

**POTENCIAL USO DE ESPÉCIES MEDICINAIS E SEUS DERIVADOS NO  
TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER**

**POTENTIAL USE OF MEDICINAL SPECIES AND THEIR DERIVATIVES IN THE  
TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE**

Lucas Natan da Silva Conceição<sup>1</sup>  
Jordane Alves da Silva Santos<sup>2</sup>  
Isabella Mary Alves Reis Reis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Discente do Curso Bacharelado em Farmácia.  
Email: [lnatan36@gmail.com](mailto:lnatan36@gmail.com)

<sup>2</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia.  
E-mail: [isabella.alvesreis@gmail.com](mailto:isabella.alvesreis@gmail.com)

<sup>2</sup> Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia.  
E-mail: [sajordane94@gmail.com](mailto:sajordane94@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é considerada um dos maiores desafios médicos do século, uma vez que ainda não existe nenhum tratamento desenvolvido que possa reverter os processos patológicos provocados. Como medida contra estes desafios, os metabólitos secundários têm apresentado resultados promissores em ensaios *in vivo* e *in vitro* para tratamento ou prevenção da doença, com menores reações adversas associadas. Essas substâncias são utilizadas para fins farmacológicos com funções antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora. **Objetivo:** O presente estudo consiste numa revisão sistemática e objetiva para evidenciar substâncias naturais ativas que possuem eficácia na prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer. **Metodologia:** Utilizou-se a metodologia de revisão narrativa com busca dos artigos publicados, entre os anos de 2017 até dezembro de 2022, através das bases de dados: SCIENCE DIRECT e PUBMED. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram na escolha de 11 artigos para a realização do presente trabalho. **Resultados e discussão:** Os 11 trabalhos utilizados apresentaram dados relevantes para o tratamento da doença. Os autores estudaram substâncias naturais que buscam diminuir a formação das placas  $\beta$ -amiloides ou nos processos anti-inflamatórios e antioxidativos. Estes estudos têm obtido informações bastante animadoras e contribuindo para a consolidação das fundamentações teóricas. **Conclusão:** Podemos pontuar neste trabalho alguns metabólitos que já são estudados e que apresentam efeitos benéficos frente a DA. Ações antioxidantes, anti-inflamatória, proteção a formação de placa A $\beta$ , inibição de enzimas e ação neuroprotetora foram algumas das informações obtidas.

**Palavras-chave:** Antioxidantes, Anti-Inflamatórios e Peptídeos beta-Amiloides

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease is considered one of the greatest medical challenges of the century, since there is still no treatment developed that can reverse the pathological processes caused. As a measure against these challenges, secondary metabolites have shown promising results in in vivo and in vitro assays for treatment or prevention of disease, with fewer associated adverse reactions. These substances are used for pharmacological purposes with antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective functions. **Objective:** The present study consists of a systematic and objective review to highlight active natural substances that are effective in the prevention or treatment of Alzheimer's disease. **Methodology:** The narrative review methodology was used to search for published articles between the years 2017 and 2022, through the databases: SCIENCE DIRECT and PUBMED. After applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected for the present work. **Results and discussion:** The 11 works used presented relevant data for the treatment of the disease. The authors studied natural substances that seek to reduce the formation of  $\beta$ -amyloid plaques or in anti-inflammatory and antioxidative processes. These studies have obtained very encouraging information and contributed to the consolidation of theoretical foundations. **Conclusion:** We can point out in this work some metabolites that have already been studied and that have beneficial effects against AD. Antioxidant, anti-inflammatory actions, protection against the formation of  $A\beta$  plaque, enzyme inhibition and neuroprotective action were some of the information obtained.

**Keywords:** Antioxidants, Anti-Inflammatory Agents e Amyloid beta-Peptides

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa com maior ocorrência em indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo causadora de demência (DING *et al.*, 2022). O acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides em meio extracelular, os emaranhados neurofibrilares da proteína Tau em meio intracelular e a atrofia do hipocampo são características fisiopatológicas da DA (LI *et al.*, 2022). Tratando-se de uma doença poligênica e de alta complexidade, e por não possuir mecanismos de desenvolvimento inteiramente elucidados, representa um dos maiores desafios médicos. Diante das questões que envolvem a origem e a progressão da DA, prevenções e tratamentos são pesquisados e estudados para auxiliar na compreensão.

A inibição da enzima acetilcolinesterase é um mecanismo validado para tratamento da DA, contudo grandes efeitos adversos causados por medicamentos sintéticos disponíveis tem feito com que haja uma busca por novas moléculas (KHARE *et al.*, 2020). Desta forma, os produtos naturais tem apresentado bons resultados em ensaios laboratoriais, através da utilização dos metabólitos secundários para tratamento ou prevenção de doenças, com menores reações adversas associadas. O metabolismo secundário das espécies vegetais possuem substâncias que atuam na manutenção destas no ambiente, sendo essas substâncias utilizadas para fins farmacológicos (BACKER *et al.*, 2020).

Liliopsida e Magnoliopsida, com notoriedade a segunda, são as classes taxonômicas que possuem maior quantidade de substâncias que realizam processos benéficos para o tratamento da DA. Dentro destas classes analisadas algumas famílias foram apresentadas neste trabalho, tais como: *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Convolvulaceae*, *Fabaceae*, *Lamiaceae*, *Menispermaceae*, *Polygalaceae*, *Saxifragaceae*, *Zingiberaceae*. Como exemplos da classe Magnoliopsida temos a *Curcuma longa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Centella asiática* que provoca a diminuição a nível de acetilcolinesterase, a arborização em neurônios isolados do hipocampo e atividades antioxidantes, respectivamente (DOULAH *et al.*, 2020; GRAY *et al.*, 2017; AHMADI *et al.*, 2021). Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo identificar e relatar as atividades benéficas dos derivados vegetais contra a doença de Alzheimer.

## **METODOLOGIA**

### **CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO**

A pesquisa realizada foi baseada em uma revisão narrativa de literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório. Para a realização da revisão, a pesquisa bibliográfica partiu da pergunta problema: “Quais os efeitos benéficos dos derivados vegetais possuem ação preventiva ou terapêutica contra a doença de Alzheimer?”.

Para a abordagem científica do tema, foi realizado um levantamento nas bases de dados eletrônicas de domínio da National Library of Medicine (Pubmed) e ScienceDirect. Para identificar os delineamentos dos estudos em uma primeira etapa, foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Alzheimer's disease”, “medicinal plant”, “phytotherapics”. Em um segundo momento, na estratégia de busca foi utilizado combinações dos DeCS de forma detalhada, todas associadas pelo operador booleano “and”, de forma individualizada em cada um dos bancos de dados bibliográficos citados. A tabela 1 mostra como foi realizado a combinação de descritores em cada banco de dados.

**Tabela 1.** Aplicação dos descritores nos bancos de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
<b>PUBMED</b>	Alzheimer's disease and medicinal plant	1
	Alzheimer's disease and phytotherapics	1
<b>SCIENCE DIRECT</b>	Alzheimer's disease and medicinal plant	9,887
	Alzheimer's disease and phytotherapics	412
<b>TOTAL</b>		10.301

**Fonte:** Autoria própria (2023)

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos publicados entre os anos 2017 e 2022 nos idiomas português e inglês; artigos originais, pesquisa com ensaios pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* dentro do tema proposto.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão aplicados foram: serem artigos de revisão bibliográfica, monografias, dissertações, teses, livros e capítulos de livro; não

estarem relacionados ao tema ou objetivos do trabalho; não estejam disponíveis para leitura; estejam fora do corte cronológico utilizado.

## ANÁLISE DE DADOS

Os artigos foram selecionados pelo pesquisador conforme os critérios estabelecidos. Os artigos foram incluídos por título e resumo, analisando quais apresentaram informações que corroboram com os objetivos do presente trabalho. Nesta fase, foram excluídos os artigos que não preencheram os critérios de inclusão. Na fase seguinte, os artigos selecionados foram lidos integralmente. A análise de resultados foi feita por tabulação de dados utilizando o programa Excel® onde foi realizada a extração dos dados dos artigos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos descritores nas bases de dados foram encontrados 10.301 artigos; após analisar os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para a leitura do título 40 artigos; após leitura de resumo restaram 37 artigos; considerando os objetivos do trabalho foram descartados 26 artigos e então foram selecionados 11 artigos para compor a revisão narrativa.

Os artigos utilizados nesse estudo foram publicados entre os anos de 2017 a 2022, totalizando 11 artigos. O quadro 1 possui informações sobre quais são os objetivos, os tipos de metodologia utilizadas e as conclusões dos trabalhos.

**Quadro 1** – Análise da conclusão dos trabalhos através dos objetivos e as metodologias empregadas

Citação	Objetivos	Metodologia	Conclusão
---------	-----------	-------------	-----------

GRAY <i>et al.</i> , 2017	Explorar os fundamentos fisiológicos dos efeitos examinando como o extrato da planta em água, bem como os compostos químicos encontrados no extrato, modulam saúde sináptica em neurônios expostos	<i>In vivo</i>	Aumento da sinaptogênese e a arborização em neurônios isolados do hipocampo
KIZHAKKE <i>et al.</i> , 2017	Efeitos neuroprotetores do extrato de <i>Convolvulus pluricaulis</i> (aquoso) contra a neurotoxicidade induzida pela proteína humana associada a microtúbulos (hMAP $\tau$ ) no modelo de <i>Drosophila</i> da doença de Alzheimer	<i>In vivo</i>	<i>C. pluricaulis</i> atua como um ativador endógeno das defesas antioxidantes celulares, melhora o estresse oxidativo induzido e restaura o esgotamento da atividade de AChE no modelo de mosca.
BARAI <i>et al.</i> , 2018	Rastrear os efeitos benéficos da bergenina contra a DA.	<i>In vivo</i>	Tratamento profilático ou terapêutico o uso de bergenina como adjuvante pode ser mais explorado para prevenção e profilaxia da DA e distúrbios neurodegenerativos associados
BAE <i>et al.</i> , 2019	Investigar os efeitos de melhoria do Danshensu na escopolamina e deficiências cognitivas induzidas pela proteína amilóide- $\beta$ (A $\beta$ ) em camundongos.	<i>In vivo</i>	Melhoraria no comprometimento cognitivo através da inibição da MAO-A e Ativação PKA-CREB

WANG <i>et al.</i> , 2019	Investigar o efeito do tenuiflina na autofagia	<i>In vitro</i>	Foi possível compreender o papel neuroprotetor da tenuiflina em um modelo de célula DA induzida por A $\beta$ .
FEREIDOONI <i>et al.</i> , 2020	Efeitos do ginseng no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer em um modelo de rato	<i>In vivo</i>	Existe melhora do aprendizado e a perda de memória em ratos com doença de Alzheimer.
ZHANG <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os efeitos de aprimoramento cognitivo e os mecanismos moleculares subjacentes da fibraureta compatibilizada com ginsenosídeos na doença de Alzheimer (DA) induzida em camundongos com proteína $\beta$ -amilóide	<i>In vivo</i>	O Aprendizado espacial e as habilidades de memória de camundongos com DA foram significativamente aprimorados após combinação tratamento com fibraureta e ginsenosídeos
RAJENDRAN <i>et al.</i> , 2020	Provar que além do antagonista NMDA, a memantina tem um papel ativando a sinalização colinérgica	<i>In vivo</i>	A formulação na concentração máxima estudada exibiu melhora na memória de trabalho dos animais doentes.
DOULAH <i>et al.</i> , 2020	Investigar o efeito do extrato de folha de <i>Centella asiática</i> em modelos de ratos de DA	<i>In vivo</i>	Restauração da disfunção colinérgica diminuindo a nível de acetilcolinesterase

AHMADI <i>et al.</i> , 2021	Avaliar os anômeros do glicosídeo $\alpha$ e $\beta$ da curcumina (CGs) para o tratamento de Alzheimer	<i>In vivo</i>	Compostos da curcumina mostrou atividades antioxidantes e observou-se que os compostos contendo ambos os anômeros $\alpha$ e $\beta$ aumentou o nível de glutatona e acetilcolina e diminuiu a peroxidação lipídica.
CHEN <i>et al.</i> , 2021	Investigar os efeitos de oxisoforidina na ativação induzida por A $\beta$ de células microgliais BV-2	<i>In vitro</i>	Primeiras evidências de que a oxisoforidina tem um efeito neuroprotetor nas células BV-2 induzidas por A $\beta$ por meio de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes

Fonte: Autoria própria (2023).

A neuropatologia é definida pela acumulação extracelular do peptídeo amilóide em placas amiloides (A $\beta$ ), emaranhados neurofibrilares intraneuronais consistindo na hiperfosforilação anormal da proteína tau (Gaugler *et al.*, 2018). Desta forma, alguns estudos visam identificar metabólitos que possam atenuar ou reverter esses processos neuropatológicos. Bae e colaboradores (2019), trazem em seu estudo que o uso do Danshensu, produto natural obtida da *Salvia miltiorrhiza*, auxilia a escopolamina na melhora das deficiências cognitivas induzidas por A $\beta$ , assim como Gray e colaboradores (2017) verificaram que o extrato em água de *Centella asiática* é um neuroprotetor contra os efeitos que causam deficiência cognitiva resultantes da exposição a A $\beta$ .

Wang e colaboradores (2019), ao investigar os efeitos da tenuiflina, composto bioativo extraído da *Polygala tenuifolia*, verificaram que havia diminuição significativa da secreção de A $\beta$  e em resposta a esta diminuição houve alívio nas respostas inflamatórias celulares. Em concordância a esta resposta, Rajendran e colaboradores (2020) apresentaram que as propriedades neuroregenerativas, resgatou neurônios de danos inflamatórios e reduz depósitos de placas. Contudo, foi utilizado com objeto de pesquisa uma formulação de poli-ervas, com características antioxidante e anti-inflamatórias. No entanto, Wang e colaboradores (2019)

realizaram em modelo *in vitro* de células com DA induzida por A $\beta$  e Rajendran e colaboradores (2020) propuseram ensaios *in vivo* com modelo de roedores com danos no cérebro induzido por agentes externos.

Barai e colaboradores (2018), proporcionaram um estudo que visualiza uma possível via de prevenção da DA. Esta futura solução surgiu após estudar o papel da bergenina, uma isocumarina cristalina incolor obtida principalmente de espécies de *Bergenia*, nas vias de sinalização para ação, onde desencadeou uma atividade inibitória da enzima  $\beta$ -secretase. Esta enzima é responsável pela formação da A $\beta$  através da clivagem errônea da proteína precursora amilóide.

Alguns pesquisadores concluíram, através de seus ensaios, que por meio da redução de oxidação e os processos anti-inflamatório pode-se chegar ao tratamento da DA. Ahmadi e colaboradores (2021), identificaram dois anômeros da curcumina ( $\alpha$  e  $\beta$ ), em especial  $\beta$ , que possuem atividades antioxidantes por meio do aumento do nível de glutathiona e acetilcolina e diminuição da peroxidação lipídica. Chen e colaboradores (2021), por sua vez, demonstraram as primeiras evidências de que a oxisoforidina tem um efeito neuroprotetor por meio de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem estar associadas com inibição da via TLR4/NF- $\kappa$ B.

A DA causa no indivíduo uma atrofia na região do hipocampo e o declínio cognitivo (Lardenoije *et al.*, 2019). Partindo desta fundamentação, Fereidooni e colaboradores (2020), obtiveram resultados que indicaram prevenção de dano oxidativo hipocampal e o tratamento do mesmo com ginseng, melhorando o aprendizado e a perda de memória em modelo *in vivo*. Kizhakke e colaboradores (2017) e Zhang e colaboradores (2020), desenvolveram pesquisas com modelo *in vivo* que chegaram ao mesmo resultados, porém com substâncias diferentes. Kizhakke e colaboradores (2017), utilizaram compostos isolados de *Convolvulus pluricaulis* que aumenta as atividades das enzimas antioxidantes e melhorou o estresse oxidativo que foi induzido e Zhang e colaboradores (2020) se propuseram a compreender os efeitos anti-oxidante da fibraureina, principal ingrediente ativo nas hastes de vime da *Fibraurea recisa Pierre*. Contudo, ambas pesquisas precisam de

estudos mais profundos que busquem confirmar a eficácia terapêutica e a toxicidade.

No quadro 2 é possível obter informações sobre os bioativos que foram utilizados para os estudos, quais atividades farmacêutica foram investigadas e com as dosagens determinadas para obter os resultados pretendidos.

**Quadro 2** – Análise das atividades testadas dos bioativos com relação a sua dosagem

Citação	Derivado vegetal	Atividade testada	Dosagem
GRAY <i>et al.</i> , 2017	<i>Centella asiatica</i>	Melhora na memória e a função cognitiva	50 g/mL por 7 dias
KIZHAKKE <i>et al.</i> , 2017	<i>Convolvulus pluricaulis</i>	Efeitos neuroprotetores contra a neurotoxicidade induzida pela proteína tau	5mL/ração
BARAI <i>et al.</i> , 2018	Bergenina	Inibição da colinesterase pela bergenina devido a seu efeito antioxidante, atividade anti-inflamatória	20, 40 e 80 mg/kg
BAE <i>et al.</i> , 2019	Danshensu	Melhorar as deficiências cognitivas induzidas por A $\beta$ em um modelo animal de DA	3 e 10 mg/kg
WANG <i>et al.</i> , 2019	Tenuifolina	Diminuição da secreção de A $\beta$ e alivia as respostas inflamatórias celulares	Controle 20 $\mu$ M A $\beta$ 25–35; 25 $\mu$ M TEM + 20 $\mu$ M A $\beta$ 25–35 e 50 $\mu$ M TEM + 20 $\mu$ M A $\beta$ 25–35
FEREIDOONI <i>et al.</i> , 2020	Ginseng	Efeitos protetores contra o Alzheimer	200 mg/kg/dia
ZHANG <i>et al.</i> , 2020	Fibrauretina	Efeitos de aprimoramento cognitivo	0,2 g/kg/d

RAJENDRAN <i>et al.</i> , 2020	Brahmi Nei	Propriedades neuroregenerativas, resgata neurônios de danos inflamatórios, reduz depósitos de placas	3 doses diferentes (422 mg/kg, 844mg/kg e 1688mg/kg)
DOULAH <i>et al.</i> , 2020	Extrato de <i>Centella asiatica</i>	Papel protetor para os neurônios	100 mg/kg
AHMADI <i>et al.</i> , 2021	Glicosídeo de Cúrcuma $\alpha$ e $\beta$	Diminuição nos níveis de peroxidação dos lipídios	Escopolamina (1 mg/kg) e 12.5 e 25 mg/kg de $\alpha$ e $\beta$ glicosídeos, respectivamente, por 10 dias
CHEN <i>et al.</i> , 2021	Oxysophoridine	Atividades antiinflamatória e antioxidante	Diferentes concentrações (0, 2.5, 5, 10, 20, and 40 $\mu$ M)

Fonte: Autoria própria (2023).

Dentre as pesquisas realizadas, apenas Rajendran e colaboradores (2020) e Doulah e colaboradores (2020) utilizaram extratos que possuem mais de um bioativo para realizar os ensaios. No entanto, somente Rajendran e colaboradores (2020) proporcionaram um estudo com três concentrações diferentes de Brahmi Nei (extrato), tendo a maior propriedade neuroregenerativa a de maior concentração. Doulah e colaboradores (2020) analisou apenas uma concentração de extrato de *Centella asiática* que demonstrou papel protetor para os neurônios.

Ahmadi e colaboradores (2021), desenvolveram uma pesquisa com glicosídeo de cúrcuma ( $\alpha$  e  $\beta$ ), montando o grupo controle e mais dois grupos de teste. Os dois grupos de teste apresentaram atividades antioxidantes contra DA, contudo a cúrcuma  $\beta$  apresentou uma eficácia maior nas atividades antioxidantes. Outra pesquisa que apresenta dados com concentrações distintas é o Chen e colaboradores (2021), por se tratar de um ensaio com resultados novos, o autor

realizou 6 concentrações distintas (controle mais cinco concentrações de Oxisoforidina) e os resultados mostram propriedades neuroregenerativas.

As pesquisas, em geral, apresentaram resultados positivos quanto ao uso de derivados vegetais para a prevenção e tratamento da DA. Contudo, o trabalho de maior relevância devido a seus resultados encontrados foi o de Barai e colaboradores (2018) pois demonstrou inibição da colinesterase através do uso da bergenina que causa efeito antioxidante e atividade anti-inflamatória. Este poderia ser uma alternativa para o tratamento da doença pois os medicamentos sintéticos causam grandes efeitos adversos nos indivíduos que são acometidos pela doença de Alzheimer.

A regressão ou a prevenção da formação das placas amiloides foi a atividade mais testada pelos trabalhos estudados e posterior a este, as ações anti-inflamatórias e antioxidantes dos bioativos. Em suma, as informações obtidas e analisadas são otimistas e com grande margem para desenvolvimento, mas alguns trabalhos ainda necessitam de mais riqueza de detalhes quanto ao mecanismo de ação ou aprofundamento na busca de mais contribuições dos bioativos contra a DA.

## **CONCLUSÃO**

Neste trabalho podemos analisar os efeitos benéficos de derivados vegetais frente contra a DA. Desta forma, os derivados vegetais apresentam-se como alternativa que possui a capacidade de ser utilizados para o tratamento profilático ou terapêutico da doença através de sua ação antioxidante, ação anti-inflamatória, proteção a formação de placa A $\beta$ , inibição da enzima colinesterase e ação neuroprotetora foram algumas das informações encontradas. Com intuito de buscar moléculas naturais para trazer menos efeitos adversos ao paciente, a bergenina apresentou-se, através de suas respostas ao processo terapêutico, como substância de relevância. Pois seu mecanismo de ação é semelhante ao tratamento atual da doença, que é realizado com moléculas sintéticas, e esta mudança traria ao indivíduo acometido da doença uma qualidade de vida.

Este artigo, também, deixa claro que se faz imprescindível a busca por mais estudos sobre o tema, uma vez que, os resultados se mostra ser promissor para o tratamento da doença de Alzheimer e os dados são insuficientes para realizar qualquer tipo de alteração nas formas de tratamento da DA.

## REFERENCIAS

AHMADI, N.; HOSSEINI M.; ROSTAMIZADEH K.; ANOUSH M. Investigation of therapeutic effect of curcumin  $\alpha$  and  $\beta$  glucoside anomers against Alzheimer's disease by the nose to brain drug delivery. **Brain Research**, v.1766, n. 147517, 2021.

BACKER, D. H. A; IBRAHIM B. M. M.; HASSAN N. S.; YOUSUF A. F.; GENGAHIA S. E. Exploiting Citrus aurantium seeds and their secondary metabolites in the management of Alzheimer disease. **Toxicology Reports**, v. 7, p 723-729, 2020.

BAE, H.; SOWNDHARARAJAN K.; PARK H.; KIM S.; KIM S.; KIM D. H.; CHOI J. W.; JANG D. S.; RYU J. H.; PARK S. J.; Danshensu attenuates scopolamine and amyloid- $\beta$ -induced cognitive impairments through the activation of PKA-CREB signaling in mice. **Neurochemistry International**, v. 131, n. 104537, 2019.

BARAI, P.; RAVAL N.; ACHARYA S.; BORISA A.; BHATT H.; ACHARYA N. Neuroprotective effects of bergenin in Alzheimer's disease: Investigation through molecular docking, in vitro and in vivo studies. **Behavioural Brain Research**, v.356, p. 18-40, 2018.

CHEN, R.; WANG Z.; ZHI Z.; TIAN J.; ZHAO Y.; SUN J. Targeting the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in  $\beta$ -amyloid-stimulated microglial cells: A possible mechanism that oxysophoridine exerts anti-oxidative and anti-inflammatory effects in an in vitro model of Alzheimer's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 175, p. 150-157, 2021.

DING, M; QU Y.; HU B.; AN H.. Signal pathways in the treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 152, n. 113208, 2022.

DOULAH, A.; MAHMOODIB G.; BORUJENI M. P. Evaluation of the pre-treatment effect of Centella asiatica medicinal plants on long-term potentiation (LTP) in rat model of Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 729, n. 135026, 2020.

FEREIDOONI, F.; KOMEILI G.; FANAEI H.; SAFARI T.; KHORRAMI S.; FEIZABAD A. K. Protective effects of ginseng on memory and learning and prevention of hippocampal oxidative damage in streptozotocin-induced Alzheimer's in a rat model. Neurology, **Psychiatry and Brain Research**. v. 37, p. 116-122, 2020.

GRAY, N.; ZWEIG J. A.; MURCHISON C.; CARUSO M.; MATTHEWS D.G.; KAWAMOTO C.; HARRIS C. J.; QUINNA J. F.; SOUMYANATHA A. Centella asiatica attenuates A-induced neurodegenerative spine loss and dendritic simplification. **Neuroscience Letters**, v. 646, p. 24-29, 2017.

KHARE, N. MAHESHWARI S. K.; JHA A. K. Screening and identification of secondary metabolites in the bark of Bauhinia variegata to treat Alzheimer's disease by using molecular docking and molecular dynamics simulations. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, v. 39, p. 5988-5998, 2020.

KIZHAKKE, P.; SHILPA O.; ANTONY A.; SIDDANNA T. K.; GURUSHANKARA H. P. Convolvulus pluricaulis (Shankhapushpi) Ameliorates Human Microtubule-Associated Protein Tau (hMAP) induced Neurotoxicity in Alzheimer's disease Drosophila model. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 95, p. 115-122, 2017

LARDENOIJE, R.; ROUBROEKS J. A. Y.; PISHVA E.; MARKUS LEBER M.; WAGNER H.; IATROU A.; SMITH A. R.; REBECCA G. SMITH R. G.; EIJSSEN L. M. T.; KLEINEIDAM L.; KAWALIA A.; PER HOFFMANN P.; LUCK T.; RIEDEL-HELLER S.; JESSEN F.; MAIER W.; WAGNER M.; HURLEMANN R.; KENIS G.; ALI1 M.; SO A. D.; MASTROENI D.; DELVAUX E.; COLEMAN P. D.; JONATHAN MILL J.; BART P. F. RUTTEN B. P. F.; LUNNON K.; RAMIREZ A.; HOVEL D. L. A. D. Alzheimer's disease-associated (hydroxy)methylomic changes in the brain and blood. **Clinical Epigenetics**, v. 11, n. 164, 2019.

LI, Q.; RUBIN L.; SILVA M.; LI S.; YANG C.; LAZAROVICI P.; ZHENG W. Current Progress on Neuroprotection Induced by Artemisia, Ginseng, Astragalus, and Ginkgo Traditional Chinese Medicines for the Therapy of Alzheimer's Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, n. 3777021, 2022

RAJENDRAN, K.; CHELLAPPAN D. R.; SANKARANARAYANAN S.; RAMAKRISHNAN V.; KRISHNAN U. M. Investigations on a Polyherbal Formulation for Treatment of Cognitive Impairment in a Cholinergic Dysfunctional Rodent Model. **Neurochemistry International**, v. 141, n. 104890, 2020.

WANG, L.; JIN G.; YU H.; LI Q.; YANG H. Protective effect of Tenuifolin against Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 705, p. 195-201, 2019.

ZHANG, M.; CHENA W.; ZONGA Y.; SHIA K.; LIA J.; ZENGA F.; HEA Z.; DUA R. Cognitive-enhancing effects of fibrauretinone on A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease by compatibilization with ginsenosides. **Neuropeptides**, v. 82, n. 102020, 2020.