



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

DÉBORA DE OLIVEIRA GASPARINO

**ETNOFARMACOLOGIA DE PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS COMO
TERAPIA COMPLEMENTAR DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Assis-SP

2017

ETNOFARMACOLOGIA DE PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS COMO TERAPIA COMPLEMENTAR DA DOENÇA DE ALZHEIMER

ETNOFARMACOLOGY OF MEDICINAL PLANTS USED AS COMPLEMENTARY THERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE

Débora de Oliveira GASPARINO¹ Luciana Pereira SILVA²; Regildo Márcio Gonçalves da
SILVA³;

sraregildo@yahoo.com.br; gasparino_debora@yahoo.com; regildo@assis.unesp.br

Bolsista CNPq, Graduanda do curso de Enfermagem FEMA¹ Bióloga, Doutora em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Professora Titular do Curso de Enfermagem da Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), Assis, SP². Biólogo, Professor, Doutor, Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Assis, SP, Brasil³.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, progressiva, que afeta principalmente a população idosa, responsável por 50-60% dos casos de demência em pessoas com mais de 65 anos de idade. Os principais sintomas associados a DA envolvem deficiências orgânicas cognitivas, principalmente perda de memória. Outras características associadas com os estágios avançados de DA incluem déficits na linguagem, depressão, problemas de comportamento, inclusive agitação, alterações de humor e psicose. Um dos mais promissores caminhos para tratar esta doença é aumentar o nível de acetilcolina no cérebro usando inibidores da acetilcolinesterase (AChE). O objetivo desse estudo foi realizar o levantamento por revisão de bibliografia sobre etnofarmacologia de plantas medicinais utilizadas como terapia complementar da doença de Alzheimer. O instrumento de pesquisa é qualitativo com busca em bancos de dados de lilacs birem e scielo sobre a temática abordada.

Palavra chave: Doença de Alzheimer; Etnofarmacologia; plantas medicinais; terapia complementar

ABSTRACT:

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, neurodegenerative pathology that primarily affects the elderly population, and is estimated to account for 50-60% of dementia cases in persons over 65 years of age. The main symptoms associated with AD involve cognitive dysfunction, primarily memory loss. Other features associated with the later stages of AD include language deficits, depression, behavioural problems including agitation, mood disturbances and psychosis. One of the most promising approaches for treating this disease is to enhance the acetylcholine level in the brain using acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. The objective of this study was to carry out the literature review on ethnopharmacology of medicinal plants used as complementary therapy for Alzheimer's disease. The research instrument is qualitative with search of databases of lilacs birem and scielo on the subject matter.

Keywords: Alzheimer's disease; Ethnopharmacology, medicinal plants, complementary therapy

1. INTRODUÇÃO

A etnofarmacologia é o estudo dos preparados tradicionais utilizados em sistemas de saúde e doença que incluem plantas, animais, fungos ou minerais resgatados das técnicas "tradicionais" sobre a utilização de plantas por culturas distintas para fins terapêuticos (ALBUQUERQUE, HANAZAKI, et al., 2006).

A abordagem etnofarmacológica incide em combinar informações apanhadas junto a usuários da flora medicinal (comunidades e especialistas tradicionais), com estudos químicos e farmacológicos. O método etnofarmacológico admite a formulação de hipóteses quanto à(s) atividade(s) farmacológica(s) e à(s) substância(s) ativa(s) responsáveis pelas obras terapêuticas relatadas (ELISABETSKY, SETZER, et.al., 1986; NUNES, et al., 1996).

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência ao redor de 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor de 30 anos, mostra recorrência familiar. A DA de acometimento tardio e a DA de acometimento precoce são uma mesma e indistinguível unidade clínica e nosológica (HARMAN, et al., 1996).

Existem quatro medicamentos para o tratamento de DA com mecanismo de ação antiacetilcolinesterase licenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e comercializados no Brasil: Tacrina, Rivastigmina, Donepezil e Galantamina. A Tacrina foi o primeiro aprovado e apesar de sua eficácia muitos pacientes não toleraram os seus efeitos hepatotóxicos (BRUFANI, et al., 1997). Os de segunda geração: Rivastigmina, Donepezil e Galantamina são mais utilizados e tem seus efeitos adversos mais toleráveis (MICHAELIS, et al., 2003). Os efeitos adversos, junto aos altos custos da medicação, são importantes fatores que fazem com que o paciente não dê continuidade ao tratamento, o que torna importante a busca de novas alternativas terapêuticas.

Infelizmente, as medicações são paliativas e não mudam o curso da doença em longo prazo. Diante disso, a etnofarmacologia de plantas medicinais utilizadas como terapia complementar da doença de Alzheimer é um caminho para novas terapias para prevenir ou impedir a estados críticos da neurodegeneração.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo de abordagem qualitativa pela realização de um levantamento bibliográfico relacionado ao tema “etnofarmacologia de plantas medicinais no uso como terapia complementar no tratamento de pacientes com Alzheimer”. Assim, a revisão bibliográfica foi desenvolvida e fundamentada a partir da análise de artigos científicos, obtidos nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados durante a pesquisa foram etnofarmacologia, fitoterapia, plantas medicinais versus doença de Alzheimer. Artigos originais e revisões bibliográficas, publicados entre 2002 e 2017, foram incluídos na revisão e seus dados discutidos.

3. Revisão literária

Os fármacos inibidores das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) são as principais drogas aprovadas para o tratamento específico da DA na busca de evitar a demência (MORENO, 2005). Portanto, uma diversidade estrutural dos AChE são explorados na etnofarmacologia tendo o estudo fitoquímico de várias espécies vegetais que possam fornecer novos modelos de substâncias anticolinesterásicas (BIERER, et al., 1995).

Diante desse contexto, *Ginkgo biloba* foi o produto fitoterápico mais empregado no tratamento etnofarmacológico de pacientes com DA na medicina tradicional chinesa para melhoria do estado de alerta e da cognição. Seus efeitos protetores estão relacionados à presença de constituintes terpênicos e flavonóides com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Seus princípios ativos promovem aumento da irrigação cerebral e redução dos radicais livres, prevenindo a neurotoxicidade da proteína β -amilóide além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos contra lesão oxidativa. O extrato de *Ginkgo biloba*, EGb761, contém glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenoides, cuja ação combinada promove o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos (MORENO et al., 2005; ALEXANDRE et al., 2008).

Alguns estudos utilizando pacientes tratados com o extrato padronizado de *Ginkgo biloba* e com placebo revelaram que os efeitos foram comparáveis aos obtidos com o donepezil, que é um dos fármacos de escolha para o tratamento da DA. Estas substâncias podem atuar de diferentes formas, contribuindo para a integridade do tecido neuronal: inibindo a atividade das enzimas superóxido-dismutase e monoamina-oxidase, que contribuem para a geração de radicais livres no cérebro e no corpo; seqüestrando radicais livres que poderiam causar dano aos neurônios e, conseqüentemente, retardar as mudanças associadas à idade no cérebro e c) reduzindo a liberação de ácido araquidônico, um co-produto tóxico do metabolismo lipídico, que aparece no cérebro logo após o episódio isquêmico (GOLD, et al., 2002).

Um estudo com plantas brasileiras identificou extratos que poderiam conter substâncias inibidoras da AChE. *Paullinia cupana* (guaraná), *Amburana cearensis* (cumaru) e *Lippia sidoides* (Alecrim-pimenta) foram as espécies que demonstraram os melhores resultados, inibindo de 65-100% da atividade enzimática (ALEXANDRE, et al., 2008).

Outra pesquisa realizada com espécies vegetais da medicina popular chinesa e do Oriente Médio levou ao isolamento de vários alcaloides ativos, dentre estes a huperzina A, isolada da espécie *Huperzia serrata*. Seu efeito revelou reduzir a morte neuronal causada por altas concentrações de glutamato. Trata-se, portanto, de um IChE seletivo, potente, e o uso sistêmico aumenta a liberação de ACh, dopamina e norepinefrina, sem ação sobre a butirilcolinesterase plasmática. Foi também isolada a a-onocerina, que mostrou ser equipotente ao donepezil; é considerado um inibidor de colinesterase

reversível ou não competitiva, e, portanto, não será tão tóxico como os inibidores reversíveis competitivos ou não competitivos da colinesterase (INOUE, OLIVEIRA, et al., 2004).

O alcaloide isolado de *Eucharis grandiflora* (Amaryllidaceae), sanguinina (9-O-desmetilgalantamina), mostrou-se 10 vezes mais ativo que a própria galantamina em ensaios in vitro (VIEGAS JÚNIOR et al., 2004).

Alguns alcaloides triterpênicos foram isolados de *Buxus hyrcana*, como a homomoenjodaramina e a moenjodaramina, os quais se mostraram promissores inibidores de AChE (UR-RAHMAN, CHOUDHARY, et al., 1999). Desta mesma família, *Buxus papillosa* forneceu outros três alcaloides esteroidais inibidores seletivos de AChE: cicloprotobuxina, ciclovirobuxina e ciclomicofilina (UR-RAHMAN, et al., 2001). Um estudo com extratos de diferentes plantas brasileiras apresentou excelentes resultados para as espécies *Amburana cearensis*, *Lippia sidoides*, *Paullinia cupana*, *Plathymiscium floribundum* e *Solanum asperum* (TREVISAN, MACEDO, et al., 2003).

O estudo etnofarmacológico de plantas medicinais com efeitos nos distúrbios cognitivos, incluindo anti-colinesterase, atividades antiinflamatórias e antioxidantes são potencialmente de interesse para uso clínico na DA (TREVISAN, MACEDO, et al., 2003; BARBOSA FILHO, et al., 2006; FEITOSA et al., 2011; QUEIROZ et al., 2011; MORAIS et al., 2013).

4. Considerações finais

A doença de Alzheimer precisa de uma atenção especial das equipes multidisciplinares pois a expectativa de vida das pessoas vem aumentando com o decorrer dos anos, isso faz com que aumente o número de pessoas com essa patologia necessitando do aumento de pesquisas a serem realizadas para o tratamento complementares novos.

Através desta pesquisa, foi possível evidenciar que terapias fitoterápicas, como o Ginkgo biloba e outros extratos vegetais, podem ser utilizados no tratamento conjunto da doença Alzheimer, promovendo um aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos.

Recomenda-se, também de maneira eficaz, o uso de inibidores de colinesterases. Estas drogas estão associadas a melhorias nos aspectos cognitivos e funcionais; seus efeitos incluem também benefícios comportamentais.

5. Apoio financeiro

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Brasil.

6. Referências Bibliográficas

ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novas drogas de interesse médico e farmacêutico: Fragilidade e perspectivas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v. 16, pp. 678-689. 2006.

ALEXANDRE FR, BAGATINI F, SIMÕES CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(1):117-26.

BARBOSA FILHO, José M., M, Karina C. Paula, Diniz, Margareth de Fátima F.M., Batista, Leonia M., Athayde-Filho, Petronio F., Silva, Marcelo S., Cunha, Emidio V.L. Da, Almeida, Jackson R.G. Silva, & Quintas-Júnior, Lucindo J.. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16(2), 258-285, 2006.. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2006000200021>

BARBOSA MAM, BALIEIRO MMFG, PETTENGILL MAM. Cuidado centrado na família no contexto da criança com deficiência e sua família: uma análise reflexiva. **Texto Contexto Enferm**, 21(1): p.194-9, 2012.

BERLIN, B. On the making of a comparative ethnobiology. *In: Ethnobiological Classification: principles of categorization of plants and animals in traditional societies*, Princeton, Princeton University 1992.

BIERER, L. M.; HAROUTUNIAN, V.; Gabriel, S.; Knott, P. J.; Carlin, L. S.; Purohit, D. P.; Perl, D. P.; Philipkananof, J. S.; Davis, K. L.; *J. Neurochem*. 1995, 64, 749.

BRUFANI, M.; Filocamo, L.; Lappa, S.; Maggi, A. (1997). New acetylcholinesterase inhibitors. *Drugs of the Future*, 22: 397.

BRUHN, J. G. e Holmstedt, B. "Ethnopharmacology, objectives, principles and perspectives". *In: Natural products as medicinal agents*. Stuttgart: Hippokrates, 1982.

CARSWELL, W.A. Estudo da assistência de enfermagem a crianças que apresentam síndrome de down. **Rev. Latino-am. Enfermagem**. v. 1, n. 2, p.113-128, 1993.

DEZORZI LW, CROSSETTI MGO. A espiritualidade no cuidado de si para profissionais de enfermagem em terapia intensiva. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.**, 16(2):212-7, 2008;

ELISABETSKY, E.; SETZER, R. "Caboclo concepts of disease, diagnosis and therapy: implications for Ethnopharmacology and health systems in Amazonia". *In: The amazon caboclo: historical and contemporary perspectives*. WILLIAM SBURGH: *Studies On Third World Societies* Publication Series, 32, 243, 1985.

FEITOSA, CM., FREITAS, RM., LUZ, NNN., BEZERRA, MZB., & TREVISAN, MTS. Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants. *Brazilian Journal of Biology*, 71(3), 783-789, 2011.. <https://dx.doi.org/10.1590/S1519-69842011000400025>

GOLD, P. E.; CAHILL, L.; WENK, G.L.; Psych. Sci. Publ. Int. 2002, 3, 2.

HATTORI H, Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:431-7.

INOUE K, OLIVEIRA GH. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma*. 2004;15(11-12).

KACHATURIAN ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-105.

KLUG, WILLIAM S.; CUMMINGS, MICHAEL R.; SPENCER, CHARLOTTE A.;

MICHAELIS, M.L. (2003). Drugs Targeting Alzheimer's Disease: Some Things Old and Some Things New. *J Pharm Exper Ther.*, 304: 897-904.

MORAIS, S.M, LIMA, K.S.B., SIQUEIRA, S.M.C., CAVALCANTI, E.S.B., SOUZA, M.S.T., MENEZES, J.E.S.A., & TREVISAN, M.T.S. Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de farmácias vivas. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 15(4), 575-582, 2013. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722013000400014>

MORENO SRF, et al. Bioavailability of the sodium pertechnetate and morphometry of organs isolated from rats: study of possible pharmacokinetic interactions of a Ginkgo biloba extract. *Braz. arch. biol. technol*. 2005;48:73-8.

NUNES, D.S. Chemical approaches to the study of Ethnomedicinal. *In: Medicinal resources of the tropical forest: biodiversity and its importance to human health*. New York: Columbia Univ.Press, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Traduzido por Gontijo S. Brasília: OPAS; 2005.

PALLADINO, MICHAEL A. **Conceitos de genética**. Editora Artmed 9ª edição, 2010.

PERRY, E. K.; PICKERING, A. T.; Wang, W. W.; Houghton, P. J.; Perry, N. S. L.; J. Pharm. Pharmacol. 1999, 51, 527. 11. Capone, G. T.; Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews 1998, 4, 36.

PERRY, E. K.; PICKERING, A. T.; Wang, W. W.; Houghton, P. J.; Perry, N. S. L.; J. Pharm. Pharmacol. 1999, 51, 527.

QUEIROZ, F. M.NASCIMENTO, M. A.SCHWARZ, A.. Estudo preliminar in vitro da atividade antiacetilcolinesterásica de extratos etanólicos de plantas: possíveis alternativas no tratamento da doença de Alzheimer. Biofar: Revista de Biologia e Farmácia, v.6, p. 96-106, 2011

TREVISAN, M.T.S.; MACEDO, F.V.V. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. Química Nova, v.26, p.301-4, 2003.

UR-RAHMAN, A. et al. Acetyl and butyrylcholinesteraseinhibiting triterpenoid alkaloids from *Buxus papillosa*. Phytochemistry, v.58, p.963-8, 2001.

VIEGAS Jr., C. et al. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. Química Nova, v.27, n.4, p.655-60, 2004.