



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS UFRJ-MACAÉ
Professor Aloísio Teixeira



MONA LISA GOMES DA COSTA

REVISÃO SISTEMÁTICA DE METABÓLITOS DE PLANTAS
MEDICINAIS LISTADOS NO RENISUS (RELAÇÃO DE PLANTAS
MEDICINAIS DE INTERESSE AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE)
COM POSSÍVEIS AÇÕES NEUROPROTETORAS

MACAÉ 2021

MONA LISA GOMES DA COSTA

REVISÃO SISTEMÁTICA DE METABÓLITOS DE PLANTAS
MEDICINAIS LISTADOS NO RENISUS (RELAÇÃO DE PLANTAS
MEDICINAIS DE INTERESSE AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE)
COM POSSÍVEIS AÇÕES NEUROPROTETORAS

Trabalho de conclusão de curso (TCC)
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus
Macaé, como requisito para obtenção do título de
farmacêutico.

Orientador: Prof. Dra. Nelilma Correia Romeiro

Coorientador: Prof. Dr. Leandro Louback da Silva

MACAÉ

2021

GS237 Gomes da Costa, Mona Lisa
Revisão sistemática de metabólitos de plantas
medicinais listados no RENISUS (Relação de Plantas
Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde)
com possíveis ações neuroprotetoras / Mona Lisa Gomes
da Costa. -- Rio de Janeiro, 2021.
54 f.

Orientadora: Nelilma Correia Romeiro.
Coorientador: Leandro Louback da Silva.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus
Macaé Professor Aloísio Teixeira, Bacharel em
Farmácia, 2021.

1. Revisão Sistemática. 2. Plantas Medicinais.
3. Neuroproteção. 4. Metabólitos. I. Correia Romeiro,
Nelilma, orient. II. Louback da Silva, Leandro,
coorient. III. Título.

Mona Lisa Gomes da Costa

Revisão sistemática de metabólitos de plantas medicinais listados no RENISUS
(Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde) com possíveis
ações neuroprotetoras

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para
obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 08 de outubro de 2021.

Comissão avaliadora:

Prof. Dra. Nelilma Correia Romeiro (Presidente da Banca)

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/5103876509322346>

Prof. Dr. Shaft Corrêa Pinto

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/8541879138856081>

Prof. Dr. Adriana de Oliveira Gomes

UFRJ/ Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/2707196526754548>

Agradecimentos

Quando olho para trás e vejo o caminho que percorri até aqui, não tenho dúvidas que Deus esteve sempre comigo em toda minha vida, em todas minhas decisões, mesmo quando eu nem sabia o quão grandioso e misericordioso Ele é. Obrigada Deus!

Pai e Mãe obrigada por me trazerem à vida, mesmo com tão pouco tempo de convívio eu experimentei um amor incondicional. Tia Neuza obrigada por ser uma fortaleza e ao mesmo tempo delicada, ser toda coração sem perder o propósito. Os valores aprendidos com você eu carrego comigo onde quer que eu vá.

Família obrigada pelo incentivo, em especial à Mônica pela sua torcida diária, foi fundamental na minha trajetória. Obrigada Rodrigo e Elô por todo apoio e companheirismo, com vocês a caminhada se tornou mais leve.

Rafa, essa conquista também é sua, você sempre confiou e acreditou em mim. Você me mostrou o quanto o caminho do conhecimento é gratificante, você me encorajou e me fez alcançar sonhos engavetados por anos. Obrigada por ser o meu amor.

Helena e Luiza, minhas filhas, vocês são o combustível diário que faz tudo valer a pena, com vocês sou forte e capaz, com vocês sou muito melhor. Obrigada por extraírem de mim a minha melhor versão.

Obrigada aos colegas e amigos que fiz durante o curso, sem vocês teria sido muito mais difícil, cada palavra, cada sorriso fora essencial. Obrigada em especial à dedicação da Kelly, à fidelidade da Manu e à parceria da Isa.

Aos mestres e professores obrigada pelo estímulo e motivação para seguir em frente rumo ao conhecimento. Obrigada ao meu coorientador Leandro por compartilhar suas experiências. Obrigada especialmente à minha orientadora Nelilma por ser luz em meu caminho e fazer tudo com tanta leveza e competência.

“Bem-aventurado o homem que encontra
sabedoria e o homem que adquire
conhecimento, pois ela é mais proveitosa do
que a prata, e rende mais do que o ouro”.
(Provérbios, 3:13-14)

RESUMO

No Brasil, a RENISUS, entre outras atribuições, tem como objetivo promover pesquisas na área de produtos naturais. Possui 71 plantas catalogadas, com atividades cientificamente comprovadas, a fim de proporcionar tratamento seguro e eficaz para diversas doenças (BRASIL, 2009). Com o aumento da expectativa de vida, também há o aumento da população idosa e, conseqüentemente, aumento das doenças relacionadas ao envelhecimento, como a demência (MARMITT *et al.*, 2018). A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, sendo considerada um problema de saúde pública que causa grande impacto econômico. Foi observado que a taxa de prevalência da demência na população acima de 65 anos no Brasil foi de 7,1%, sendo a DA responsável por 55% dos casos (BOFF *et al.*, 2015). Portanto, os objetivos deste trabalho foram elencar, a partir dos servidores ChEMBL e ChemSpider, plantas medicinais listadas no RENISUS com possíveis ações neuroprotetoras e subsidiar estudos futuros acerca de plantas medicinais com esse potencial. A partir de uma busca livre na plataforma de periódicos CAPES com as palavras-chave “neuroproteção” e “plantas medicinais” obteve-se acesso ao artigo de Marmitt e colaboradores (2018) e, após a leitura do mesmo, foi definida a pergunta científica. Em seguida, foram estabelecidos os critérios de seleção, onde foram pesquisados, nas bases de dados, termos em inglês dos metabólitos das plantas medicinais. Deste modo, obteve-se acesso aos artigos ou outros documentos disponibilizados pelas bases de dados e foi feita a leitura dos títulos dos trabalhos afim de buscar evidências para a aplicação dos critérios de seleção. Após a reunião desse material foi construída uma tabela com os metabólitos das plantas medicinais e a relação do número de trabalhos encontrados em cada base de dados. Um dos estudos encontrados atribuiu ação neuroprotetora a 16 metabólitos de 6 plantas medicinais do RENISUS. Após pesquisar pelo nome dos metabólitos, o servidor ChEMBL forneceu 453 artigos e 50 destes foram selecionados, por conterem termos relacionados a neuroproteção. O servidor ChemSpider forneceu 437 artigos e apenas 7 mencionavam algo relacionado ao sistema neuronal. Foi possível observar que o metabólito curcumina, presente na cúrcuma, foi o que mais reuniu resultados, tanto em números totais de artigos; 266 no ChEMBL e 60 no ChemSpider; como em artigos selecionados no critério de inclusão: 31 e 4 para o ChEMBL e ChemSpider, respectivamente. Para o metabólito do gengibre, 6-shoagoal, obteve-se 24 artigos, sendo que 5 deles identificados no servidor ChEMBL atendiam aos critérios de seleção e 33 artigos foram identificados no servidor ChemSpider, porém nenhum deles atendia a estes critérios. O servidor ChemSpider forneceu o maior número de artigos para o metabólito alicina, do alho, mas em contrapartida nenhum destes atendeu aos critérios de seleção. Já o servidor ChEMBL forneceu 12 artigos para este metabólito e apenas um deles foi selecionado neste trabalho. Em suma, os resultados obtidos mostraram que as bases de dados consultadas possuem um repertório bastante amplo de estudos na área de busca por atividade farmacológica. Além disso, como esperado, o presente estudo demonstrou que existem muitos dados científicos que atribuem a atividade neuroprotetora às plantas medicinais, revelando ser um alvo de importante investigação.

Palavras-chave: Revisão Sistemática, Plantas Medicinais, Metabólitos, Neuroproteção

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Projeção do índice de envelhecimento entre homens e mulheres para o ano de 2060 (IBGE, 2019).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Lista enumerada das espécies das plantas medicinais do RENISUS (RENISUS, 2019).

Tabela 2. Nome comum e científico da planta; Estrutura química; Nome do metabólito em Português e em Inglês; Artigos encontrados no ChEMBL e no ChemSpider; Artigos selecionados no ChEMBL e no ChemSpider; e Referências.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer (DA).

Figura 2. Exemplos de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson (DP).

Figura 3. Exemplos de metabólitos de plantas com ação neuroprotetora.

Figura 4. Processos envolvidos em revisões sistemáticas com a metodologia de “Método Integrado” (DRESCH; LACERDA; JÚNIOR, 2015).

Figura 5. Etapas utilizadas na metodologia deste trabalho.

Figura 6. Plantas medicinais com possível ação neuroprotetora e alguns dos seus respectivos metabólitos.

LISTA DE ABREVIACÕES

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

DA - Doença de Alzheimer

DP - Doença de Parkinson

DH - Doença de Huntington

COMT - catecol-O-metiltransferase

MAO-B - Monoamina oxidase B

MIND - Mediterranean Intervention for Neurodegenerative Delay

NMDA - N-metil-D-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

QSAR - Relações Quantitativas entre Estrutura Química e Atividade Biológica

TRPA1 - Receptor Potencial Transiente Ankiryn 1

RENISUS - Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde

SAR - Structure Activity Relationship

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 1.1. Doenças Neurodegenetativas e a prevalência no Brasil..... | 11 |
| 1.2. Custos com as Doenças Neurodegenerativas..... | 13 |
| 1.3. Tratamento farmacológico das Doenças Neurodegenerativas..... | 14 |
| 1.4. Nutracêuticos..... | 16 |
| 1.5. Uso Terapêutico das Plantas Medicinais..... | 18 |
| 1.6. Plantas medicinais e metabólitos com ação neuroprotetora..... | 19 |
| 1.7. Pesquisa de candidatos à fármacos com ação neuroprotetora..... | 22 |
| 1.8. RENISUS..... | 23 |
| 1.9. Revisões Sistemáticas..... | 25 |
| 1.10. Bases de Dados para Pesquisas Relacionadas às Estruturas Químicas e Atividades Biológicas..... | 26 |
| 2 JUSTIFICATIVA..... | 27 |
| 3 OBJETIVOS..... | 28 |
| 3.1. Objetivos Gerais..... | 28 |
| 3.2. Objetivos Específicos..... | 28 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 28 |
| 4.1. Definição da Pergunta Científica..... | 29 |
| 4.2. Identificação da(s) Base(s) de Dados..... | 30 |
| 4.3. Critérios de inclusão..... | 30 |
| 4.4. Busca da Evidência Científica..... | 30 |
| 4.5. Aplicação dos Critérios de seleção..... | 30 |
| 4.6. Conclusões..... | 31 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 31 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 43 |
| 7 REFERENCIAS..... | 44 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças Neurodegenerativas, prevalência no Brasil e no mundo

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas por um grupo de enfermidades que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) e têm como características básicas a ocorrência de dano neuronal excessivo, prematuro, progressivo e irreversível que lesiona gradativamente os aspectos cognitivos do indivíduo, comprometendo posteriormente o funcionamento de todo o organismo. A Doença de Alzheimer (DA), a Doença de Parkinson (DP) e a Doença de Huntington (DH) são exemplos destes tipos de afecções (DA SILVA et al., 2017).

Os diversos tipos de demências estão entre as doenças neurodegenerativas mais onerosas em todo o mundo, sendo que a DA representa cerca de 70% dos casos. Já a DP duplicou o número de casos desde 1990 e encontra-se com o crescimento mais acelerado dentre os distúrbios neurológicos. Estima-se que o número de pessoas que morreram ou ficaram incapacitadas por causa de complicações associadas à DA mais que dobrou nos últimos 25 anos (ABIFINA, 2020). No Brasil, são previstos 55 mil novos casos de demências por ano, a maioria destes como consequência da DA, que é a doença mais comum em pacientes idosos. Segundo o Ministério da Saúde, a prevalência em pessoas com 65 anos ou mais é de 11,5%. A Associação Brasileira de Alzheimer aponta que 1,2 milhões de brasileiros convivem com esse tipo de demência (GOVERNO DO BRASIL, 2021).

Estudos revelam que os idosos são a faixa etária de maior risco para a DA e representarão 22% da população mundial em 2050 e 80% dessa população encontra-se na Ásia, América Latina e África. No Brasil, há indicadores que mostram que a prevalência média é mais alta que a mundial (DA SILVA et al., 2017), sendo previsto que a população idosa tende a crescer nos próximos anos, como sugere a Projeção da População do IBGE de 2018. Além disso, a pesquisa mostra que, no ano de 2043, um quarto da população deverá ter mais de 60 anos e os jovens de até 14 anos representarão apenas 16,3% da população. Outra previsão é de que, a partir de 2047, o crescimento da população deverá cessar, favorecendo o processo de envelhecimento populacional, ou seja, a população de pessoas mais idosas será maior, proporcionalmente, se comparada com a população mais jovem (IBGE, 2019).

O índice de envelhecimento, que é a relação entre a porcentagem de idosos e de jovens, deve aumentar de 43,19%, em 2018, para 173,47%, em 2060. No gráfico 1 é possível observar esse processo mediante as mudanças no formato da pirâmide etária ao longo dos anos, que acompanha a tendência mundial de estreitamento da base (diminuição da população jovem) e alargamento do corpo (aumento da população adulta) e topo (aumento da população idosa) (IBGE, 2019).

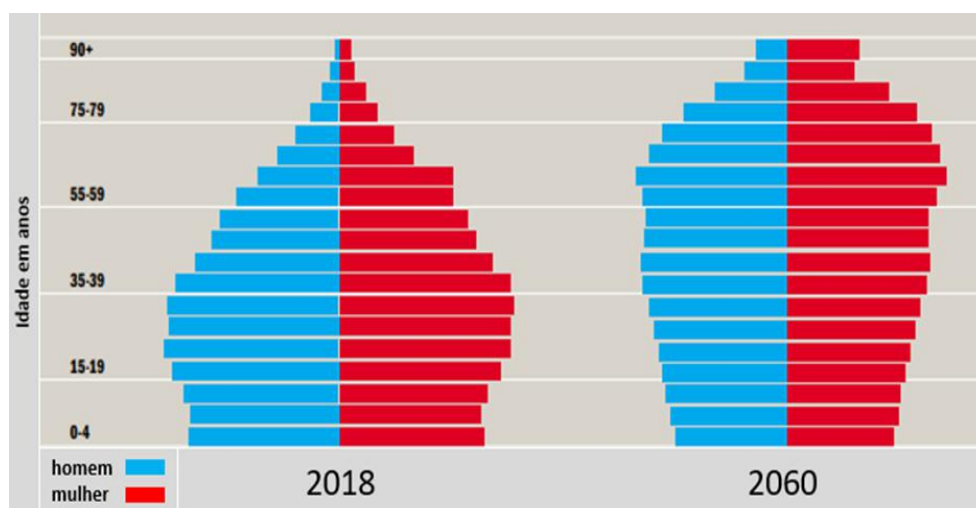


Gráfico 1. Projeção do índice de envelhecimento entre homens e mulheres para o ano de 2060 (IBGE, 2019).

Segundo a Associação Internacional de Alzheimer, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas por demências, sendo a DA a mais comum. Sugere-se que a cada 3 segundos uma pessoa desenvolve algum tipo de demência no mundo e estima-se que o número aumente 3 vezes chegando a 152 milhões de pessoas acometidas em 2050 (UNASUS, 2021).

Atualmente, cerca de 50 milhões de indivíduos convivem com algum tipo de demência no mundo e há uma estimativa de que essa população seja de 75 milhões até 2030 e aumente para 131,5 milhões até 2050. O Brasil possui a uma das maiores populações de idosos do mundo, cerca de 30 milhões. Neste sentido, considerando que o número de idosos vem crescendo ao longo dos anos, conseqüentemente, a prevalência das doenças relacionadas ao envelhecimento aumenta concomitantemente (IBGE, 2019).

Essa transição demográfica e epidemiológica provoca demandas substanciais ao Sistema Único de Saúde (SUS), além de grande impacto econômico e social para toda a

sociedade. Estima-se que os gastos globais com as demências foram de mais de US\$ 818 bilhões em 2015. Isto é mais de 1% do montante global de produtos internos brutos, sendo um enorme impacto para um único grupo de enfermidades. Ainda em 2015, o mercado global de produtos farmacêuticos e diagnósticos para a DA foi calculado em US\$ 10 bilhões, enquanto o custo anual mundial com medicamentos para tratar a DP está em torno de US\$ 11 bilhões (ABIFINA, 2020).

As informações sobre incidência e prevalência de demências no Brasil limitam-se a determinados períodos de tempo e a uma pequena cobertura geográfica, não havendo, infelizmente, abrangência nem continuidade nos registros destas doenças. Além disso, a América Latina é apontada como sendo uma região que reúne registros e informações de qualidade inferior sobre o tema (BURLA *et al.*, 2013).

1.2. Custos com as Doenças Neurodegenerativas

O curso de doenças neurodegenerativas reduz a expectativa de vida em torno de 50% além de prejudicar o convívio social (DA SILVA *et al.*, 2017). Estudos apontam que os impactos que os idosos enfrentam estão relacionados a dificuldades motoras, emocionais, financeiras, interferências nas atividades da vida diária e sobrecarga emocional e de trabalho, dos cuidadores e/ou familiares (VALENÇA *et al.*, 2019).

O tratamento para a DP é cerca de quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença, o que revela a importância do diagnóstico precoce. Além da carência de terapia efetiva e também a oportunidade no campo de desenvolvimento de candidatos a fármacos e, conseqüentemente, novas opções de tratamento (ABIFINA, 2020).

Foi estimado um gasto mundial de aproximadamente US\$ 422 milhões baseando-se em uma população de de 34,4 milhões de pessoas afetadas com algum tipo de demência. Nos Estados Unidos, a DA foi classificada como a terceira doença mais onerosa, estando atrás apenas do câncer e de doenças coronarianas, consumindo a importância de até US\$ 36 bilhões por ano. No Reino Unido, as doenças relacionadas com a demência consomem cerca de 17 bilhões de euros por ano com a estimativa de aumentar para 50 bilhões de euros em 2038. Além disso, há a incidência de 1,4 milhões de novos casos por ano. Apesar da literatura internacional apontar a relação da DA com

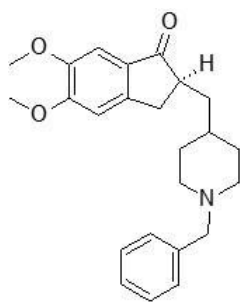
os custos, no Brasil há apenas dados epidemiológicos e a literatura não enfatiza a relação DA x custos (GUTIERREZ *et al.*, 2014).

Em 2010, foi apontado que os custos *per capita* para a sociedade com a demência seriam de 6.977 milhões de dólares por ano. Além disso, foi identificado que 37% dos custos seriam para a assistência médica direta, 33% para custear a assistência social e 30% seriam para o tratamento informal da doença (ADI/BUPA, 2013). Determinado estudo indicou que, no Brasil, os custos globais com a demência são de, aproximadamente, US\$ 1.405,72 por pessoa/mês, dos quais 56,6% são atribuíveis a cuidados informais (tempo gasto em assistência ao paciente); 15,1% são custos médicos diretos e os restantes 28,3% são custos sociais (perda de produtividade do cuidador e tempo despendido pelo cuidador no apoio ao paciente). Desta forma, os custos globais com a demência superam os recursos disponíveis, evidenciando que o desenvolvimento de estratégias de atenção à saúde (especialmente na atenção primária), como programas de educação, é essencial para um diagnóstico precoce da doença contribuindo para atenuar o impacto desta na sociedade (FERRETTI *et al.*, 2018).

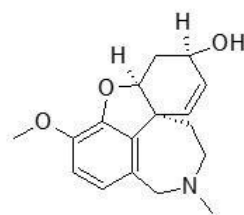
1.3. Tratamento farmacológico das Doenças Neurodegenerativas

O tratamento farmacológico é essencial para o controle dos sintomas do paciente com doenças neurodegenerativas como a DA e a DP, melhorando a qualidade e expectativa de vida dos acometidos (MARCHI *et al.*, 2013). Os fármacos disponíveis conferem uma melhoria na qualidade de vida dos portadores dessas doenças e têm como objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, melhorar a realização das atividades cotidianas e a condição geral do indivíduo (BOTTINO *et al.*, 2002).

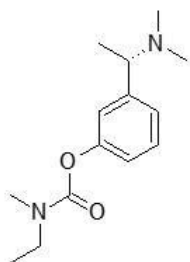
A CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a DA aponta a efetividade dos inibidores da colinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) no tratamento da doença leve a moderada. Nos casos moderados da doença, a memantina (antagonista do receptor glutamínico), combinada aos inibidores da acetilcolinesterase, são indicados para o tratamento (**Figura 1**). O uso de memantina em monoterapia é preconizado também nos casos graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).



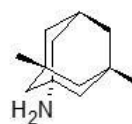
Donepezila



Galantamina



Rivastigmina



Memantina

Figura 1. Exemplos de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer (DA).

Os inibidores da colinesterase atuam alterando a função colinérgica central, inibindo as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, que degradam a acetilcolina. Desta forma, aumentam a capacidade da acetilcolina de estimular os receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais (SERENKI *et al*, 2008). A memantina faz parte de uma classe de fármacos antagonistas não-competitivos, do receptor *N*-metil-*D*-aspartato dependente da voltagem (NMDA), ou seja, possui propriedade de bloquear os efeitos patológicos dos níveis elevados de glutamato no cérebro (ARAÚJO *et al*, 2006).

A DP é uma doença de natureza progressiva e suas manifestações clínicas, associadas a efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção terapêutica medicamentosa, tornam o tratamento da doença bastante complexo. Sendo assim, a CONITEC, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a DP, prediz que o tratamento medicamentoso basicamente deve se constituir em aumentar a estimulação dopaminérgica ou reduzir a estimulação colinérgica ou glutamatérgica para a melhora dos sintomas. Portanto, existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica, como o uso de anticolinérgicos como o triexifenidil; levodopa, um

inibidor da levodopa descarboxilase; agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina; inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) como a selegilina; inibidores da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) como o tocapone e um antilutamatérgico, a amantadina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b) (**Figura 2**).

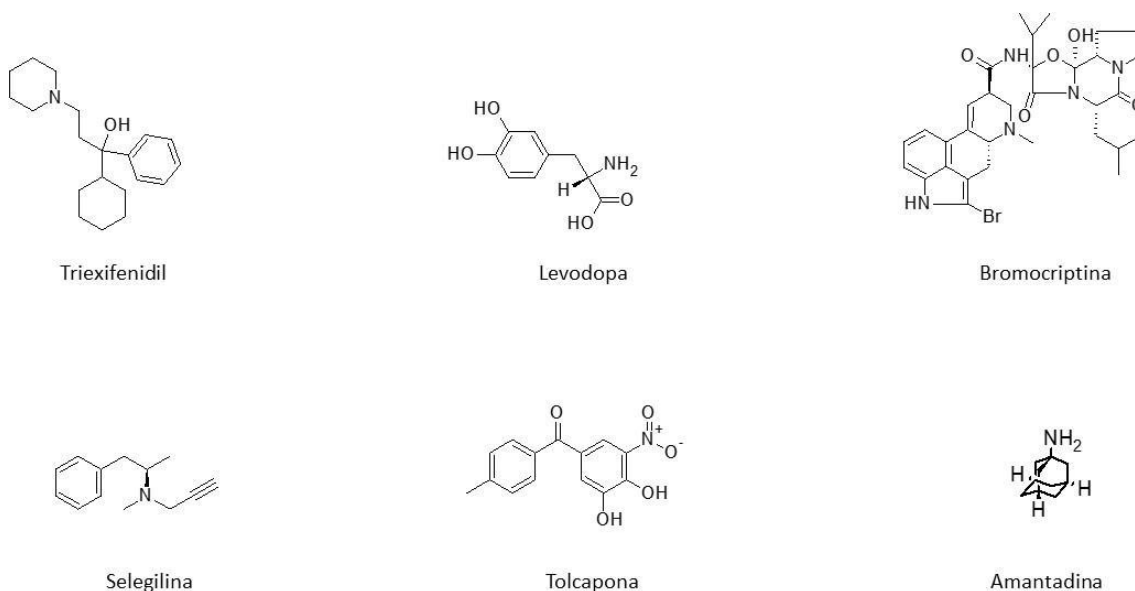


Figura 2. Exemplos de fármacos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson (DP).

Foi observado num estudo que, no período de 2008 a 2013, o Ministério da Saúde gastou mais de R\$ 90 milhões com a compra de medicamentos para DA, isso abrangendo cerca de 47 milhões de unidades de medicamentos para tratamento desta doença (COSTA et al, 2015). Outros estudos, realizados em países europeus, afirmam que os custos diretos com medicamentos antiparkinsonianos crescem rapidamente a cada ano, projetando que, em 2050, serão gastos em torno de 357 bilhões de euros com a DP. No Brasil, verificou-se a escassez de estudos que retratem sobre o gasto com os medicamentos antiparkinsonianos (CARVALHO, 2020).

1.4. Nutracêuticos

A palavra nutracêutico é originada da junção dos termos nutriente e farmacêutico, ou seja, são componentes que podem ser alimentos ou nutrientes isolados que agregam potenciais benefícios à saúde. As classes de nutracêuticos incluem fibras, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas e antioxidantes (MACHADO *et al*, 2019).

Os suplementos nutricionais de origem botânica podem afetar várias vias ao mesmo tempo, reduzindo a inflamação, o estresse oxidativo ou a neurodegeneração por exemplo (BOSCH-MORELL, 2020). Alguns autores afirmam que os nutracêuticos devem ser utilizados como formulações farmacêuticas, em doses maiores das encontradas em alimentos, justificando assim os efeitos terapêuticos (MACHADO *et al*, 2019). A cúrcuma, por exemplo, apresenta atividades farmacológicas para diferentes sistemas, destacando-se o poder anti-inflamatório e potencial efeito neuroprotetor, tornando-a importante alvo no desenvolvimento de medicamentos (MARCHI *et al.*, 2016).

A hortelã, é uma planta medicinal incluída nas farmacopeias de muitos países, inclusive a brasileira. É utilizada popularmente como adstringente, antisséptico, antipirético, antiespasmódico, anticatarral, antimicrobiano, estimulante, entre outros. Estudos realizados com a hortelã e também com a soja demonstrou que ambas as plantas, apresentaram efeitos antimicrobiano em uma variedade de ensaios (REMPEL, 2019).

Alimentos como abacate, cenoura, manga, tomate, espinafre, kiwi são ricos em vitamina E e vitamina A. Esses nutrientes são amplamente estudados e aplicados para prevenir e tratar a degeneração macular, ou seja doenças relacionadas aos olhos, além de possuírem propriedades antioxidantes (BOSCH-MORELL, 2020).

Também considerado um nutracêutico a *Centella Asiatica* é um alimento básico na medicina chinesa e é uma planta medicinal utilizada há centenas de anos pelos orientais. Um dos benefícios atribuídos a esta planta é fortalecer o cérebro, além de melhorar problemas de pele e promover a saúde do fígado e dos rins. Além disso, é considerada uma erva rejuvenescedora para células nervosas e cerebrais, pois acredita-se que promove a inteligência e melhora a memória (GREGORY, 2021).

A dieta MIND (Mediterranean Intervention for Neurodegenerative Delay) foi desenvolvida por pesquisadores como uma variante da dieta mediterrânea. É baseada em 10 alimentos saudáveis para o cérebro, tais como: vegetais com folhas verdes, nozes, frutas vermelhas, feijão, peixes, aves, azeite e vinho. Alguns estudos relacionaram esta dieta e exames de imagens de pacientes com DA, evidenciando que hábitos alimentares alteram morfológicamente, estruturalmente, funcionalmente e metabolicamente as regiões do cérebro que sofrem neurodegeneração (CREMONINI, 2019).

1.5. Uso Terapêutico das Plantas Medicinais

A utilização de plantas medicinais para tratar ou curar doenças e enfermidades é bastante difundida em várias partes do mundo, visto que esta é uma prática milenar. No Brasil, a cultura indígena atrelada à abundante e vasta vegetação oferece, gratuitamente, uma grande variedade de plantas com potencial ação terapêutica e curativa (KUMAR *et al.*, 2009). Ao longo do tempo, o emprego das plantas medicinais para a promoção, manutenção e recuperação da saúde acontece desde as formas mais simples, como infusão de chás, até as formas mais aprimoradas, como a produção industrial de medicamentos (GIRALDI, 2010).

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) o uso das plantas medicinais é a principal opção terapêutica para aproximadamente 80% da população mundial. Nos países em desenvolvimento, o uso terapêutico das plantas medicinais está relacionado ao custo da assistência médica e dos medicamentos alopáticos (ARRUDA, 2013). O conhecimento popular adquirido através das gerações passadas e o uso empírico das plantas medicinais subsidiam até hoje avanços em pesquisas nesta área, conhecida como fitoterapia (MARMITT *et al.*, 2015).

Ao longo dos anos houve uma construção da relação entre a população humana e as plantas através do entendimento sobre o poder curativo que algumas plantas medicinais exercem sobre o organismo. No entanto, a interferência de fatores como: a exposição das comunidades à sociedade urbano-industrial, pressões econômicas e culturais externas e acesso aos serviços da medicina moderna, mudou em alguns aspectos a maneira como o homem se relacionava com as plantas medicinais, trazendo então a integralização da medicina moderna e da medicina tradicional popular (GIRALDI, 2010).

Assim como os medicamentos alopáticos, as plantas medicinais também contêm substâncias ativas e, em alguns casos, também podem ser tóxicas ao organismo. Desta forma, o conhecimento sobre a utilização e o consumo destas não deve ser ignorado, pelo contrário, a informação proporciona o uso seguro, eficaz e consciente (ARRUDA, 2013).

Dentre a diversidade de uso e aplicações das plantas podemos destacar os medicamentos e cosméticos. Estudos mostram que na área da química sintética das indústrias farmacêuticas, 25% das moléculas alvo foram originalmente isoladas de

plantas (FUMAGALI *et al.*, 2008). Estudos recentes revelaram que, como esperado ao longo de informações anteriores, pesquisa na área de medicamentos derivados de produtos naturais estão bastante presente, demonstrando que 53,3% das moléculas para o tratamento do câncer são de produtos naturais ou produtos naturais botânicos (NEWMAN; CRAGG, 2020)

Os metabólitos das plantas são estudados há mais de cem anos pelas áreas da Química e da Biologia que descrevem as funções básicas vitais das mesmas, como, por exemplo, a divisão e o crescimento celular, respiração, estocagem e reprodução. Os metabólitos primários exercem função estrutural, plástica e de armazenamento de energia. Já os metabólitos secundários conferem função de proteção às plantas, como, por exemplo, antibióticos, antifúngicos e antivirais, os quais aumentam a probabilidade de sobrevivência pois protegem contra possíveis patógenos. Além disso, alguns destes compostos protegem as folhas evitando que sejam danificadas ao absorverem a luz ultravioleta, entre outras ações defensivas (FUMAGALI *et al.*, 2008).

Um exemplo bastante conhecido é a salicilina, extraída da casca do Salgueiro (*Salix alba* L.), com propriedades antiinflamatórias e analgésicas. A aspirina (ácido acetilsalicílico) é um medicamento derivado sintético do ácido salicílico. Outros medicamentos fitoterápicos que utilizam plantas são o Acheflan® obtido com a extração direta do óleo essencial da planta como princípio ativo, no caso a erva-baleeira (*Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult) e o Imunomax®, obtido da planta unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. ex Schult. DC.) (FIOCRUZ, 2021).

1.6. Plantas medicinais e metabólitos com ação neuroprotetora

Peroxidação lipídica e radicais de oxigênio são de grande importância na lesão neuronal e na neurotoxicidade, ocasionando patologias como a DA e a DP, citadas anteriormente. As plantas medicinais podem desempenhar diversas ações relacionadas à neuroproteção, dentre elas a ação no Sistema Nervoso Central (SNC) e contra os radicais livres, incluindo as espécies reativas de oxigênio, envolvidas no processo de morte celular e envelhecimento cerebral, levando às doenças neurodegenerativas (KUMAR *et al.*, 2009).

Plantas medicinais como a *Mucuna pruriens*, *Vicia faba* L., *Nigella sativa* L. e *Crocus sativus* L., demonstram propriedades terapêuticas para a DP. Foi verificado que o efeito neuroprotetor é mediado principalmente pela redução do estresse oxidativo e da neuroinflamação. Além disso, algumas propriedades anti-Parkinsonianas dessas plantas podem estar atreladas à inibição da monoamina oxidase (MAO) e à modulação do conteúdo de neurotransmissores como dopamina, norepinefrina e serotonina, na substância negra (KHAZDAIR, 2021).

Pesquisadores afirmam que a combinação de curcumina (**Figura 3**), um metabólito encontrado em plantas como a *Curcuma longa* L., com outros suplementos dietéticos, desencadeia um efeito sinérgico de aumento da neuroproteção. Além disso, foi observado que a curcumina foi eficaz na reversão das deficiências cognitivas em modelos animais com DA e também apresentou ação neuroprotetora em outros estudos, evidenciando ter um papel importante na prevenção de alterações cerebrais (MARCHI *et al.*, 2016). Interessantemente, foi evidenciado que o extrato etanólico da cúrcuma exerce atividade sobre a enzima histona desacetilase em estruturas cerebrais como o hipocampo e córtex frontal, sugerindo-a como um potente inibidor desta enzima, podendo ser utilizada como tratamento para combater doenças neurodegenerativas como a DA (REMPEL *et al.*, 2019).

O resveratrol é um polifenol encontrado principalmente na casca da uva preta, e também no amendoim, que aumenta as defesas antioxidantes e diminui as citocinas pró-inflamatórias, podendo ser utilizado como alternativa no tratamento da DA, promovendo a neurogênese, e diminuindo a toxicidade e agregação de peptídeos no hipocampo de pacientes acometidos (**Figura 3**). Além disso, estudos realizados mostraram também associações com as suas ações anti-inflamatórias e inibição da placa beta-amiloide na microglia (IRNIDAYANTI *et al.*, 2020).

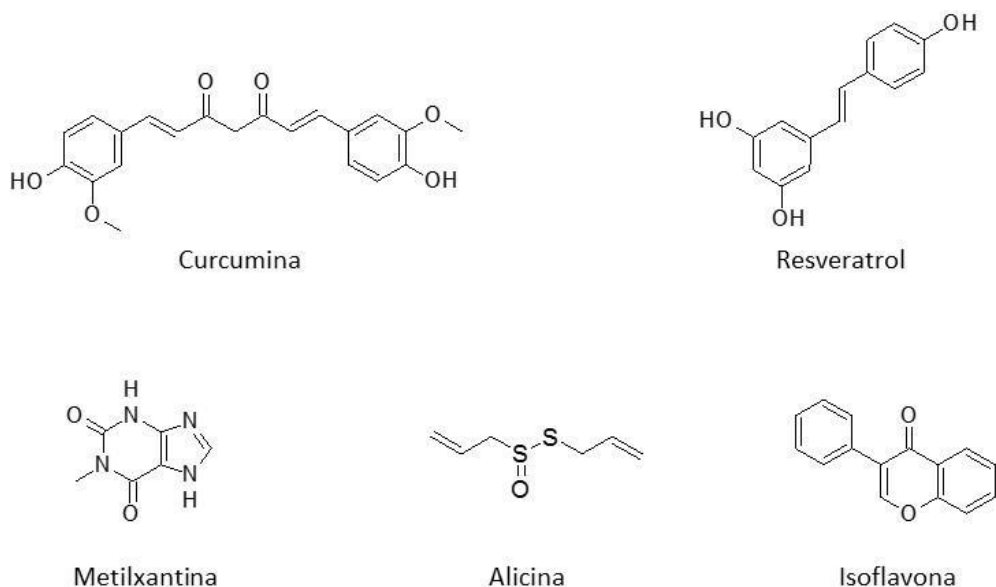


Figura 3. Exemplos de metabólitos de plantas com ação neuroprotetora.

Experimentos realizados a partir das metilxantinas presentes na cafeína, (**Figura 3**), que são encontradas nas folhas da erva-mate, mostraram diversos efeitos protetores para as células neuronais, nas regiões do hipocampo e do córtex cerebrais. Portanto, estudos na área de fitoquímica estão sendo realizados a partir de extratos da erva-mate, na busca por inovações na área de desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos neuroprotetores com base nesta planta (MOLZ *et al*, 2016).

Outro estudo demonstrou através de experimentos laboratoriais com o alho (*Allium sativum* L.) que a alicina presente nesta planta promoveu a sobrevivência de neurônios derivados de várias regiões do cérebro e também aumentou o número de pontos de ramificação por axônio em neurônios do hipocampo (**Figura 3**) (RAHMAN, 2003).

As isoflavonas (**Figura 3**) são nutracêuticos encontrados na soja (*Glycine max* L.) e um estudo realizado com camundongos atribuiu efeitos neuroprotetores a esta substância, sugerindo-a como possível candidata para o tratamento de enfermidades neurodegenerativas, como a DA (MACHADO *et al*, 2019).

A soja também exibiu efeitos significativos de aumento da memória, aumento da quantidade de células precursoras neurais, marcadores de proliferação celular e diferenciação neuronal, com isso também facilitou a regeneração neuronal e minimizou a neuroinflamação. Ensaio realizado com extrato de Hortelã pimenta (*Mentha piperita* L.)

reduziu a lesão neuronal induzida pela radiação gama em ratos. A soja e a hortelã pimenta são exemplos de plantas com potencial atividade neuroprotetora, disponíveis no SUS como Medicamentos Fitoterápicos¹ e que também constam no RENISUS (MARMITT *et al.*, 2018).

1.7. Pesquisa de candidatos à fármacos com ação neuroprotetora

A pesquisa e desenvolvimento de moléculas candidatas à fármacos é chamada de Química Medicinal, é uma ciência multidisciplinar que estuda os aspectos relacionados à descoberta e inovação de substâncias bioativas de interesse terapêutico. É uma área que estuda os aspectos moleculares, o modo de atividade farmacológica, a relação entre estrutura química e atividade (SAR), além de fundamentos relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade. (DO AMARAL *et al.*, 2017).

O processo de descoberta de novos fármacos inclui a eleição do alvo terapêutico, e a aplicação de estratégias de planejamento molecular, ou seja, desenhar estruturas ligantes para alvo selecionado. Algumas estratégias de transformação molecular da QM são o bioisosterismo, homologação, simplificação e hibridação molecular. Essas técnicas podem ser empregadas com programas computacionais como a modelagem molecular e o QSAR (Relações Quantitativas entre Estrutura Química e Atividade Biológica) (LIMA, 2007).

Alguns estudos associam a enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3) à doença DA, portanto esta enzima se tornou um alvo terapêutico importante para o tratamento deste distúrbio neurodegenerativo. Nesse sentido, estudos de modelagem molecular buscam desenvolver e otimizar a estrutura química das pirazolotriazinonas que demonstrou possuir a capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, inibir e permear a enzima GSK-3 para o SNC. Desta forma, trouxe descobertas importantes das propriedades neuroprotetoras e podem ser consideradas como novas pistas para otimização adicional para o tratamento da DA (SCIÚ, *et al.*, 2019).

Um estudo sobre SAR de moléculas análogas a curcumina presente na Cúrcuma, encontrou um farmacóforo inibiu a agregação de beta-amilóide. (ENDO *et al.*, 2014).

¹ Medicamento fitoterápico segundo a Farmacopeia Brasileira “É o produto obtido de planta medicinal, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas farmacologicamente ativas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa” (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2018).

Outro estudo também revelou por investigações de cinética de agregação beta-amilóide que a cúrcuma desenvolve agentes antiamilóides como ferramentas farmacológicas para estudar esse tipo de agregação (MOHAMED *et al.*, 2016).

1.8. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS)

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) foi criada em 2009 e reúne 71 plantas medicinais com potencial atividade terapêutica. A lista prioriza plantas nativas e tem a finalidade de orientar estudos e pesquisas na área de produtos fitoterápicos (RENISUS, 2019).

Criada pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do Ministério da Saúde em 2009, um de seus objetivos é inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais e produtos fitoterápicos no SUS. Além disso, a RENISUS visa a promoção e o reconhecimento das práticas populares e tradicionais do uso de plantas medicinais e remédios caseiros (RENISUS, 2019). A **Tabela 1** demonstra as espécies vegetais listadas no RENISUS.

Tabela 1. Lista enumerada das espécies das plantas medicinais do RENISUS (RENISUS, 2019).

| | | | |
|----|---|----|---|
| 1 | <i>Achillea millefolium</i> | 37 | <i>Lippia sidoides</i> |
| 2 | <i>Allium sativum</i> | 38 | <i>Malva sylvestris</i> |
| 3 | <i>Aloe spp*</i> (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>) | 39 | <i>Maytenus spp*</i> (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>) |
| 4 | <i>Alpinia spp*</i> (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>) | 40 | <i>Mentha pulegium</i> |
| 5 | <i>Anacardium occidentale</i> | 41 | <i>Mentha spp*</i> (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>) |
| 6 | <i>Ananas comosus</i> | 42 | <i>Mikania spp*</i> (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>) |
| 7 | <i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i> * | 43 | <i>Momordica charantia</i> |
| 8 | <i>Arrabidaea chica</i> | 44 | <i>Morus sp*</i> |
| 9 | <i>Artemisia absinthium</i> | 45 | <i>Ocimum gratissimum</i> |
| 10 | <i>Baccharis trimera</i> | 46 | <i>Orbignya speciosa</i> |
| 11 | <i>Bauhinia spp*</i> (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>) | 47 | <i>Passiflora spp*</i> (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>) |
| 12 | <i>Bidens pilosa</i> | 48 | <i>Persea spp*</i> (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>) |
| 13 | <i>Calendula officinalis</i> | 49 | <i>Petroselinum sativum</i> |
| 14 | <i>Carapa guianensis</i> | 50 | <i>Phyllanthus spp*</i> (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>) |
| 15 | <i>Casearia sylvestris</i> | 51 | <i>Plantago major</i> |
| 16 | <i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i> | 52 | <i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i> |
| 17 | <i>Chenopodium ambrosioides</i> | 53 | <i>Polygonum spp*</i> (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>) |
| 18 | <i>Copaifera spp*</i> | 54 | <i>Portulaca pilosa</i> |
| 19 | <i>Cordia spp*</i> (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenacea</i>)* | 55 | <i>Psidium guajava</i> |
| 20 | <i>Costus spp*</i> (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>) | 56 | <i>Punica granatum</i> |
| 21 | <i>Croton spp</i> (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>) | 57 | <i>Rhamnus purshiana</i> |
| 22 | <i>Curcuma longa</i> | 58 | <i>Ruta graveolens</i> |
| 23 | <i>Cynara scolymus</i> | 59 | <i>Salix alba</i> |
| 24 | <i>Dalbergia subcymosa</i> | 60 | <i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i> |
| 25 | <i>Eleutherine plicata</i> | 61 | <i>Solanum paniculatum</i> |
| 26 | <i>Equisetum arvense</i> | 62 | <i>Solidago microglossa</i> |
| 27 | <i>Erythrina mulungu</i> | 63 | <i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i> |
| 28 | <i>Eucalyptus globulus</i> | 64 | <i>Syzygium spp*</i> (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>) |
| 29 | <i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> * | 65 | <i>Tabebuia avellanedeae</i> |
| 30 | <i>Foeniculum vulgare</i> | 66 | <i>Tagetes minuta</i> |
| 31 | <i>Glycine max</i> | 67 | <i>Trifolium pratense</i> |
| 32 | <i>Harpagophytum procumbens</i> | 68 | <i>Uncaria tomentosa</i> |
| 33 | <i>Jatropha gossypifolia</i> | 69 | <i>Vernonia condensata</i> |
| 34 | <i>Justicia pectoralis</i> | 70 | <i>Vernonia spp*</i> (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>) |
| 35 | <i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> * | 71 | <i>Zingiber officinale</i> |
| 36 | <i>Lamium album</i> | | |

* definir a(s) espécie(s) com cultivo, estudos e indicação de uso

Estudos sobre etnobotânica, ou seja, pesquisas sobre o uso e conhecimento tradicional das plantas são de grande importância pois abordam a forma como as pessoas utilizam e se relacionam com as plantas e discutem as práticas e tradições culturais. Uma pesquisa sobre esse tema abordou 23 das 71 espécies de plantas medicinais que constam no RENISUS e que podem ser usadas como medicamentos fitoterápicos no SUS, demonstrando a importância de estudar e desvendar a ação terapêutica de plantas medicinais utilizadas nas comunidades pelo uso tradicional, afim de conhecer os mecanismos e comprovar cientificamente o efeito desencadeado (GIRALDI, 2010).

A camomila (*Matricaria chamomilla* L.), por exemplo, é uma planta nativa da Europa que foi introduzida em algumas regiões da Ásia e em países latinos há mais de 100 anos, sendo amplamente utilizada. Além de constar na RENISUS, a camomila é a planta medicinal que ocupa a maior área de cultivo no Brasil. Na medicina popular é usada na forma de chá de infusão ou decocção e as propriedades atribuídas a esta planta são, entre outras, descritas como tônica, refrescante, carminativa e cicatrizante (ARRUDA *et al.*, 2013).

A validação científica da ação terapêutica de algumas plantas medicinais e a concordância quanto ao uso de certas plantas numa comunidade, podem explicar, em parte, o fato de algumas espécies estarem entre as mais citadas nas farmacopéias populares (GIRALDI, 2010).

1.9. Revisões Sistemáticas

A revisão sistemática nada mais é que um tipo de estudo de revisão, ou seja, é uma configuração de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura científica sobre um determinado tema. Nas revisões sistemáticas há a integração das informações de vários estudos sobre o mesmo tema ou assunto realizados separadamente, podendo apresentar resultados contrários e/ou coincidentes e, desta forma, contribuir para futuras investigações mais aprofundadas (SAMPAIO *et al.*, 2007).

A utilização da revisão sistemática permite que o leitor compreenda o processo de desenvolvimento de um estudo e as conclusões podem ser aplicadas na prática. A publicação de um estudo que sistematiza a metodologia e os resultados de pesquisa, serve como base para outros estudos de prática baseada em evidência. O objetivo desse

processo é sintetizar evidências disponíveis, a fim de obter rastreabilidade e possibilitar a repetibilidade de uma pesquisa (SAMPAIO *et al*, 2007).

1.10. Bases de Dados para Pesquisas Relacionadas às Estruturas Químicas e Atividades Biológicas

Dentre as várias ferramentas disponíveis para a realização de pesquisas relacionadas às estruturas químicas e atividades biológicas de substâncias de interesse, pode-se destacar o servidor ChEMBL, (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) que é um banco de dados gratuito com curadoria manual de moléculas bioativas com propriedades de fármacos e contém estruturas 2D, propriedades como logP, massa molecular e parâmetros de Lipinski, além de valores de bioatividade, como, por exemplo, constantes de inibição e outros dados farmacológicos. Reúne dados químicos, de bioatividade e genômicos para auxiliar na tradução de informações genômicas em novos medicamentos eficazes (CHEMBL, 2020).

Os dados no CHEMBL são extraídos e selecionados da literatura científica primária e cobrem uma fração significativa da Relação entre a Estrutura e a Atividade (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationship*) e da descoberta de candidatos a novos fármacos. A plataforma conta com: 13382 alvos (proteínas de interesse terapêutico, em sua maioria), 1.961.462 compostos distintos, 76086 publicações e 16066124 atividades descritas e é mantida pelo Instituto Europeu de Bioinformática (EBI, *European Bioinformatics Institute*) e pelo Laboratório de Biologia Molecular Europeu (EMBL, *European Molecular Biology Laboratory*). Conforme já mencionado anteriormente, o ChEMBL contém dados de bioatividade de compostos que podem ser filtrados e analisados para desenvolver a triagem virtual de fármacos (CHEMBL, 2020).

Uma outra base de dados muito utilizada nas pesquisas moleculares é o servidor ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>), um banco de dados gratuito que fornece acesso rápido a milhões de estruturas, propriedades e informações associadas. Ao integrar e vincular compostos de centenas de fontes de dados de alta qualidade, o ChemSpider permite uma visão mais abrangente dos dados químicos disponíveis a partir de uma única pesquisa online. A plataforma, que conta com 92 milhões de estruturas químicas e 278 fontes de dados faz parte da Sociedade Real de Química (RSC, *Royal Society of Chemistry*). Possui uma equipe de especialistas que contribuem para o suporte e

desenvolvimento contínuos da plataforma e muitos outros que estão envolvidos com os bancos de dados da RSC e recursos de quimioinformática (CHEMSPIDER, 2020).

2. JUSTIFICATIVA

É notável que, com o envelhecimento da população mundial, bem como da população brasileira, a preocupação com o sistema de saúde torna-se elemento de destaque nas políticas de saúde pública. No entanto a dispersão de estudos dificulta a análise e a adoção de políticas públicas dedicadas, pois o foco do problema não fica visível aos olhos da sociedade e dos gestores.

A carência de políticas públicas de saúde eficazes traz como consequência gastos excessivos, que acabam sobrecarregando outras áreas dos sistemas de saúde. Desta forma, os gastos apontados podem ser potencializados e até mesmo extrapolar valores obtidos através dos dados disponíveis, os quais já apontam gastos bilionários no tratamento destas doenças.

Para esclarecer e expor as lacunas existentes no tratamento de doenças neurodegenerativas é necessário investir em pesquisas que reúnam estudos relacionados ao tema e apontem caminhos para o crescimento da produção científica. Revisões sistemáticas são ferramentas importantes no processo de busca de evidências baseado em dados, e possuem a característica de serem reprodutíveis e auditáveis. Tais estudos são fundamentais dentro de um campo pouco explorado, como é o caso da pesquisa do tema proposto.

A importância de se conhecer metabólitos de plantas medicinais com ações neuroprotetoras é a motivação desta pesquisa, que está direcionada à geração de conhecimento para aplicação prática ligada às plantas listadas na RENISUS e obter relatos da literatura de possíveis mecanismos que desencadeiam os efeitos relacionados à neuroproteção.

Este estudo justifica-se pela relevância do tema e o caráter inédito da metodologia ligada à lista da RENISUS. A pesquisa deste trabalho é do tipo quantitativo bibliográfico, abordando dados métricos de diferentes metodologias. A abordagem é feita na forma de uma pesquisa documental que utiliza a diversidade de fontes de dados disponível nas plataformas ChEMBL e ChemSpider como subsídio técnico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

A tomada de decisão nos meios de gestão é baseada em dados, e o levantamento de dados bibliográficos contribui significativamente para um resultado assertivo. O objetivo geral deste trabalho é apresentar uma metodologia de busca sistemática acerca de metabólitos de plantas medicinais da RENISUS com ação neuroprotetora. Dessa forma, espera-se contribuir também para o aprimoramento do conhecimento do potencial dessas substâncias, potenciais derivados e análogos sintéticos como agentes preventivos da neurodegeneração.

3.2. Objetivos Específicos

- i. Elencar plantas medicinais da RENISUS com possível efeito neuroprotetor;
- ii. Organizar sistematicamente as plantas medicinais e seus respectivos metabólitos já descritos;
- iii. Relacionar quantitativamente artigos e estrutura química dos metabólitos a partir dos servidores ChEMBL e ChemSpider;
- iv. Subsidiar estudos futuros acerca de plantas medicinais com ação neuroprotetora.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados na pesquisa foram recursos de informática para acesso a bases de dados, no caso as plataformas ChEMBL e ChemSpider, e livro texto com conteúdo técnico para subsídio das técnicas apresentadas neste trabalho. A metodologia utilizada foi a técnica de revisão sistemática conhecida como “Método Integrado”, onde a proposta é uma abordagem estruturada para extração de dados, baseada na **Figura 4** e detalhada nos tópicos a seguir (DRESCH *et al*, 2015).



Figura 4. Processos envolvidos em revisões sistemáticas com a metodologia de “Método Integrado” (DRESCH *et al*, 2015).

4.1. Definição da Pergunta Científica

A partir de uma busca livre na base de dados periódicos CAPES com os nomes *neuroproteção* e *plantas medicinais* obteve-se acesso ao artigo de Marmitt e colaboradores (2018) que aborda somente plantas do RENISUS com ação neuroprotetora. Após a leitura do trabalho, buscou-se pelos metabólitos destas plantas medicinais que possivelmente desencadeiam a ação neuroprotetora pois, até o momento, essas informações não estão reunidas em nenhum trabalho, tratando-se de uma investigação inédita.

Por tratar-se de um trabalho de revisão sistemática há a necessidade de especificar a questão científica, bem como a metodologia utilizada (GOUGH *et al*, 2012). Portanto, este trabalho investigou a literatura científica e selecionou artigos e outros documentos, contendo informações de metabólitos de plantas medicinais com ação neuroprotetora, a partir da seguinte pergunta:

“Existem estudos descritos nas plataformas ChEMBL e ChemSpider, com metabólitos das plantas medicinais do RENISUS, possivelmente correlacionados à ação neuroprotetora?”

4.2. Identificação da(s) Base(s) de Dados

As bases de dados utilizadas para a pesquisa de estruturas químicas dos metabólitos e atividades farmacológicas, especialmente aquelas relacionadas às atividades neuroprotetoras, foram o ChEMBL, disponível em <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> e o ChemSpider, em <http://www.chemspider.com/>.

4.3. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão considerados nesta análise foram todos os metabólitos das plantas medicinais citados por Marmitt *et. al* no artigo do ano de 2018 (MARMITT *et al.*, 2018). Pesquisou-se nas bases de dados selecionadas anteriormente pelos nomes dos metabólitos em inglês e selecionou-se apenas os campos denominados como “*Artigos*” na base ChemSpider e “*Documentos*” na base ChEMBL. As outras informações, como: “*Propriedades Calculadas*”, “*Gráfico de Atividades*” e “*Propriedades Fornecidas*” não foram consideradas nesta pesquisa.

4.4. Busca da Evidência Científica

No campo de busca da base de dados ChEMBL foi inserido o nome do metabólito em inglês e, em seguida a busca por “*Relatório do Composto*”. Em seguida, selecionou-se o botão “*Documentos*” para obter acesso à literatura. Já na base de dados ChemSpider foi inserido o nome do metabólito em inglês no campo de busca e, em seguida, selecionou-se o botão “*Artigos*” para obter acesso à literatura.

4.5. Aplicação dos Critérios de seleção

Após a busca por evidências científicas, a próxima etapa foi refinar os resultados. Para selecionar os estudos com informações relacionadas com neuroproteção realizou-se a leitura dos títulos dos trabalhos, onde elegeu-se apenas estudos com termos relacionados ao sistema neuronal, a saber:

“*Alzheimer, anti-alzheimer, alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, amyloid, beta amyloid, β -amyloid, anti-amyloid, beta-side amyloid, formation amyloid, neuroprotective, anti-neurodegenerative, neurodegenerative diseases, neurological disorders, receptor 5-HT1, channel TRPA1, channels TRP, protein kinase II, inhibitors BACE-1 e protein aggregation*”.

A **figura 5** mostra todas as etapas envolvidas na metodologia adotada neste trabalho.

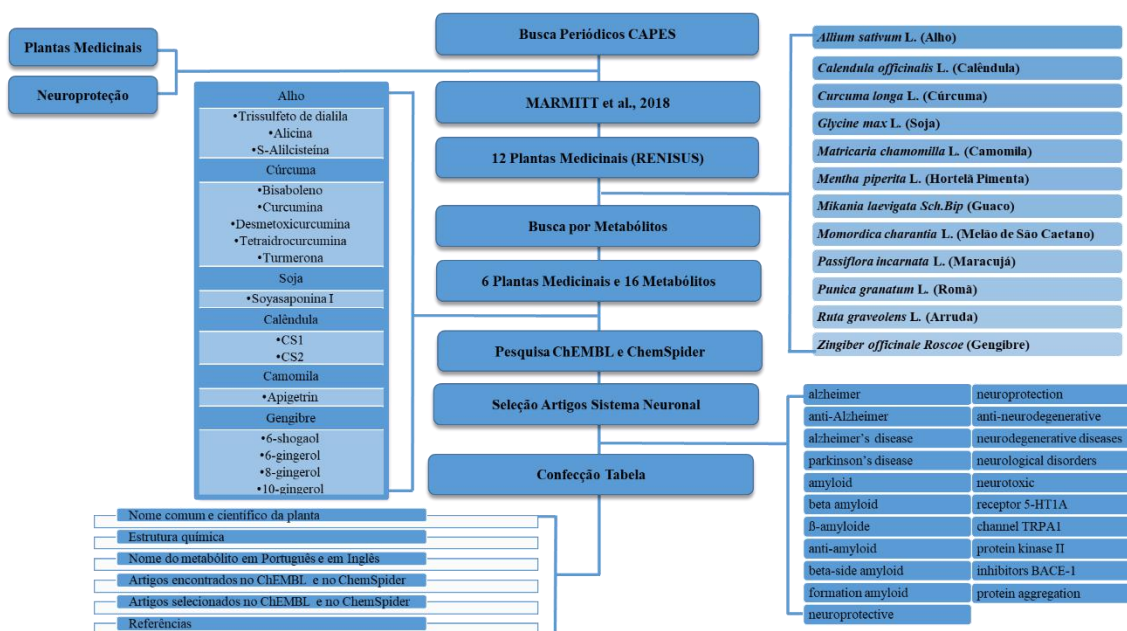


Figura 5. Etapas utilizadas na metodologia deste trabalho.

4.6. Conclusões

As conclusões desse estudo serão compostas da compilação de dados quantitativos, os quais serão apresentados na forma de tabela, contendo a relação entre as plantas, seus respectivos metabólitos e a quantidade de artigos encontrados em cada servidor.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca livre no periódicos CAPES acerca de plantas medicinais com possível ação neuroprotetora obteve-se acesso a um artigo, de Marmitt e colaboradores, do ano de 2018 (MARMITT *et al.*, 2018), onde atribuíam-se o efeito neuroprotetor a 12 plantas medicinais listadas no RENISUS: *Allium sativum* L. (Alho), *Calendula officinalis* L. (Calêndula), *Curcuma longa* L. (Cúrcuma), *Glycine max* L. (Soja), *Matricaria chamomilla* L. (Camomila), *Mentha piperita* L. (Hortelã Pimenta), *Mikania laevigata* Sch.Bip (Guaco), *Momordica charantia* L. (Melão de São Caetano), *Passiflora incarnata* L. (Maracujá), *Punica granatum* L. (Romã), *Ruta graveolens* L. (Arruda) e *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre).

Destas 12 plantas medicinais, observou-se que 6 delas tiveram os efeitos atribuídos a extratos alcoólicos, aquosos e/ou hidro alcoólicos, à planta *in natura*, ao sumo da planta, ao óleo essencial ou ao pó da planta. Podemos observar que o uso tradicional das plantas medicinais se faz presente, e boa parte do consumo das plantas medicinais se dá pelo uso da planta. Desta forma não é possível saber qual o metabólito destas plantas apresenta o efeito desejado. Sedo assim, estudos que elucidem os metabólitos das plantas medicinais que desempenham efeitos terapêuticos são de grande contribuição para o uso seguro das mesmas.

Para a continuidade deste trabalho, as plantas medicinais para as quais os autores não apontaram os metabólitos isolados foram desconsideradas nesta pesquisa. Assim sendo, apenas 6 plantas medicinais que tiveram os efeitos neuroprotetores atribuídos a metabólitos das plantas foram objeto desta investigação.

Na **figura 6** é possível observar as 6 plantas medicinais e seus respectivos 16 metabólitos que foram investigados nos servidores ChEMBL e ChemSpider, que são: Alho (Trissulfeto de dialila Alicina, S-Alilcisteína), Cúrcuma (Bisaboleno, Curcumina, Desmetoxicurcumina, Tetraidrocurcumina e Turmerona), Soja (Soyasaponina I), Calêndula (CS1 e CS2), Camomila (Apigetrin) e Gengibre (6-shogaol, 6-gingerol, 8-gingerol e 10-gingerol).

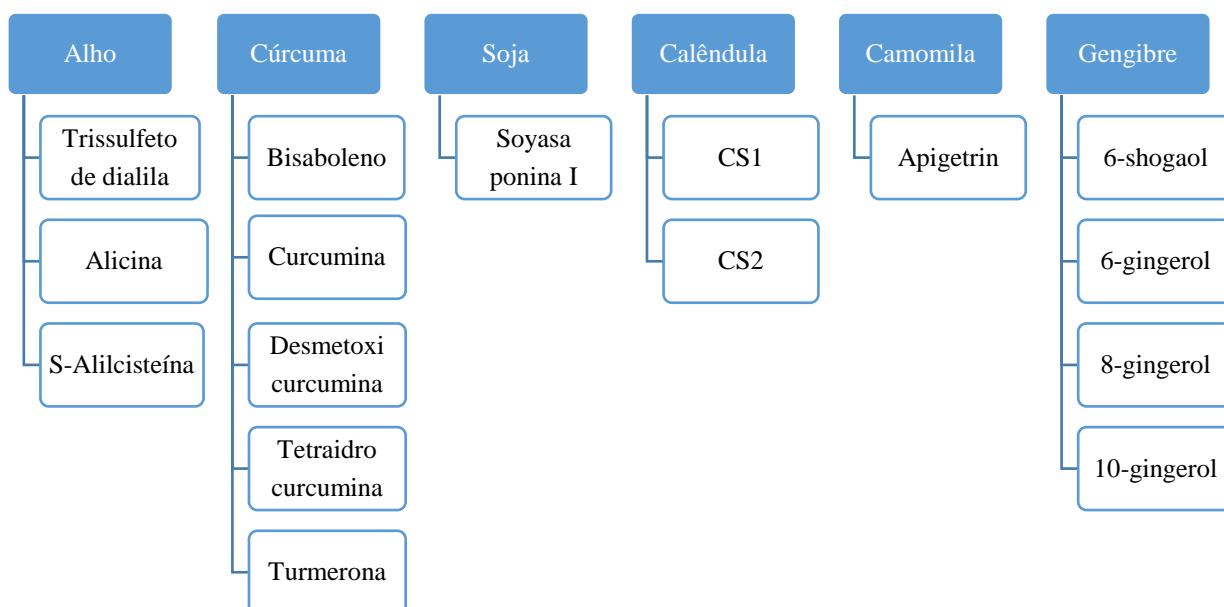


Figura 6. Plantas medicinais com possível ação neuroprotetora e alguns dos seus respectivos metabólitos.

Os resultados obtidos com as buscas realizadas nos servidores ChEMBL e ChemSpider a partir dos nomes dos metabólitos (em inglês) constam na **Tabela 2**, onde estão descritos o nome comum da planta, o nome científico, o nome do metabólito em português, o nome do metabólito em inglês, a estrutura química do metabólito (fornecida pelo ChemSpider), a quantidade de artigos que cada base de dados forneceu com a busca do metabólito e a respectiva quantidade de artigos que traziam no título algum termo relacionado ao sistema neuronal.

Como resultado da busca, o servidor ChEMBL forneceu um total de 453 artigos e 50 destes foram selecionados através da leitura dos títulos, por conterem os seguintes termos:

Alzheimer, anti-alzheimer, alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyloid, beta amyloid, β -amyloide, anti-amyloid, beta-side amyloid, formation amyloid, neuroprotective, neuroprotection, anti-neurodegenerative, neurodegenerative diseases, neurological disorders, neurotoxic, receptor 5-HT_{1A}, channel TRPA1, protein kinase II e inhibitors BACE-1.

O servidor ChemSpider forneceu um total de 437 artigos e apenas 7 mencionaram algo relacionado ao sistema neuronal no título. Os termos foram:

Alzheimer's disease, amyloid, neurodegenerative diseases, neurological disorders, receptor 5-HT_{1A}, channel TRPA1 e protein aggregation.

As estruturas químicas dos metabólitos pesquisados foram obtidas através de pesquisa na plataforma ChemSpider e importadas para o ChemSketch para ajustes. Apenas as estruturas CS1 e CS2 da calêndula foram retiradas do artigo de Marmitt e colaboradores (2018). Para estes metabólitos, por tratar-se de estruturas precursoras, as buscas nas bases de dados não geraram nenhum resultado, ou seja, não foi encontrado nenhum estudo com estes metabólitos, dentro dos critérios estabelecidos.

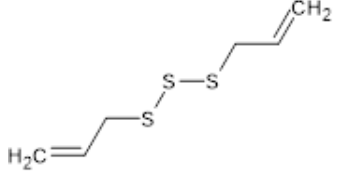
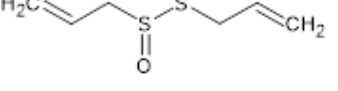
Para o metabólito trissulfeto de dialila, do alho, não foram encontrados artigos de interesse no servidor ChEMBL e apenas um documento foi identificado no servidor ChemSpider. O único artigo mencionado aborda os feitos benéficos deste componente em distúrbios neurológicos, demonstrando que o metabólito é um potente composto que

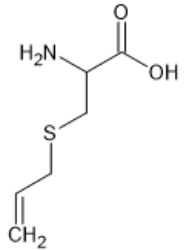
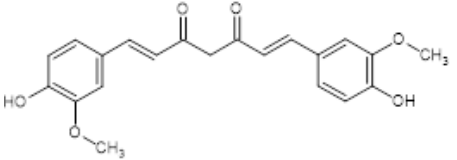
suprime a expressão constitutiva de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) em células neurais, além de apresentar efeitos neuroprotetores em modelos animais (FAROOQUI, 2013).

Vale ressaltar que para o metabólito, trissulfeto de dialila, encontrou-se apenas um artigo relacionado aos critérios estabelecidos, no ChemSpider, porém nenhum artigo no ChEMBL. Além disso, este metabólito foi um dos que mais gerou resultados na pesquisa no ChemSpider, fornecendo um total de 77 artigos, mostrando que esta base de dados é bem ampla nos mais diversos assuntos para este composto.

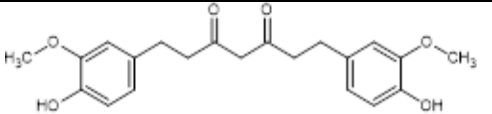
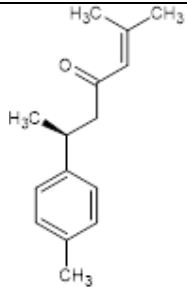
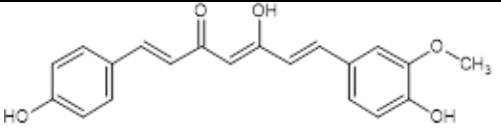
Para outros metabólitos pesquisados, como: alicina e *S*-alicistéina, do alho; desmetoxicurcumina da cúrcuma e 6-shogaol do gengibre obteve-se como resultado alguns artigos de interesse no ChEMBL e nenhum-se artigo de interesse no ChemSpider. Desta forma, nota-se que os resultados não foram amplos e diversificados para todos os metabólitos pesquisados.

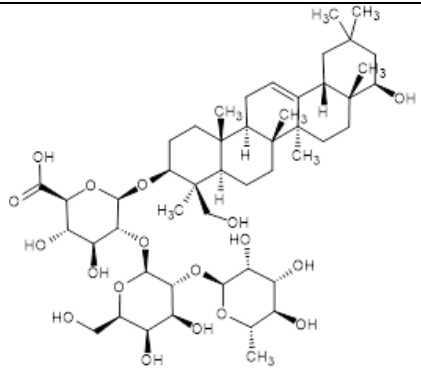
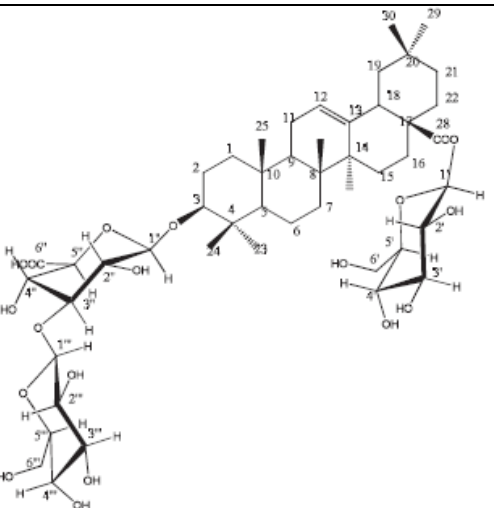
Tabela 2. Nome comum e científico da planta; Estrutura química; Nome do metabólito em Português e em Inglês; Artigos encontrados no ChEMBL e no ChemSpider; Artigos selecionados no ChEMBL e no ChemSpider; e Referências:

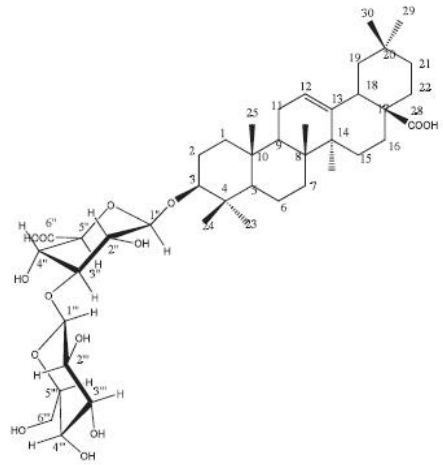
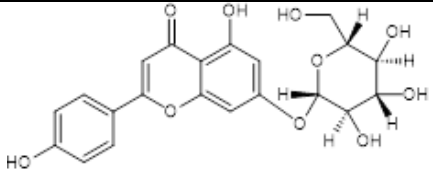
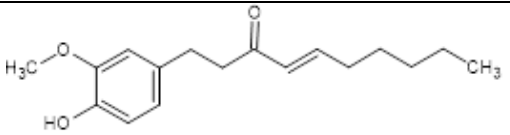
| Nome comum/ científico da Planta | Estrutura Química Nome do Metabólito (Português/ inglês) | Artigos encontrados no ChEMBL | Artigos selecionados no ChEMBL | Artigos encontrados no ChemSpider | Artigos selecionados no ChemSpider | Referências |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Alho <i>Allium sativum</i> L. |  Trissulfeto de dialila/ Diallyl trisulfide | 6 | 0 | 77 | 1 | (FAROOQUI, 2013) |
| |  Alicina/ Alicin | 12 | 1 | 104 | 0 | (BARALDI <i>et al.</i> , 2010) |

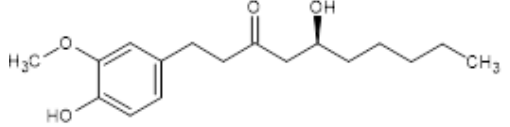
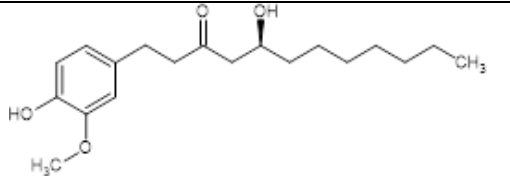
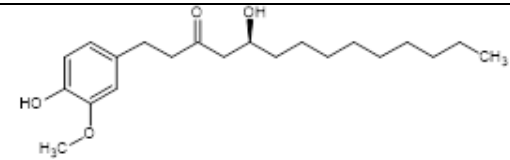
| | | | | | | |
|---|---|-----|----|----|---|---|
| |  <p>S-ailcisteína/ S-allylcysteine</p> | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| <p>Cúrcuma</p> <p><i>Curcuma longa</i> L.</p> |  <p>Curcumina/ Curcumin</p> | 266 | 31 | 60 | 4 | <p>(GENG <i>et al.</i>, 2010); (JIANG <i>et al.</i>, 2012); (RABIEE <i>et al.</i>, 2013); (LAPIDUS, 2013); (ESPARGARÓ <i>et al.</i>, 2017); (BOLOGNESI <i>et al.</i>, 2011); (CHEN <i>et al.</i>, 2011); (CHOJNACKI <i>et al.</i>, 2015); (LI <i>et al.</i>, 2014); (ENDO <i>et al.</i>, 2014); (DI MARTINO <i>et al.</i>, 2016); (FANG <i>et al.</i>, 2014); (HARISH <i>et al.</i>, 2010); (HE <i>et al.</i>, 2013); (KONNO <i>et al.</i>, 2014); (LEE <i>et al.</i>, 2011); (LIU <i>et al.</i>, 2012b); (LIU <i>et al.</i>, 2012a);</p> |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|--|
| | | | | | | (LIU <i>et al.</i> , 2017); (LUO <i>et al.</i> , 2011b); (LUO <i>et al.</i> , 2011a); (MASUDA <i>et al.</i> , 2011); (MISHRA <i>et al.</i> , 2017); (MOHAMED <i>et al.</i> , 2016); (MOHAMED; RAO, 2017); (OKUDA <i>et al.</i> , 2016); (ORTECA <i>et al.</i> , 2018); (PARK; KIM, 2002); (RIZZO <i>et al.</i> , 2012); (RUI <i>et al.</i> , 2018); (RYU <i>et al.</i> , 2006); (SIMONI <i>et al.</i> , 2010); (WANG <i>et al.</i> , 2017); (YAN <i>et al.</i> , 2012); (YAN <i>et al.</i> , 2017) |
| |  <p>Bisaboleno/ Bisabolene</p> | 5 | 0 | 4 | 0 | - |

| | | | | | |
|--|----|---|----|---|---|
|  <p>Tetrahydrocurcumina/ Tetrahydrocurcumin</p> | 10 | 0 | 29 | 0 | - |
|  <p>Turmerona/ Turmerone</p> | 1 | 0 | 21 | 0 | - |
|  <p>Desmetoxicurcumina/ Demethoxycurcumin</p> | 26 | 3 | 1 | 0 | <p>(MAYADEVI <i>et al.</i>, 2012); (KONNO <i>et al.</i>, 2014); (PARK; KIM, 2002)</p> |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|----|---|---|
| <p>Soja</p> <p><i>Glycine max</i></p> <p>L.</p> |  <p>Soyasaponina I / Soyasaponine I</p> | 3 | 0 | 14 | 0 | - |
| <p>Calêndula</p> <p><i>Calendula officinalis</i></p> <p>L.</p> |  <p>CS1/ CS1</p> | 0 | 0 | 0 | 0 | - |

| | | | | | | |
|--|---|----|---|----|---|--|
| |  <p>CS2/ CS2</p> | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Camomila <i>Matricaria chamomilla</i> L |  <p>Apigetrina/ Apigetrin</p> | 25 | 0 | 31 | 0 | - |
| Gengibre |  <p>6-shogaol/ 6-shogaol</p> | 24 | 5 | 33 | 0 | (KIM <i>et al.</i> , 2017); (PÉREZ- AREALES <i>et al.</i> , 2014); (KIM; KIM, 2004); |

| | | | | | | |
|----------------------------------|--|----|-----|----|----|--|
| Zingiber officinale Roscoe | | | | | | (MORERA <i>et al.</i> , 2012); (KIM <i>et al.</i> , 2016) |
| |  | 11 | 1 | 60 | 1 | (BRUNHOFER <i>et al.</i> , 2012); (MORERA <i>et al.</i> , 2012) |
| |  | 5 | 1* | 1 | 1* | (NIEVERGELT <i>et al.</i> , 2010) |
| |  | 5 | 1* | 1 | 1* | (NIEVERGELT <i>et al.</i> , 2010) |
| TOTAL | 399 | 47 | 436 | 7 | | |

*Mesmo artigo

Para os metabólitos bisaboleno, tetraidrocurcumina, Turmerona da cúrcuma; soyasaponina I da soja e apigetrin da camomila, em ambos servidores utilizados nesta pesquisa, não foi possível encontrar nenhum artigo que trazia no título algo relacionado ao sistema neuronal, porém haviam outros tipos de estudos nas mais diversas áreas como: oncologia, nutrição, parasitologia, entre outras.

Na **Tabela 2** também é possível observar que o metabólito curcumina, da cúrcuma, é o que mais reuniu resultados com a pesquisa, tanto em números totais de artigos; 266 no ChEMBL e 60 no ChemSpider; como em artigos selecionados no critério de inclusão, 31 e 4 para o ChEMBL e ChemSpider, respectivamente. Um desses estudos demonstrou que a curcumina, juntamente com a rivastigmina (medicamento utilizado para o tratamento da DA) desempenham papéis importantes na atividade inibitória da agregação da placa β -Amiloide (LI *et al.*, 2014) portanto sendo um promissor alvo para aprimoramento na terapia na DA.

Outro estudo revelou que o uso de um composto contendo curcumina tem função neuroprotetora, através do aumento de glutathione intracelular, eliminação de espécies reativas de oxigênio e melhor biodisponibilidade, servindo como estratégia para tratamento da doença de Parkinson (HARISH *et al.*, 2010). Deste modo, nota-se que a curcumina é um metabólito amplamente estudado para o desenvolvimento de terapias de doenças neuronais.

Para os metabólitos 8-gingerol e 10-gingerol do gengibre, em ambos servidores obteve-se um único artigo, idêntico, após a aplicação dos critérios de inclusão. Nele, o autor identifica agonistas parciais do receptor de serotonina 5-HT_{1A} e mostra como resultado que os metabólitos em questão ativam o receptor com afinidade de ligação significativa e ainda reduzem a ansiedade em estudos com modelos animais (NIEVERGELT *et al.*, 2010).

O servidor ChemSpider forneceu o maior número de artigos para o metabólito alicina, do alho, sendo um total de 104, mas em contrapartida nenhum destes atendeu aos critérios de inclusão. Já o servidor ChEMBL forneceu 12 artigos para o mesmo metabólito e apenas um deles foi selecionado neste trabalho. O artigo selecionado aborda o canal TRPA1 (Receptor Potencial Transiente Ankiryn 1) e apresenta estudos relacionados a antagonistas deste canal e sua capacidade de reduzir não apenas processos

inflamatórios, mas também dor neuropática (BARALDI *et al.*, 2010). Podemos notar que, mesmo a base de dados com maior oferta de artigos na busca pelo metabólito, não é necessariamente onde encontra-se o maior número de resultados após a aplicação dos critérios.

Para os metabólitos *S*-alilcisteína, do alho, e desmetoxicurcumina, da cúrcuma, o padrão de resultados foi semelhante nas buscas nos servidores. No ChEMBL, para o primeiro metabólito, obteve-se 4 artigos de interesse em um total de 54 artigos e para o segundo metabólito obteve-se 3 artigos de interesse em um total de 26 artigos. Em contrapartida, no ChemSpider, para ambos metabólitos obteve-se 1 artigo na busca pelo metabólito e nenhum artigo de interesse, de acordo com os critérios de seleção.

Para o metabólito do gengibre, 6-shogaol, obteve-se 24 artigos totais, sendo 5 de interesse no servidor ChEMBL e 33 artigos totais porém nenhum de interesse no ChemSpider. Desta forma podemos dizer que o ChEMBL foi mais assertivo na busca com os critérios estabelecidos, mesmo tendo menos artigos no total, comparado com o ChemSpider. Um desses 5 artigos mostrou a eficácia da proteção celular que o metabólito, 6-shogaol possui contra o acúmulo de placa β -amilóide, indicando ser potencialmente um agente terapêutico natural valioso para o tratamento de pacientes com DA (KIM; KIM, 2004).

Finalmente, para o metabólito 6-gingerol, do gengibre, obteve-se para cada servidor pesquisado apenas 1 artigo que atendia aos critérios de inclusão, porém o ChEMBL forneceu um total de 11 artigos e o ChemSpider forneceu 60 artigos. Deste modo, o ChEMBL foi mais sucinto pois teve menos material de maneira geral, já o ChemSpider mostrou abranger um número maior, ou seja, possui mais informações de maneira geral.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos tiveram relação entre si, pois tratavam em sua maioria de neuropatias. As palavras-chave utilizadas, ou seja, os nomes dos metabólitos das plantas, foram relevantes nas buscas para a captura de material, demonstrando ser uma forma eficiente de obter resultados abrangentes. Porém para obtenção de resultados mais

específicos em determinada área de estudo, vale o aprimoramento das buscas afim de diminuir resultados de material fora do tema de interesse.

A busca por moléculas com atividade neuroprotetora contribui nos avanços das pesquisas de novos candidatos a fármacos para as doenças neurodegenerativas. Desta forma, colabora para minimizar os impactos socioeconômicos na saúde pública ocasionados por essas doenças. Além disso estudos nessa área auxiliam para que a população idosa acometida tenha melhor qualidade de vida. Como esperado, o presente estudo demonstrou que existem muitos dados científicos que atribuem a atividade neuroprotetora às plantas medicinais, revelando ser um alvo de importante investigação.

Podemos concluir que os resultados obtidos com esta pesquisa foram o esperado, visto que as bases de dados consultadas possuem um repertório bastante amplo de estudos na área de busca por atividade farmacológica de moléculas. Além disso, a pergunta científica foi atendida, uma vez que foram encontrados um total de 57 estudos com os metabólitos das plantas medicinais do RENISUS com possível ação neuronal nas plataformas pesquisadas ChEMBL e ChemSpider. A leitura do material encontrado neste trabalho fornece subsídio para pesquisas futuras na área, auxiliando no desenvolvimento de pesquisas científicas.

7. REFERÊNCIAS

ABIFINA, disponível em <www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=786>, acessado em 21/03/2020.

ADI/BUPA, Demência nas Américas: Custo atual e futuro e prevalência da doença de Alzheimer e outras demências', outubro de 2013, disponível em: alz.co.uk/research/world-report, acessado em 08/08/2021.

ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a graves. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 2, p. 148-153, 2006.

ARRUDA, J. T. *et al.* Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, p. 66–71, 2013.

BARALDI, P. G. *et al.* Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) Channel as Emerging Target for Novel Analgesics and Anti-Inflammatory Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 14, p. 5085–5107, 22 jul. 2010.

BOLOGNESI, M. L. *et al.* Multitargeted drugs discovery: Balancing anti-amyloid and anticholinesterase capacity in a single chemical entity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 9, p. 2655–2658, maio 2011.

BOSCH-MORELL, F.; VILLAGRASA, V.; ORTEGA, T.; ACERO, N.; MUÑOZ-MINGARRO, D.; GONZÁLEZ-ROSENDE, M. E., CASTILLO, E.; SANAHUJA, M. A.; SORIANO, P.; MARTÍNEZ-SOLÍS, I. Medicinal plants and natural products as neuroprotective agents in age-related macular degeneration. **Neural regeneration research**. v. 15, n. 12, p. 2207-2216, jun 2020.

BOTTINO, C. M. C. *et al.* Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de alzheimer. Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. **Arquivos da Neuropsiquiatria**; v. 60, n. 1, p. 70-79, mar. 2002.

BRUNHOFER, G. *et al.* Exploration of natural compounds as sources of new bifunctional scaffolds targeting cholinesterases and beta amyloid aggregation: The case of chelerythrine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 22, p. 6669–6679, nov. 2012.

BURLA, C; CAMARANO, A, A; KANSO, S; FERNANDES, D; NUNES, R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, abr. 2013

CARVALHO, Lilianny Mara Silva. Medicamentos neuropsiquiátricos: estudo do abastecimento em Minas Gerais entre 2010 e 2017. Orientação: Luz, Tatiana Chama Borges. Belo Horizonte: s.n., 2020. 117 p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva. Concentração: Políticas Públicas, Programas e Serviços de Saúde)-Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto René Rachou. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva., out. 2020.

CHEMBL, disponível em <<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db>>, acessado em 16/03/2020.

CHEMSPIDER, disponível em <<http://www.chemspider.com/>>, acessado em 05/02/2020.

CHEN, S.-Y. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of curcumin analogues as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 18, p. 5596–5604, set. 2011.

CHOJNACKI, J. E. *et al.* Bivalent ligands incorporating curcumin and diosgenin as multifunctional compounds against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 22, p. 7324–7331, nov. 2015.

CREMONINI, A. L.; CAFFA, I.; CEA, M.; NENCIONI, A.; ODETTI, P.; MONACELLI, F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 9874159, p. 20, set. 2019.

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. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3827-3838, ago. 2015

DA SILVA GONÇALVES FERNANDES, J.; SIQUEIRA DE ANDRADE, M. REVIEW ON ALZHEIMER'S DISEASE: DIAGNOSIS, EVOLUTION AND CARES. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 18, n. 1, p. 131–140, 14 mar. 2017.

DRESCH, A.; LACERDA, D. P.; JÚNIOR, J. A. V. A. Design Science Research: método de pesquisa para avanço da ciência e tecnologia. Porto Alegre: Bookman, 2015.

DI MARTINO, R. M. C. *et al.* Versatility of the Curcumin Scaffold: Discovery of Potent and Balanced Dual BACE-1 and GSK-3 β Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 2, p. 531–544, 28 jan. 2016.

DO AMARAL, A. T.; ANDRADE, C. H.; KÜMMERLEC, A. E.; GUIDO, R. V. C.; A evolução da Química Medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira; **Química Nova**, Vol. 40, No. 6, 694-700, 2017

ENDO, H. *et al.* Structure activity relationship study of curcumin analogues toward the amyloid-beta aggregation inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 24, p. 5621–5626, dez. 2014.

ESPARGARÓ, A. *et al.* Combined in Vitro Cell-Based/in Silico Screening of Naturally Occurring Flavonoids and Phenolic Compounds as Potential Anti-Alzheimer Drugs. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 2, p. 278–289, 24 fev. 2017.

FANG, L. *et al.* Design, synthesis and anti-Alzheimer properties of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 1, p. 40–43, jan. 2014.

FAROOQUI, A. A. Beneficial Effects of Garlic Components on Neurological Disorders. In: FAROOQUI, A. A. (Ed.). . **Phytochemicals, Signal Transduction, and Neurological Disorders**. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 271–300.

FERRETTI, C. *et al.* An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. **PLOS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193209, 1 mar. 2018.

FIOCRUZ, disponível em <https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/medicamentos_da_biodiversidade.html>, acessado em 19/01/2021.

FUMAGALI, E. *et al.* Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 627–641, dez. 2008.

GENG, J. *et al.* Alzheimer's disease amyloid beta converting left-handed Z-DNA back to right-handed B-form. **Chemical Communications**, v. 46, n. 38, p. 7187, 2010.

GIRALDI, M.; HANAZAKI, N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no Sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 2, p. 395–406, jun. 2010.

GOUGH, D.; OLIVER, S.; THOMAS, J. (EDS.). **An introduction to systematic reviews**. London ; Thousand Oaks, Calif: SAGE, 2012.

GOVERNO DO BRASIL, disponível em <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/02/alzheimer-acomete-11-5-da-populacao-idosa-do-pais>>, acessado em 09/08/2021.

GREGORY, J.; VENGALASETTI, Y. V.; BREDESEN, D. E.; RAO, R. V. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. **Biomolecules Journal**, v. 11, n. 543, abr 2021.

GUTIERREZ, B. A. O. *et al.* Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 11, p. 4479–4486, nov. 2014.

HARISH, G. *et al.* Bioconjugates of curcumin display improved protection against glutathione depletion mediated oxidative stress in a dopaminergic neuronal cell line: Implications for Parkinson's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 7, p. 2631–2638, abr. 2010.

HE, Y. *et al.* Synthesis and evaluation of 7,8-dehydrorutaecarpine derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 299–312, maio 2013.

IBGE, disponível em <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/d4581e6bc87ad8768073f974c0a1102b.pdf>, acessado em 13/09/2020.

IRNIDAYANTI, Y. *et al.* Potential neuroprotective of trans-resveratrol a promising agent tempeh and soybean seed coats-derived against beta-amyloid neurotoxicity on primary culture of nerve cells induced by 2-methoxyethanol. **Brazilian Journal of Biology**, v. 82, p. e235781, 2022.

JIANG, T. *et al.* Influence of curcumin on the Al(iii)-induced conformation transition of silk fibroin and resulting potential therapy for neurodegenerative diseases. **RSC Advances**, v. 2, n. 24, p. 9106, 2012.

KHAZDAIR, M. R.; KIANMEHR, M; ANAEIGOUDARI, A. Effects of Medicinal Plants and Flavonoids on Parkinson's Disease: A Review on Basic and Clinical Evidences. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 11, n. 2, p. 224-232, fev. 2021.

KIM, C. S. *et al.* Diterpenes from the Trunk of *Abies holophylla* and Their Potential Neuroprotective and Anti-inflammatory Activities. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 2, p. 387–394, 26 fev. 2016.

KIM, C. S. *et al.* Anti-Neurodegenerative Biflavonoid Glycosides from *Impatiens balsamina*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 2, p. 471–478, 24 fev. 2017.

KIM, D. S. H. L.; KIM, J. Y. Side-chain length is important for shogaols in protecting neuronal cells from β -amyloid insult. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 5, p. 1287–1289, mar. 2004.

KONNO, H. *et al.* Synthesis and evaluation of curcumin derivatives toward an inhibitor of beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 2, p. 685–690, jan. 2014.

KUMAR, A.; DOGRA, S.; PRAKASH, A. Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 205, n. 2, p. 384–390, 28 dez. 2009.

LAPIDUS, L. J. Understanding protein aggregation from the view of monomer dynamics. **Mol. BioSyst.**, v. 9, n. 1, p. 29–35, 2013.

LEE, I. *et al.* Synthesis and evaluation of 1-(4-[¹⁸F]fluoroethyl)-7-(4'-methyl)curcumin with improved brain permeability for β -amyloid plaque imaging. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 19, p. 5765–5769, out. 2011.

LI, Y. *et al.* Design, synthesis and evaluation of rivastigmine and curcumin hybrids as site-activated multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease therapy. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 17, p. 4717–4725, set. 2014.

LIMA, L. M; **Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira;** Quimica Nova, Vol. 30, No. 6, 1456-1468, 2007.

LIU, G. *et al.* Kinetic Profile of Amyloid Formation in the Presence of an Aromatic Inhibitor by Nuclear Magnetic Resonance. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 10, p. 856–859, 11 out. 2012a.

LIU, K. *et al.* Bivalent Ligands Targeting Multiple Pathological Factors Involved in Alzheimer's Disease. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 11, p. 942–946, 8 nov. 2012b.

LIU, Z. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of multifunctional tacrine-curcumin hybrids as new cholinesterase inhibitors with metal ions-chelating and neuroprotective property. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 8, p. 2387–2398, abr. 2017.

LUO, W. *et al.* Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-multialkoxybenzene hybrids as dual inhibitors for cholinesterases and amyloid beta aggregation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 763–770, jan. 2011a.

LUO, W. *et al.* Synthesis and evaluation of heterobivalent tacrine derivatives as potential multi-functional anti-Alzheimer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2609–2616, jun. 2011b.

MACHADO, G.; FURINI PUTON, B.; DALLAZEM BERTOL, C. NUTRACÊUTICOS: ASPECTOS LEGAIS E CIENTÍFICOS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 16, 18 mar. 2019.

MARCHI, K. C. *et al.*, Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado, **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 3 p. 855-862, 2013

MARCHI, J. P. *et al.* CURCUMA LONGA L., O AÇAFRÃO DA TERRA, E SEUS BENEFÍCIOS MEDICINAIS. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, 30 mar. 2016.

MARMITT, D. J. *et al.* Plantas Medicinais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas. **Revista Fitos**, v. 9, n. 2, 2015.

MARMITT, D. J. *et al.* Medicinal plants used in Brazil Public Health System with neuroprotective potential – A systematic review. p. 21, [s.d.], 2018.

MASUDA, Y. *et al.* Solid-state NMR analysis of interaction sites of curcumin and 42-residue amyloid β -protein fibrils. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 20, p. 5967–5974, out. 2011.

MAYADEVI, M. *et al.* Curcumin is an inhibitor of calcium/calmodulin dependent protein kinase II. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 20, p. 6040–6047, out. 2012.

MINISTERIO DA SAÚDE, disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDTDoen%C3%A7a_de_Alzheimer_267_17_final_SEC1207.pdf>, acessado em 09/08/2021a.

MINISTERIO DA SAÚDE, disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Parkinson_Final_291_2017.pdf>, acessado em 10/08/2021b.

MISHRA, C. B. *et al.* Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel donepezil derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 125, p. 736–750, jan. 2017.

MOHAMED, T. *et al.* Structure–Activity Relationship Studies of Isomeric 2,4-Diaminoquinazolines on β -Amyloid Aggregation Kinetics. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 7, n. 5, p. 502–507, 12 maio 2016.

MOHAMED, T.; RAO, P. P. N. 2,4-Disubstituted quinazolines as amyloid- β aggregation inhibitors with dual cholinesterase inhibition and antioxidant properties: Development and structure-activity relationship (SAR) studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 823–843, jan. 2017.

MOLZ, S.; LUDKA, F. K. Erva-mate e neuroproteção: inovação e desenvolvimento territorial no Planalto Norte Catarinense com base em estudos pré-clínicos. **DRd - Desenvolvimento Regional em debate**, v. 6, n. 2, p. 189–206, 22 jul. 2016.

MORERA, E. *et al.* Synthesis and biological evaluation of [6]-gingerol analogues as transient receptor potential channel TRPV1 and TRPA1 modulators. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 4, p. 1674–1677, fev. 2012.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, p.770–803, 2020

NIEVERGELT, A. *et al.* Identification of serotonin 5-HT_{1A} receptor partial agonists in ginger. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 9, p. 3345–3351, maio 2010.

OKUDA, M. *et al.* Design and synthesis of curcumin derivatives as tau and amyloid β dual aggregation inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 20, p. 5024–5028, out. 2016.

ORTECA, G. *et al.* Curcumin derivatives and A β -fibrillar aggregates: An interactions' study for diagnostic/therapeutic purposes in neurodegenerative diseases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 14, p. 4288–4300, ago. 2018.

PARK, S.-Y.; KIM, D. S. H. L. Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 9, p. 1227–1231, set. 2002.

PÉREZ-AREALES, F. J. *et al.* Shogaol–huprine hybrids: Dual antioxidant and anticholinesterase agents with β -amyloid and tau anti-aggregating properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 19, p. 5298–5307, out. 2014.

RABIEE, A. *et al.* How curcumin affords effective protection against amyloid fibrillation in insulin. **Food & Function**, v. 4, n. 10, p. 1474, 2013.

RAHMAN, K. Garlic and aging: new insights into an old remedy. **Ageing Research Reviews**, v. 2, n. 1, p. 39–56, jan. 2003.

REMPEL, C. *et al.* Efeito antimicrobiano de plantas medicinais: uma revisão de estudos científicos. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 10, n. 4, p. 57–82, 4 set. 2019.

RENISUS, disponível em <
https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf>, acessado em 16/05/2019.

RIZZO, S. *et al.* 2-Arylbzofuran-based molecules as multipotent Alzheimer's disease modifying agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 519–532, dez. 2012.

RUI, M. *et al.* Identification of dual Sigma1 receptor modulators/acetylcholinesterase inhibitors with antioxidant and neurotrophic properties, as neuroprotective agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 158, p. 353–370, out. 2018.

RYU, E. K. *et al.* Curcumin and Dehydrozingerone Derivatives: Synthesis, Radiolabeling, and Evaluation for β -Amyloid Plaque Imaging [†]. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 20, p. 6111–6119, out. 2006.

SAMPAIO, R.; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, fev. 2007.

SCIÚ, *et al.*; Computer-aided molecular design of pyrazolotriazines targeting glycogen synthase kinase 3; **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**; v. 34, n. 1, p. 87–96, 2019.

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

SIMONI, E. *et al.* Polyamine Conjugation of Curcumin Analogues toward the Discovery of Mitochondria-Directed Neuroprotective Agents [†]. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 19, p. 7264–7268, 14 out. 2010.

UNASUS, disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/dia-de-conscientizacao-do-alzheimer-alerta-para-o-diagnostico-precoce>, acessado em 28/07/2021.

VALENÇA, T. D. C. *et al.* IMPACTOS DA DOENÇA DE PARKINSON NA VIDA DOS IDOSOS. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 6, n. 4, p. 12–22, 4 dez. 2019.

WANG, Y.-X. *et al.* Flavonoids and their derivatives with β -amyloid aggregation inhibitory activity from the leaves and twigs of *Pithecellobium clypearia* Benth. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 21, p. 4823–4827, nov. 2017.

YAN, J. *et al.* Design, synthesis, and evaluation of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and curcumin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 2946–2955, jun. 2017.

YAN, J.-W. *et al.* Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives as dual inhibitors for acetylcholinesterase and amyloid beta aggregation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 8, p. 2527–2534, abr. 2012.