glutamatergic receptor expression changes in the Alzheimer's disease hippocampus and entorhinal cortex. **Brain Pathol**. 2021 Nov;31(6): e13005. Doi: 10.1111/bpa.13005.

YIN, R., et al. Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 4, p. 568-574, 2018. Doi.org/10.1080/10408398.2016.1203755.

Xu X, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways. **Br J Pharmacol**. 2020 Nov;177(22):5224-5245. Doi: 10.1111/bph.15261.

ZEBIRI, I., et al. biological activities of triterpenoids from *Poraqueiba sericea* stems. **Nat Prod Res**, [s.l.], v. 31, n. 11, p. 1333-1338, jun. 2017. DOI: 10.1080/14786419.2016.1241998

ZOTT, B.; KONNERTH, A. Impairments of glutamatergic synaptic transmission in Alzheimer's disease. In: **Seminars in Cell & Developmental Biology**. Academic Press, 2022. Doi.org/10.1016/j.semcdb

APÊNDICE – COLETA DE DADOS

Artigo 1

Pesquisas abordadas

A. Identificação

Título do artigo: The discovery of potential anticholinesterase compounds from *Achillea millefolium* L.

Autores: Handan G. Sevindik, Zühal Güvenalp, Kadir Özden Yerdelen, Hafize Yuca, L. Ömür Demirezer.

País: Turquia

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2015

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro* e *in silico*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do possui composto isolado

6-OH-luteolina 7- O - β -D-glicosídeo

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Acetylcholinesterase inhibitory activity and molecular docking study of 1-nitro-2-phenylethane, the main constituent of Aniba canelilla essential oil

Autores: Nayla N S Silva, José R A Silva, Claudio N Alves, Eloisa H A Andrade, Joyce K R da Silva, José G S Maia

País: Brasil

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2014

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

1-nitro-2-feniletano

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Novel Method of Preparation and Activity Research on Arctigenin from Fructus Arctii

Autores: Enbo Cai, Jiahong Han, Lim Yang, Weiyuan Zhang, Yan Zhao, Qiulian Chen, Meng Guo, e Xinhong He

País: China

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2018

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa

Delineamento experimental

Delineamento quase-experimental

Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

arctigenin

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo BACE1 and cholinesterase inhibitory activities of compounds from *Cajanus cajan* and *Citrus reticulata*: an in-silico study

Autores: Kayode Ezekiel Adewole, Ahmed Adebayo Ishola

País: Nigeria

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2021

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in silico*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Genistina

Vitexina

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Isorhamnetin and Quercetin Derivatives as Anti-Acetylcholinesterase Principles of Marigold (*Calendula officinalis*) Flowers and Preparations

Autores: Daniil N. Olennikov, Nina I. Kashchenko, Nadezhda K. Chirikova, Anzurat Akobirshoeva, Ifrat N. Zilfikarov, Cecile Vennos

País: Rússia

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2017

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental

- () Delineamento quase-experimental
- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Isorhamnetina-3-O (2",6"-di-acetil) -glucoside

Quercetin-3-O-(2",6"-di-acetil) -Glucoside

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Rare Hybrid Dimers with Anti-Acetylcholinesterase Activities from a Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Seed Oil Cake

Autores: Xing-Rong Peng, Xia Wang, Jin-Run Dong, Xu-Jie Qin, Zhong-Rong Li, Han Yang, Lin Zhou, Ming-Hua Qiu.

País: China

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2017

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- () Delineamento experimental
- () Delineamento quase-experimental
- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Carthatins A

Carthatins B

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Inhibitory effect of asiatic acid on acetylcholinesterase, excitatory post synaptic potential and locomotor activity

Autores: M N Nasir, J Abdullah, M Habsah, R I Ghani, G Rammes.

País: Malásia.

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2012

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa

Delineamento experimental

Delineamento quase-experimental

Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Ácido asiático

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Acetylcholinesterase inhibitor from *Clitoria ternatea*

Autores: V Kumar, K Mukherjee, BC Pal, PJ Houghton, PK Mukherjee

País: Índia.

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2007

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro* e *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

(x) Abordagem quantitativa

() Delineamento experimental

() Delineamento quase-experimental

() Delineamento não-experimental

() Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Taraxerol

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Antioxidant and anti-acetylcholinesterase potential of artichoke phenolic compounds

Autores: Nourhan M. Abd El-Aziza Olfat M. Eldin Awadb Mohamed G. Shehata, Sobhy

A. El-Sohaimy

País: Egito

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2021

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Cafeína

Ácido elágico

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Essential oil of *Cymbopogon citratus* cultivated in Egypt: seasonal variation in chemical composition and anticholinesterase activity

Autores Yasmine F Madi, Mouchira A Choucry, Meselhy R Meselhy, El-Sayeda A El-Kashoury.

País: Egito

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2021

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Citral

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Phytochemical profile, enzyme inhibition activity and molecular docking analysis of Feijoa sellowiana O. Berg

Autores: Fatema R Saber, Rehab M Ashour, Ali M El-Halawany, Mohamad Fawzi Mahomoodally, Gunes Ak, Gokhan Zengin, Engy A Mahrous.

País: Egito

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2021

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

α -tocoferol

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: A new coumarin from *Murraya paniculata*

Autores Muhammad Iqbal Choudhary, Azizuddin, Asaad Khalid, Shaikh Ziauddin Sultani, Atta-ur-Rahman.

País: Paquistão

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2002

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Murranganona

Paniculatina

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Carbonic anhydrase and cholinesterase inhibitory activities of isolated flavonoids from *Oxalis corniculata* L. and their first-principles investigations

Autores: Muhammad Imrana, Ahmad Irfan, Muhammad Ibrahim, Mohammed A.Assiri , Noreen Khalidd, Sami Ullah, Abdullah G.Al-Sehemia

País: Arábia Saudita

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2020

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Composto novo

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Constituents of *Plantago major* subsp. *intermedia* with antioxidant and anticholinesterase capacities

Autores: Ufuk Kolak, Mehmet Boğa, Emine Akalin Uruşak, Ayhan Ulubelen

País: Turquia

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2011

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Ácido ursólico

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Two new amide alkaloids from *Portulaca oleracea* L. and their anticholinesterase activities

Autores: Wen Xu, Zheming Ying, Xiaojun Tao, Xixiang Ying, Guanlin Yang.

País: China

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2021

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa

- () Delineamento experimental
- () Delineamento quase-experimental
- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Oleraciamide G

Oleraindole D

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Rosmarinic acid, scutellarein 4'-methyl ether 7-O-glucuronide and (16S)-coleon E are the main compounds responsible for the antiacetylcholinesterase and antioxidant activity in herbal tea of *Plectranthus barbatus* ("falso boldo")

Autores: Pedro L. Falé, Carlos Borges, Paulo J. Amorim Madeira, Lia Ascensão, Maria Eduarda M. Araújo, Maria Helena Florêncio, Maria Luísa M. Serralheiro.

País: Portugal

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2009

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- () Delineamento experimental
- () Delineamento quase-experimental
- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Ácido rosmarínico

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: (–) -Pteroside N and pterosinone, new BACE1 and cholinesterase inhibitors from *Pteridium aquilinum*

Autores: Yun-Hyeok Choi, Chun Whan Choi, Jin Kyu Kim, Wonsik Jeong, Gil Hong Park, Seong Su Hong

País: República da Coreia

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2018

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

(u2012) -Pteroside N

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Biological activities of triterpenoids from *Poraqueiba sericea* stems

Autores: Ilhem Zebiri, Mohamed Haddad, Laurent Duca, Michel Sauvain, Lucie Paloque, Billy Cabanillas, Elsa Rengifo, Jean-Bernard Behr, Laurence Voutquenne-Nazabadioko.

País: França

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2016

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Niga-ishigoside F1

Trachelosperoside B

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Anticholinesterase constituents from the leaves of *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae)

Autores: Taiwo Olayemi Elufioye, Efere M Obuotor, Joseph M Agbedahunsi, Saburi A Adesanya.

País: Nigéria

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2017

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa

Delineamento experimental

Delineamento quase-experimental

Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Botulina

Campesterol

Fitol

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Fumigant toxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of 4 Asteraceae plant essential oils and their constituents against Japanese termite (*Reticulitermes speratus* Kolbe)

Autores: Seon-Mi Seo, Junheon Kim, Jaesoon Kang, Sang-Hyun Koh, Young-Joon Ahn, Kyu-Suk Kang, Il-Kwon Park.

País: República da Coreia

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2014

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

β -felandreno

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Essential oil of *Tagetes filifolia* against the four beetle *Tribolium castaneum* and its relation to acetylcholinesterase activity and lipid peroxidation

Autores: Olmedo, R.; J.M. Herrera, E.I. Lucini, M.P. Zunino, R.P. Pizzolitto, J.S. Dambolena and J.A. Zygadlo

País: Argentina

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2015

B. Tipo de publicação

Publicação experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental

- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

(E)-anetol

Estragole

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase

A. Identificação

Título do artigo: Composição química e atividade biológica das folhas e frutos de *Triphasia trifolia*

Autores: Renata P. dos Santos Maria Teresa Salles Trevisan Edilberto R. Silveira Otília Deusdênia L. Pessoa Vânia Maria M. Melo

País: Brasil

Idioma: Português

Ano de publicação: 2008

B. Tipo de estudos

Estudo experimental *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- () Delineamento experimental
- () Delineamento quase-experimental
- () Delineamento não-experimental
- () Abordagem qualitativa

D. Identificação do composto isolado

Auraptene

E. Resultado

Ação inibitória da enzima acetilcolinesterase.

Artigo 2

Pesquisas abordadas

A. Identificação

Título do artigo: Proteomics Analysis of Brain Proteins in APP/PS-1 Human Double Mutant Knock-in Mice with Increasing Amyloid β -Peptide Deposition: Insights into the Effects of *in vivo* Treatment with N-Acetylcysteine as a Potential Therapeutic Intervention in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease

Autores: Renã A S Robinson, Gururaj Joshi, Quanzhen Huang, Rukhsana Sultana, Austin S Baker, Jian Cai, William Pierce, Daret K St Clair, William R Markesbery, D Allan Butterfield

País: Estados Unidos

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2011

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo* camundongos

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Resultado

Na pesquisa demonstra que a diferença nos proteomas dos camundongos WT e APP/PS-1 aos 9 ou 12 meses, apontando que os depósitos de placas beta amilóide e

o estresse oxidativo assumem mudanças nas proteínas que compreendem os canais envolvidos na energia dos efeitos da excitotoxicidade, na anormalidade sináptica na pesquisa mostra que NAC pode beneficiar as respostas celulares do estresse oxidativo influenciando nos níveis de proteínas.

A. Identificação

Título do artigo: Congeners of N-acetyl-L-cysteine, but not aminoguanidine, act as neuroprotectors from the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal

Autores: M.Diana Neely, Lisa Zimmerman, Matthew J Picklo, Joyce Jou, Catha R Morales, Kathleen S Montine, Venkataraman Amaranth, Thomas J Montine.

País: Estados Unidos

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2000

B. Tipo de publicação

Estudo *in vitro*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Resultado

Em estudo em vitro comparando atividade da N -acetil-L-Cisteína (NAC) e aminoguanidina (AG) na reação com a 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), apenas a N-acetilcisteína foi capaz exercer atividade neuroprotetora na formação de HNE.

A. Identificação

Título do artigo: Opposite in vivo effects of agents that stimulate or inhibit the glutamate/cysteine exchanger system xc- on the inhibition of hippocampal LTP by A β

Autores: Dainan Zhang, Baozhe Jin, Tomas Ondrejcek, Michael J Rowan.

País: Irlanda

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2016

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Resultado

Na pesquisa foi investigada dois fármacos inibidor sulfassalazina e o facilitador N-acetilcisteína, para articular a habilidade de A β 1-42 e potencialização em longo prazo (LTP), o resultado demonstrou que a sulfassalazina diminuiu a placas beta amiloides e a NAC sozinha ou em conjunto com a sulfassalazina impediu a potencialização por A β e que mais estudos são importantes para demonstra a segurança do uso dessas drogas para Alzheimer.

A. Identificação

Título do artigo: N-acetylcysteine prevents spatial memory deficits and the redox-dependent decrease in RyR2 exhibited by a mouse model of Alzheimer's disease.

Autores: Jamileth More, Nadia Galusso, Pablo Veloso, Luis Montecinos, José Pablo Finkelstein, Gina Sanchez, Ricardo Bull, José Luis Valdés, Cecilia Hidalgo, Andrea Paula-Lima.

País: Chile

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2018

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa

Delineamento experimental

Delineamento quase-experimental

Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Resultado

Na pesquisa mostrou que o uso diário da NAC em ratos, aumentou os níveis do aminoácido glutatona no hipocampo em comparação com ratos alimentados apenas com salinas não teve nenhum efeito satisfatórios, além de constatar que os ratos alimentados com N-acetilcisteína sustentaram a prevenção da perda de memória.

A. Identificação

Título do artigo: Influence of N-acetyl cysteine on beta-amyloid-induced Alzheimer's disease in a rat model: A behavioral and electrophysiological study.

Autores: Siamak Shahidi, Somayeh Zargooshnia, Sara Soleimani Asl, Alireza Komaki, Abdolrahman Sarihi.

País: Iran

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2017

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental
- Abordagem qualitativa

D. Resultado

No estudo foi possível constatar que os ratos que tiveram injeções intrahipocâmpicas de A β , ao receber a NAC foi possível avaliar a redução das placas beta amiloides em comparação aos ratos que não tiveram, o que aconselha mais estudos para verificar o potencial da acetilcisteína.

A. Identificação

Título do artigo: Improvement of social isolation-triggered onset of Alzheimer's disease-related early cytotoxic deficit by N-acetylcysteine in a transgenic mouse model.

Autores: Ya-Hsin Hsiao, Jinn-Rung Kuo, Shun-Hua Chen, Po-Wu Gean

País: Taiwan

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2012

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

- Abordagem quantitativa
- Delineamento experimental
- Delineamento quase-experimental
- Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Resultado

Os achados mostraram que acetilcisteína reduziu ação da γ -secretase que auxilia na produção das placas beta-amiloides além de estabilizar os receptores de glutamato.

A. Identificação

Título do artigo: Comparative evaluation of N-acetylcysteine (NAC) and N-acetylcysteine amide (NACA) on glutamate and lead-induced toxicity in CD-1 mice.

Autores: Suman Penugonda, Nuran Ercal.

País: Estados Unidos

Idioma: Inglês

Ano de publicação: 2011

B. Tipo de publicação

Estudo *in vivo*

C. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa

Delineamento experimental

Delineamento quase-experimental

Delineamento não-experimental

Abordagem qualitativa

D. Resultado

A avaliação comparativa da N-acetilcisteína amida (NACA) NACA e da N-acetilcisteína (NAC), expôs que o uso da NACA teve melhor resultado como antioxidante devido sua propriedade de atravessa a barreira hematoencefálica.