



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SUYANNE KÁSSIA SOARES PEREIRA

**Atividades farmacológicas de um composto isolado de *Jatropha mutabilis*  
(Pohl) Baill na terapia da doença de Alzheimer**

TERESINA-PI  
2018

SUYANNE KÁSSIA SOARES PEREIRA

**Atividades farmacológicas de um composto isolado de *Jatropha mutabilis*  
(Pohl) Baill na terapia da doença de Alzheimer**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Chistiane Mendes Feitosa

TERESINA-PI  
2018

SUYANNE KÁSSIA SOARES PEREIRA

**Atividades farmacológicas de um composto isolado de *Jatropha mutabilis*  
(Pohl) Baill na terapia da doença de Alzheimer**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa – (Orientadora)  
Departamento de Química – UFPI

---

Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes – (Examinador Interno)  
Departamento de Biofísica e Fisiologia – UFPI

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Antonia Amanda Cardoso de Almeida – (Examinadora Externa)  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**

**REITOR**

Prof. Dr. José de Arimatéia Dantas Lopes

**VICE-REITOR(a)**

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

**PRÓ-REITOR(a) DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO**

Profa. Dra. Regina Lúcia Ferreira Gomes

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dr. Viriato Campelo

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**

**FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**

**FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. André Luis Menezes Carvalho

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho á Deus e aos meus pais, Francisca Dalva e José Jurandí, por todo amor, pela educação, por serem os meus maiores incentivadores e me apoiarem durante toda essa trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, por ter me permitido chegasse até aqui, cumprindo todos os meus objetivos, que felizmente foram alcançados.

Aos meus pais, Francisca Dalva e José Jurandí (Dedé), por me apoiarem em todas as minhas decisões, pelo amor incondicional e pela minha educação e formação, pois nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. Amo vocês!

Á minha irmã Sabrina Kelly, por sempre está ao meu lado, pelo amor, por aguentar minhas chatices e pelo companheirismo durante essa minha caminhada. Eu te amo minha irmã!

Á minha orientadora Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa, pela confiança para a realização desse trabalho, pela amizade e disponibilidade para me orientar durante esses 2 anos.

Á Profa. Dra. Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo, por me disponibilizar a substância para a realização deste trabalho.

Á Profa. Dra. Antonia Amanda Cardoso de Almeida e o Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes, por gentilmente se disponibilizarem a participar da banca de defesa deste trabalho, obrigado por toda as considerações.

Á todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus amigos da turma de 2016 do PPGCF, obrigada pela amizade e principalmente ao Leonardo Guedes, meu best que irei levar para vida inteira.

Aos meus amigos do Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental - LPPNEX, Layana, Felipe, Antonio, Ronaldo, Juliana, Espedito, Alyandra e Ana Paula obrigada pela ajuda durante os meus testes no laboratório, momentos de descontração (boas risadas) e pela amizade de todos vocês.

Aos meus amigos da graduação Química-ZeroOito, Cintia, Amanda, Mariane, Rusbene, Wiury Marcos, Raquel, Armenio e Fabrício obrigada pelo carinho e a amizade de 10 anos.

Aos meus amigos da minha terra querida São Félix do Piauí principalmente: Edeilde, Géssica, Noemia, Jairo, Fayna, Karla, Thiago, Neto, obrigada pela amizade de vocês e por todo carinho.

Á todos os meus amigos e funcionários do NTF-PPGCF: Kátia, Keylla, a Sália minha companheira de trabalho durante os anos que tive o prazer de trabalhar no PPGCF, Jeferson, Sr. Ary, Dona Ivelta e Sr. Francisco, obrigada pela amizade.

Aos Laboratórios da UFPI, Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental – LAPNEX e Laboratório de Cancerologia Experimental – LABCANCER, pela realização dos experimentos.

Á Universidade Federal do Piauí, minha segunda casa, pela oportunidade de crescimento pessoal, intelectual e profissional, almejado durante esses anos.

E por fim, eu agradeço imensamente ao Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (*in memoriam*), que infelizmente não deu tempo ele ter acompanhado minha trajetória durante o mestrado, mas me incentivou muito para que eu pudesse fazê-lo, sua sabedoria e seu dom de ensinar jamais esquecerei. Não existem palavras que expressem a minha gratidão e agradecimentos durante os anos que trabalhei com ele no PPGCF-UFPI.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>ALE</b>	Atividade locomotora espontânea
<b>βA</b>	Beta-amiloide
<b>ABTS</b>	2,2-azinobis-(3-etil-benzotiazolin-6-ácido sulfônico)
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AChE</b>	Acetilcolinesterase
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>ATCI</b>	Iodeto de acetiltiocolina
<b>BSA</b>	Albumina de Soro Bovino
<b>CAT</b>	Colina acetiltransferase
<b>ChAT</b>	Colina-O-Acetil-Transferase
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentração inibitória em cinquenta por cento
<b>D.P</b>	Desvio padrão
<b>DPPH</b>	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
<b>DTNB</b>	Ácido 5,5"-ditiobis-2-nitrobenzoico
<b>I.V</b>	Infravermelho
<b>RIV</b>	Rivastigmina
<b>NRO</b>	Novo reconhecimento de objeto
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>VIX</b>	Vitexina



## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DE LITERATURA

<b>FIGURA 1-</b>	A planta <i>Jatropha mutabilis</i> (Pohl) Bail .....	20
<b>FIGURA 1-</b>	Estrutura química de 8-C- $\beta$ -D-glicosilapigenina (Vitexina).....	22
<b>FIGURA 3-</b>	Fármacos atualmente disponíveis comercialmente para Doença de Alzheimer.....	26
<b>FIGURA 4-</b>	Esquema da reação para formação e degradação neurotransmissor acetilcolina .....	28
<b>CAPÍTULO I</b>		
<b>FIGURA 1-</b>	Estrutura química de 8-C- $\beta$ -D-glicosilapigenina (Vitexina).....	43
<b>FIGURA 2-</b>	Placa de inibição qualitativa da vitexina frente a AChE.....	45
<b>FIGURA 3-</b>	Formação do ânion amarelo do 5-tio-2-nitrobenzoato.....	46
<b>FIGURA 4-</b>	Porcentagem de inibição da enzima nas 5 concentrações testadas.....	47
<b>CAPÍTULO II</b>		
<b>FIGURA 1-</b>	Aparato utilizado para o teste do campo aberto.....	58
<b>FIGURA 2-</b>	Teste de reconhecimento com objetos iguais.....	58
<b>FIGURA 3-</b>	Teste de reconhecimento com objetos diferentes.....	59
<b>FIGURA 4-</b>	Caixa esquiva passiva.....	60
<b>FIGURA 5-</b>	Efeitos da vitexina em camundongos <i>Swiss</i> no teste de novo reconhecimento de objeto: campo aberto.....	63
<b>FIGURA 6-</b>	Efeitos da vitexina em camundongos <i>Swiss</i> no teste de novo reconhecimento de objeto.....	65
<b>FIGURA 7-</b>	Efeitos da vitexina no teste esquiva passiva.....	68
<b>FIGURA 8-</b>	Inibição da enzima acetilcolinesterase no córtex frontal e hipocampo.....	70



**Atividades farmacológicas de um composto isolado de *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill na terapia da doença de Alzheimer.** Orientadora: Chistiane Mendes Feitosa. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde, UFPI, 2018.

## RESUMO

O composto 8-C- $\beta$ -D-glicosilapigenina denominada vitexina é um flavonoide que foi isolado das folhas da espécie *Jatropha mutabilis* (Pohl) Bail, conhecida popularmente como “pinhão de seda”, encontrada particularmente na região da caatinga brasileira. Inibidores da AChE tem sido bastante estudado na terapêutica da Doença de Alzheimer (DA), visto que esta enzima é responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses nervosas. O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade inibitória da vitexina frente à enzima AChE e avaliar seu efeito sobre a memória dos camundongos *Swiss*, através de protocolos de avaliação da memória e cognição. Os camundongos foram tratados por via oral durante quatro dias, com solução salina, rivastigmina 2,0 mg/kg e a vitexina 1,0, 10 e 30 mg/kg, para a realização dos testes novo reconhecimento de objeto (NRO) e esquiva passiva. A Vix apresentou  $CI_{50} = 88,38 \mu\text{g/mL}$  para inibição da AChE *in vitro*. No teste NRO a vitexina na dose 30 mg/kg apresentou resultado estatisticamente significativo em relação a rivastigmina. No teste esquiva passiva promoveu a retenção da memória de curto e longo prazo nas doses de 10 e 30 mg/kg, sendo capaz de inibir a ação da enzima acetilcolinesterase no córtex frontal e hipocampo. A vitexina foi efetiva em melhorar a memória e a cognição nos parâmetros avaliados comparada a rivastigmina. Portanto, os resultados obtidos com a vitexina foram promissores na continuação de novos estudos focados na terapia da DA.

**Palavras-chave:** Acetilcolinesterase; Memória; Vitexina.

**Pharmacological activities of a natural product isolated from *Jatropha mutabilis* (Pohl) Bail in the therapy of Alzheimer's disease.** Advisor: Chistiane Mendes Feitosa. Master's Dissertation. Post-graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center for Health Sciences. UFPI, 2018.

### **ABSTRAT**

The compound 8-C- $\beta$ -D-glycosylapigenin is a flavonoid that has been prominent in the leaves of the species *Jatropha mutabilis* (Pohl) Bail, popularly known as "silk pinion", particularly in the Brazilian caatinga region. Inhibitors of AChE have been extensively studied in Alzheimer's disease (AD) therapy, since this enzyme is responsible for the hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine in the nerve synapses. The aim of the present study was to evaluate the memory of the Swiss adolescence through the analysis of the memory and memory of the Swiss through their databases of evaluation and cognition. Mice were treated orally for 4 days with saline, rivastigmine 2.0 mg / kg and vitexin 1.0, 10 and 30 mg / kg for the new object test (NOR) and passive avoidance. One Vix had IC 50 = 88.38  $\mu$ g / mL for inhibition of AChE in vitro. In the NRO test a dose of 30 mg / kg showed a statistically significant result in relation to rivastigmine. In the passive avoidance test, short and long term memory retention was performed at doses of 10 and 30 mg / kg, and the action of the enzyme acetylcholinesterase was inhibited in the frontal cortex and hippocampus. Vitexin was effective in improving memory and cognition in the parameters evaluated compared to rivastigmine. Therefore, the results of its results were promising in the continuation of new studies focused on AD therapy.

**Keywords:** Acetylcholinesterase; Memory; Vitexin.

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Geral	18
2.2 Específicos	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Família Euphorbiceae	19
3.2 A espécie <i>Jatropha mutabilis</i> (Pohl) Baill	19
3.3 Flavonoides do gênero jatropha	20
3.4 Vitexina composto isolado da <i>Jatropha mutabilis</i> (Pohl) Baill	21
3.5 Atividade antioxidante da vitexina	22
3.6 A Doença de Alzheimer	23
3.7 O estresse oxidativo e a Doença de Alzheimer	24
3.8 O tratamento da Doença de Alzheimer	26
REFERÊNCIAS	29
<b>CAPÍTULO I: Análise da atividade anticolinesterásica in vitro da vitexina, flavonoide isolado das folhas <i>Jatropha mutabilis</i> (Pohl) Baill</b>	39
RESUMO	40
ABSTRACT	40
1. Introdução	41
2. Materiais e Métodos	42
2.1 Material vegetal (coleta)	42
2.2 Químicos	42
2.3 Extração e isolamento do flavonoide vitexina	42

2.4 Ensaio <i>in vitro</i> da atividade AChE	43
2.4.1 Inibição qualitativa da AChE	43
2.4.2 Inibição quantitativa da AChE	44
2.5 Análises estatísticas	45
3. Resultados e Discussão	45
3.1 Inibição da enzima AChE	45
4. Conclusões	48
REFERÊNCIAS	49
<b>CAPÍTULO II: Avaliação dos efeitos da vitexina sobre a memória dos camundongos</b>	52
RESUMO	53
ABSTRACT	53
1. Introdução	54
2. Materiais e Métodos	55
2.1 Material vegetal (coleta)	55
2.2 Químicos	55
2.3 Avaliação da toxicidade aguda	55
2.3.1 Teste <i>Artemia salina</i>	55
2.4 Animais	56
2.5 Procedimentos experimental	56
2.6 Estudos comportamentais em camundongos	57
2.6.1 Teste do novo reconhecimento de objeto	57
2.6.2 Teste esQUIVA passiva	59
2.7 Análise da atividade inibitória da AchE	60
2.8 Análises estatísticas	61

3. Resultados e Discussão_____	61
3.1 Avaliação da toxicidade da vitexina: Teste <i>Artemia salina</i> _____	61
3.2 Estudos comportamentais em camundongos_____	62
3.2.1 Teste Novo reconhecimento de objeto_____	62
3.2.2 Teste esquiva passiva_____	68
3.2.3 Análise da atividade anticolinesterásica ex vivo da vitexina_____	70
4. Conclusões_____	72
REFERÊNCIAS_____	73
APENDICE_____	79





## 1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um país de grande diversidade de espécies vegetais, com muitas plantas medicinais que são matérias-primas para a fabricação de fitoterápicos e outros medicamentos (FIGUEREDO et al., 2014). Apesar da tradição de uso e aceitação de plantas medicinais pela população brasileira, o número de produtos à base de plantas medicinais licenciado no país é pequeno quando comparado a outras nações (CARVALHO et al., 2014). Mas seu uso é comprovado por séculos pela população, não apenas a partir do início da colonização, mas antes dela, pelos habitantes nativos que tinham nas plantas medicinais o principal meio de cura de suas enfermidades (BRUNING et al., 2012).

Sendo assim, o crescente interesse de países desenvolvidos em fitoterápicos é uma conjuntura propícia para o estímulo à pesquisa de plantas medicinais, seu uso terapêutico pela comunidade e o desenvolvimento de medicamentos delas derivados. No entanto, apesar de bastante promissor, neste campo ainda ressurte se da falta de estudos farmacológicos (FEITOSA et al., 2015). Mas como todos os medicamentos, os fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia, dos riscos de seu uso, pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (OLIVEIRA; ROPKE, 2016).

Dentre as plantas utilizadas para fins medicinais, pode ser destacada, as pertencentes a família Euphorbiaceae está representada nas regiões tropicais e temperadas de todo o planeta por um total de 8.000 espécies, distribuídas em 317 gêneros, estes estão agrupados em 49 tribos e cinco subfamílias (SÁTIRO; ROQUE, 2008). Segundo Zappi e colaboradores (2015), Euphorbiaceae está entre as 10 famílias de Angiospermas mais diversas da flora brasileira, com 934 espécies reconhecidas no país. Sua distribuição é ampla, possuindo representantes em todos os diferentes tipos de vegetação do país, foi classificada como a terceira em número de espécies na Caatinga, com uma estimativa de 73 espécies (SILVA et al, 2014). Dentre os gêneros da família Euphorbiaceae, a *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill é uma espécie monóica, endêmica de Caatinga, ocorrendo desde o Piauí até a Bahia, em áreas de Caatinga hiperxerófila, sendo encontrada em terreno arenoso (GALLINDO, 1985; SANTOS et al., 2005).

A fitoquímica da família Euphorbiaceae indica a presença de compostos químicos biologicamente ativos variados, tais como flavonoides, saponinas, terpenos

(di e triterpenoides), ésteres, alcaloides, glicosídeos cianogênicos, taninos, lecitinas e glicoproteínas (TRINDADE; LAMEIRA, 2014). Os flavonoides são considerados um dos maiores grupos de metabólitos secundários das plantas, e encontrados amplamente em frutas, folhas, chás e vinhos (SILVA et al., 2015). São uma classe de compostos apresentados de forma ampla na natureza, com amplos benefícios biotivos rentáveis, incluindo antivirais/bacterianos, antiinflamatórios, cardioprotetores, antidiabéticos, anticancerígenos, antienvhecimento e a bioatividade contra a neurodegeneração atribuída aos efeitos antioxidantes, onde extratos de flavonoides de espécies da *Salvia* apresenta ação inibidora da acetilcolinesterase (AChE), sendo importante para o estudo da Doença de Alzheimer (WANG et al., 2018).

A doença de Alzheimer (DA) é o distúrbio neural mais prevalente associado à demência, que inclui cerca de 70% de todos os casos notificados por demência. A complicação mais incomodante associada à DA é incapacitação na realização de funções diárias de rotina. Além disso, o fracasso dos regimes terapêuticos atualmente existentes no tratamento da DA aponta fortemente a necessidade de desenvolvimento de nova geração de terapias para melhorar o desempenho cognitivo ou pelo menos diminuir a taxa de progressão do mesmo (BAKHTIARI et al., 2017).

A DA e outras demências afetam milhões de pessoas em todo o mundo (PRINCE et. al., 2013). De acordo com Yang e colaboradores (2017) o Relatório Mundial de Alzheimer de 2016 produzido por Doença de Alzheimer Internacional, havia globalmente em média de 47 milhões de pessoas com perda de memória a partir de 2015, e esse quadro deve avançar rapidamente aos 131,5 milhões em 2050 devido ao aumento da expectativa de vida. Os casos de demência pela DA representam até 70% (BROOKMEYER, 2011). A associação deste está interligada a importantes desafios de saúde, criando um grande gasto econômico para ambas as sociedades e prestadores de cuidados de saúde (TAKIZAWA, 2015).

O tratamento para a DA é sintomático e consiste na tentativa de restaurar a função colinérgica, uma vez que a elevação dos níveis do neurotransmissor acetilcolina tem se mostrado útil na melhora da deficiência da aprendizagem, um dos sinais da doença; por isso, substâncias inibidoras da enzima acetilcolinesterase (AChE) são amplamente usadas no tratamento dessa doença (SERENIKI et al., 2008).

O desenvolvimento de inibidores baseados no mecanismo das enzimas implicadas na DA é a opção mais útil no desenvolvimento da droga anti-DA. A este respeito, os inibidores das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) envolvidos na degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) representam os principais compostos aprovados para uso clínico no tratamento sintomático da DA (AYAZ et al., 2017). As plantas são importantes fontes de compostos naturais com propriedades antioxidantes, anticolinesterásica, e anti-inflamatória, que são importantes no tratamento da DA (FEITOSA, 2017).

Nesse contexto, em estudos preliminares foi comprovado que o flavonoide vitexina isolado das folhas da *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill (Euphorbiaceae) mostrou atividade *in vitro* frente á enzima acetilcolinesterase e apresentou um valor significativo de inibição. Diante disso, este trabalho teve como objetivos avaliar os efeitos da vitexina sobre a memória de camundongos, com ênfase na atividade anticolinesterásica.

O presente trabalho foi estruturado em capítulos sendo que o primeiro capítulo consiste de uma revisão de literatura sobre a espécie *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill (Euphorbiaceae) e a substância isolada vitexina; o segundo capítulo apresenta estudos *in vitro* para verificação das atividades anticolinesterásica do flavonoide vitexina; o terceiro capítulo mostra estudos *in vivo* para os efeitos da vitexina em teste de memória em camundongos *Swiss*.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Verificar a atividade acetilcolinesterásica da vitexina e seu efeito sobre a memória por meio de protocolos de memória e cognição em camundongos *Swiss*, visando sua aplicação na terapia da doença de Alzheimer.

### 2.2 Objetivos específicos

- Pesquisar sobre a espécie *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill e a substância isolada vitexina;
- Estabelecer o valor da quantidade mínima de vitexina capaz de inibir cinquenta por cento da atividade da enzima acetilcolinesterase (CI<sub>50</sub>);
- Analisar a toxicidade da vitexina no teste de *Artemia salina*;
- Avaliar o efeito da vitexina sobre a memória e a atividade locomotora de camundongos *Swiss*, utilizando protocolos de memória e cognição.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 A família Euphorbiaceae

As plantas têm sido usadas na medicina desde o início da civilização humana, podendo ser utilizadas na prevenção ou tratamento de doenças. (MARQUES et al., 2013). Na doença de Alzheimer as plantas são uma alternativa para busca de novos medicamentos para tratamento dessa doença, principalmente na hipótese colinérgica. Algumas espécies como *Solanum tuberosum* e *Cereus Jamacaru* (QUEIROZ; NASCIMENTO; SCHWARZ, 2011), assim como a *Moringa oleífera P. piperoides* apresentaram inibição da acetilcolinesterase (MOTA et al., 2012). Algumas ervas chinesas também podem ser fontes para novos medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer como o *Herba Epimedii*, *Coptis Chinensis* Franch, *Rhizoma Curcumae Longae*, *Chá verde*, *Ganoderma* e *Panax Ginseng*. (JIANG; GAO; TURDU, 2017).

Alguns gêneros da família das Euphorbiaceae também já foram estudadas para avaliação da atividade inibitória da acetilcolinesterase e demonstraram inibição em frações de diclometano e metanol, sugerindo assim mais estudos que possam levar a futuros medicamentos para doença de Alzheimer (SEEBALUCK-SANDORAM et al., 2017). Essa família de plantas possui alguns metabólitos secundários como os terpenos, alcaloides e flavonoides que justificam suas várias aplicações medicinais (CAMERO et al., 2017).

#### 3.2 A espécie *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill

O gênero *Jatropha* que pertence à família Euphorbiaceae, contém aproximadamente 170 espécies conhecidas, o nome de *Jatropha* é derivado da palavra grega "jatros" (médico) e "trophe" (comida), o que implica seus usos medicinais (KUMAR; SHARMA, 2008). No Brasil, as espécies de *Jatropha* mais comuns são *Jatropha gossypifolia*, *Jatropha curcas*, *Jatropha mollissima*, *Jatropha mutabilis* e *J. Ribifolia* (OLIVEIRA, 2011). São arbustos principalmente encontrados nos continentes africano e americano (NEVES et al., 2010).

Várias espécies conhecidas do gênero *Jatropha* são conhecidas pelo seu uso medicinal, como *Jatropha curcas* Linn (DADA et al., 2014), *J. neopauciflora* (Pax) (HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2016) *J. elliptica* Muell. Arg. (SANTOS et al.,

2014), *J. Gaumeri* Greenm (ALONSO-CASTRO et al., 2011), *J. glandulifera* Roxb (NAYA; PATEL (2009), *J. gossypifolia* Linn (FÉLIX-SILVA et al., 2014) *J. integerrima* Jacq (KOLAWOLE et al., 2017) *J. macranta* (PARDO, 2002), *J. multifida* Linn (RAMPADARATH et al., 2014) *J. Tanjorensis* Ellis e Saroja (ORHUE et al., 2008).

A *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill (Fig. 1) é uma espécie endêmica da Caatinga, encontradas em terrenos arenosos. Esta espécie é popularmente conhecida como "pinhão de seda" e suas folhas e flores são utilizadas na medicina tradicional para constipação e depurativo (COSTA et al, 2014). Conforme o estudo dos constituintes químicos do gênero *Jatropha* já foram isoladas diversas classes de metabólitos como: alcalóides, peptídios cíclicos, terpenos (monoterpeno, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos), flavonoides, lignanas, cumarinas, Floroglucinois, fenólicos, ácidos graxos entre outros (SABANDAR et al., 2013).



**Figura 1** – A planta *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill. Fonte: Suyanne (2017)

### 3.3 Flavonoides do gênero *Jatropha*

Os flavonóides são encontrados em inúmeras plantas, frutas e vegetais e são conhecidos como os fitoquímicos mais comuns que possuem uma gama múltipla de efeitos farmacológicos (LIU, 2014). Esses metabólitos secundários têm sido descritos como antioxidantes potentes, sequestrantes de radicais livres, quelantes metálicos (NDAY et al., 2015). Apresentam atividades anticolinesterásicas (ADEDAYO et al., 2015), antienvhecimento (LIN et al., 2015), anti-inflamatório

(AHMED et al., 2013), papéis neurotróficos (TELES et al., 2018), melhorando o aprendizado e a memória e as atividades neuroprotetoras que mantêm a função das células neurais durante o estresse oxidativo (WILLIAMS; SPENCER, 2012).

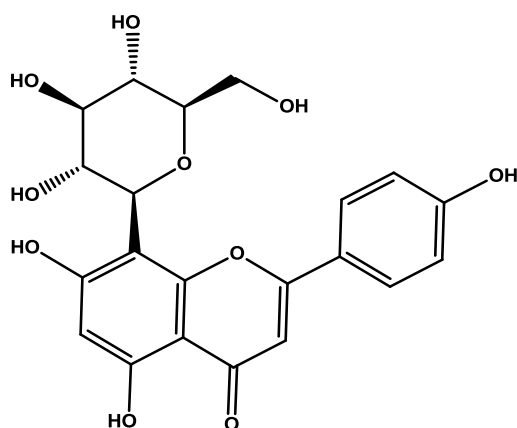
Possuem efeitos antidepressivos e antiamiloidogênicos (NABAVI et al., 2015), suprimindo a ativação da microglia e mediando processos inflamatórios no sistema nervoso central (SNC) (SPENCER et al., 2012). Essas propriedades unidas tornam os flavonoides uma alternativa terapêutica para doenças neurodegenerativas, especialmente para doença de Alzheimer (BAKHTIARI et al., 2017; LI et al., 2013).

Os flavonoides são importantes constituintes de alimentos e bebidas e têm várias atividades neurofarmacológicas (ABBASI et al., 2012). Estes são categorizados de acordo com suas estruturas moleculares em flavonóis, flavonas, flavanonas, isoflavonas, catequinas, antocianina e calconas. São capazes de modular a atividade de enzimas e afetam o comportamento de muitos sistemas celulares e exercem benefícios ao corpo (SANDHAR et al., 2011). E demonstraram efetivamente manter a função das células neurais durante o estresse oxidativo, a inflamação ou outras condições prejudiciais ao cérebro (BAKHTIARI et al., 2017).

Algumas espécies do gênero *Jatropha* possuem flavonoides como a *J. curcas* e seus compostos tomentin e nobiletin (RAVINDRANATH et al., 2004); *J. gossypifolia*, compostos isovitexina e apigenina (FÉLIX-SILVA et al., 2014; CALATAYUD, 2011); *J. unicostata*, composto luteolina (FRANKE et al., 2004) e *J. macranta*, composto catequina (BENAVIDES et al., 2006).

#### 3.4 Vitexina composto isolado da *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill

A vitexina (8-C- $\beta$ -D-glicosilapigenina), substância isolada da *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill, referido como 'Mujingsu' em chinês, é um flavonoide ativo encontrado em muitos medicamentos tradicionais chineses. É uma flavona c-glicosilada (Fig. 2), encontrada em várias plantas medicinais (HE et al., 2016), como por exemplo: a *Passiflora incarnata* (ZOCOLOTTO et al., 2011), *Mimosa pudica* Linn (ZHANG et al., 2011), *Triticum aestivum* L. (MOHEB et al., 2011), *Bambusa oldhamii* (WANG et al., 2010) e principalmente a vitexina é encontrada nas folhas da espécie *Crataegus* (EDWARDS et al., 2012). É considerada tão importante quanto outros flavonóides como quercetina, rutina, kaempferol (ASLAM., 2015).



**Figura 2** - Estrutura química de 8-C- $\beta$ -D-glicosilapigenina (Vitexina)

A vitexina apresenta importantes atividades farmacológicas á saber: antioxidante (SUN et al., 2013), neuroprotetora (ABBASI et al., 2012), antiinflamatória (ROSA et al., 2016), cardioprotetora (DONG et al., 2013), efeitos anticarcinogênicos (AN et al., 2015; YANG et al., 2012), antinociceptiva (ÖZKAY; CAN., 2013) anticonvulsiva (ABBASI et al., 2012), antidepressivas (CAN et al., 2013), efeitos antiepilépticos (ASEERVATHAM et al., 2016), propriedades ansiolíticas (VENTURINI et al., 2018) e atividades antidiabéticas (NURDIANA et al., 2018).

### 3.5 Atividade antioxidante da vitexina

Um antioxidante ou bioantioxidante pode ser caracterizado como uma substância que, presente em baixas concentrações, quando comparada com um substrato oxidável, diminui significativamente a oxidação do referido substrato (FEITOSA, 2017). Em conceitos atuais, pode ser definida como uma sustância que previne ou repara o dano oxidativo de uma determinada molécula-alvo (ORION; ESCRICHE, 2015). Nos últimos anos, os antioxidantes ganharam grande importância no tratamento ou prevenção de câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas e que está tendo grande intessere por estudos com o objetivo de investigar o potencial terapêutico de compostos antioxidantes para prevenir ou controlar o estresse oxidativo em vários tipos de doença (HEPEL; ANDREESCU, 2015; WIEGMAN et al., 2015).



Ao longo das últimas décadas, foram utilizados ensaios antioxidantes para gerar dados sobre vitexina em uma ampla gama de estudos, incluindo ensaios clínicos clássicos *in vitro*, que descrevem de forma abrangente suas propriedades antioxidantes em vários aspectos (LOPÉZ-ALARCÓN; DENICOLA, 2013).

Radicais livres e espécies reativas de oxigênio eram conhecidos por causar dano oxidativo ao corpo (VALKO et al., 2007). Antioxidantes naturais de plantas como flavonóides e polifenóis podem reduzir significativamente o dano (ROUTRAY; ORSAT, 2012). A vitexina é um composto de acoplamento de flavona aglicona com glicosídeos por Ligação C-C que são quimicamente estáveis e resistentes ao ácido normal ou hidrólise enzimática, onde os C-glucósidos de flavona são frequentemente encontrados em alimentos e produtos para saúde (BARRETA et al., 2011).

Segundo Sun e colaboradores (2013) a vitexina obteve resultados antioxidantes que mostraram atividade de eliminação do meio contra DPPH com a  $Cl_{50} = 217.9 \pm 2.7 \mu\text{g/mL}$  no entanto nenhuma atividade de eliminação contra  $ABTS^{\cdot+}$  dentro da concentração 800  $\mu\text{g/mL}$ . Em outros testes realizados por Kim e colaboradores (2005) através da vitexina isolada da planta *Acer palmatum* mostra a eliminação do meio contra DPPH com  $Cl_{50} = 84 \mu\text{g/mL}$ . E Sinjman e colaboradores (2009), obtiveram atividade de eliminação contra  $ABTS^{\cdot+}$  com a  $IC_{50} > 2131 \mu\text{M}$ , a partir da vitexina isolada da planta *Aspalathus linearis*.

### 3.6 A Doença de Alzheimer

A definição de neurodegeneração é dita como qualquer alteração física ou bioquímica que ocorre devido ao desgastamento gradual dos neurônios, gerando um comprometimento das funções como amnésia, sintomas comportamentais anormais e incoordenação muscular. A neurodegeneração é o perfil principal das doenças neurodegenerativas, como a DA, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, degeneração lobar frontotemporal e comprometimento cognitivo vascular (SHARMA; KHURANA; MUTHURAMAN, 2017; CHEN et al., 2016).

A DA pertence a essa escala de doenças e desafios da saúde do século XXI (SCHELTENS et al., 2016) que impossibilitam o portador da doença a realizar inúmeras atividades devido ao comprometimento progressivo da memória. É uma doença neurodegenerativa gradual que é a causa mais freqüente de demência entre a população mundial acima de 65 anos (50-70% dos casos de demência) (THIES; BLEILER, 2013).

É considerada crônica e progressiva, apresentando déficits de múltiplas funções cerebrais (principalmente ao nível do córtex e do hipocampo), incluindo memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento (CHIANG K, KOO; 2014). As alterações no déficit cognitivo são acompanhadas por uma deterioração do controle emocional e do comportamento (FOLCH et al., 2015).

De acordo com Wimo e colaboradores (2014) este número é projetado para dobrar até 2030 (65 milhões) e atingir cerca de 115 milhões em 2050, a menos que haja grandes melhorias na prevenção e / ou cura. Este aumento será maior nos países de baixa e média renda, onde será exponencial, embora em países de alta renda, o aumento será mais linear.

A DA é a mais prevalente dos distúrbios neurodegenerativos, caracterizada por disfunções cognitivas, turbulência comportamental, perda gradual de memória, escassez na neurotransmissão colinérgica, estresse oxidativo, acúmulo de placas amilóides (amilóide- $\beta$ , A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares (NFTs) nas áreas do cérebro (AYAZ et al., 2017). A manifestação clínica da doença consiste em diferentes estágios: uma fase pré-clínica, uma fase de comprometimento cognitivo leve (CGL) e uma fase de demência. A progressão doença depende da fase e da idade do indivíduo, mostrando taxas diferentes de declínio dos marcadores clínicos: cognitivo, imagens e biológico (BLANCO et al, 2017).

Diferentes hipóteses a respeito das bases moleculares da DA têm sido levantadas, modificando-se gradualmente devido aos diversos avanços tecnológicos ocorridos ao longo do tempo. A teoria mais antiga é representada pela hipótese colinérgica, postulada no início da década de 80. Já na metade dessa década, há o surgimento da hipótese glutamatérgica. A hipótese da "cascata amiloide" foi primeiramente proposta em 1992. Outras conjecturas, como as hipóteses oligomérica e metálica, podem ser consideradas extensões da hipótese amiloide e começaram a tomar maiores proporções durante a década de 90. A hipótese mais recentemente postulada correlaciona a DA com o diabetes, originando o termo "diabetes de tipo 3" (FALCO et al., 2015).

### *3.7 O estresse oxidativo e a Doença de Alzheimer*

A DA apresenta etiopatogênese multifatorial e a associação desses fenômenos culminam com o desenvolvimento dos sinais e sintomas dos portadores da neuropatologia. Vários estudos têm identificado alterações que contribuem para o início, degeneração e morte neuronal. Dentre essas alterações destaca-se o estresse oxidativo (PRASAD, 2016).

O estresse oxidativo é definido pela acumulação de níveis muito elevados de oxigênio reativo (ROS), desempenhando um papel fundamental na morte do neurônio, que é característica da DA (NGUYEN et al, 2017). A acumulação de ROS pode ocorrer por uma superprodução ou uma insuficiente eliminação de ROS. Em doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, os cérebros mostram danos oxidativos e estresse oxidativo muitas vezes parecem estar implicados em muitos deles (CHEIGNON et al., 2017). Assim, tanto a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs) como o sistema antioxidante prejudicado farão com que o balanço redox celular resulte em desequilíbrio oxidativo e causem superprodução de EROs. As ERO geralmente são altamente reativas, instáveis e têm uma meia-vida muito curta, dificultando a medição direta (WANG et al., 2014).

Na literatura, uma quantidade considerável de dados foi relatada indicando que no paciente com DA, o cérebro está sob o estresse oxidativo aumentado que poderia ter um papel na degeneração neuronal com resultados sérios, como a morte.

Principalmente, esses estudos indicam que os radicais livres estão possivelmente envolvidos no patogênese da morte neuronal em DA. Esses radicais livres reativos são prejudiciais e parte de uma série de eventos que podem levar à morte neuronal. Assim sendo, esforços terapêuticos destinados à remoção de espécies reativas de oxigênio(ROS) ou prevenção de sua geração pode ser útil a DA (KHATOON et al., 2018).

Segundo Tramutola e colaboradores (2017), várias linhas de evidência apoiam a noção de que o estresse oxidativo e nitrosativo desempenha um papel prejudicial na patogênese da DA que leva ao dano de elementos celulares vitais, como ácidos nucleicos , lipídios, proteínas, enzimas e ao DNA, assim como à danos na integridade das células nervosas, que não são completamente reparados e resultam em modificações como a perda neuronal e disfunção sináptica na DA.

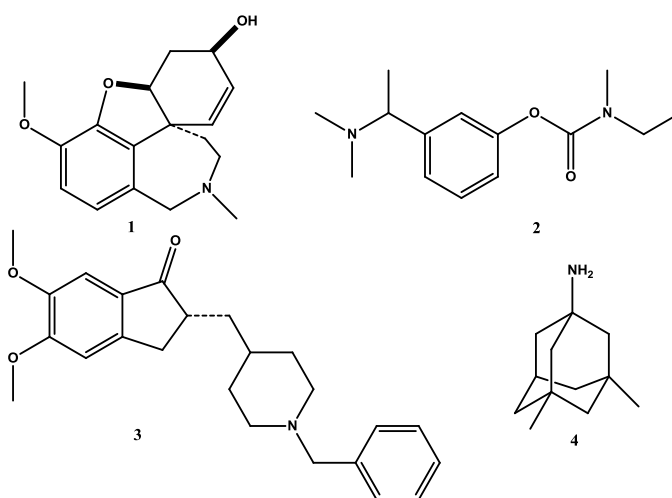
Representando um desequilíbrio entre a formação de agentes oxidantes no organismo e as defesas protetivas antioxidantes, o estresse oxidativo vem sendo

considerado em alguns estudos como um evento inicial na patogênese da DA sustentado pelo fato de que em alguns modelos de pesquisa, como modelos de cultura de células e modelos de animais transgênicos com Alzheimer. Esse fenômeno também vem sendo considerado um fator que contribui para a progressão da DA (SINHA et al., 2010; MECOCCI; CRISTINA, 2012).

### 3.8 O tratamento da Doença de Alzheimer

O tratamento farmacológico da DA, cujo ainda não possui um teste de diagnóstico definitivo ou biomarcador confiável, se baseia em uma associação entre exames clínicos e informações de biomarcadores (DUBOIS et. al., 2014). No campo farmacológico várias substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente com demência (FORLENZA, 2005).

A terapia da DA buscar retardar a evolução da doença, sintomas e alterações comportamentais, além de melhorar a cognição do indivíduo. A maioria dos fármacos utilizadas na DA são baseados na “Hipótese Colinérgica”, no qual esses fármacos visam amenizar o déficit colinérgico por meio da inibição parcial da enzima acetilcolinesterase (KOLYKHALOV et al., 2011; CARREIRAS et al., 2013; SHI; WANG; QIAO, 2013). Há apenas quatro fármacos atualmente aprovados e disponíveis comercialmente para o tratamento da doença de Alzheimer: galantamina (Reminyl<sup>®</sup>, 1), rivastigmina (Exelon<sup>®</sup>, 2), donepezil (Aricept<sup>®</sup>, 3) e nemantina (Namenda<sup>®</sup>, 4,) (Fig. 3) (DIAS et al., 2015).



**Figura 3** – Fármacos atualmente disponíveis comercialmente para Doença de Alzheimer.

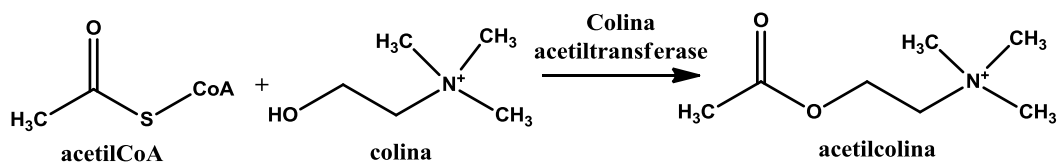
Apesar desses quatro fármacos serem os mais utilizados atualmente, o primeiro fármaco utilizado para a doença de Alzheimer foi a tacrina aprovada em 1993, que baseia-se na inibição dupla da acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase, no entanto como apresentava efeitos colaterais como, náuseas, vômito, perda de peso, dores musculares, toxicidade hepática e baixa biodisponibilidade, foi restrita a pacientes que não respondem aos outros medicamentos e devido a esses efeitos secundários a tacrina não é mais comercializada (TUMIATTI et al., 2010; PEREIRA et al., 2011).

O fármaco mais utilizado é a galantamina, produto natural que pode ser isolado dos gêneros *Galanthus* e *Narcissus* da família Amaryllidaceae e é um inibidor da enzima acetilcolinesterase, considerado atualmente o medicamento mais efetivo no tratamento da doença de Alzheimer (MUREBWAYIRE et al., 2009). A rivastigmina é um inibidor reversível da acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase, sendo indicada para portadores da doença de Alzheimer em fase moderada (EMRE et al., 2010).

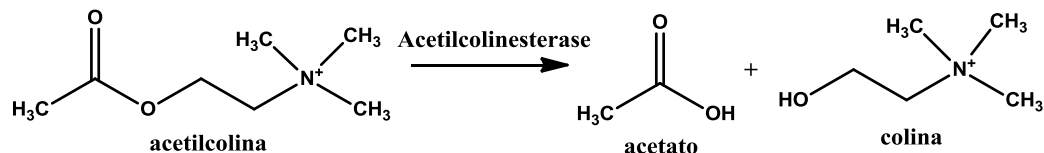
Portanto, a acetilcolina (ACh) é um mediador químico de sinapses no sistema nervoso central (SNC), no sistema nervoso periférico e também na junção neuromuscular. A ACh, seus receptores e o aparato enzimático responsável por sua síntese e degradação constituem o sistema de neurotransmissão colinérgica, onde a Colina-O-Acetil-Transferase (ChAT) é a enzima responsável pela síntese da ACh a partir de acetil-coenzima A e colina (Fig. 4) (VENTURA et al., 2010).

A sua utilização baseia-se na hipótese de que a redução dos níveis de acetilcolina está relacionada à progressão da DA. Dessa forma, a utilização de compostos capazes de inibir a enzima responsável pela degradação da ACh prolonga o tempo de permanência do neurotransmissor na fenda sináptica atenuando os danos promovidos pela sua redução no cérebro de portadores do Mal de Alzheimer (RIEDEL et. al., 2017; SERENIKI; VITAL, 2008).

Reação de formação do neurotransmissor acetilcolina



Reação de degradação enzimática do neurotransmissor acetilcolina



**Figura 4** – Esquema da reação para formação e degradação neurotransmissor acetilcolina.

Os produtos naturais também constituem potentes combatentes descritos pela farmacognosia como recursos importantes para o tratamento da doença, desempenhando um papel importante na gestão dos distúrbios neurológicos. Por exemplo, as folhas de *Aquilaria subintegra* podem tratar pacientes com doença de Alzheimer, supostamente através da inibição de acetilcolina e a formação de amiloide pode ser inibida pela silimarina, que é um extrato padronizado do cardo de leite (GHANEMI, 2015).

Segundo Elufioye e colaboradores (2017), inúmeros produtos naturais, mas principalmente extratos de plantas, têm sido relatados como sendo usados na medicina tradicional para fins neuroprotetores, de melhoramento da memória e antienvhecimento. Exemplos de tais plantas incluem *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri* e *Salvia officinalis*.

Os extratos de plantas são compostos de muitas substâncias que supostamente atuam em múltiplos alvos moleculares de uma maneira aditiva ou mesmo sinérgica (LONG, et al., 2015). As plantas medicinais fornecem uma fonte vasta e vital de compostos, alguns dos quais podem ser eficazes contra a doença de Alzheimer.

## REFERÊNCIAS

ABBASI, E; NASSIRI-ASL. M; SHAFEEI. M; SHEIKHI. M. Neuroprotective effects of vitexin, a flavonoid, on pentylentetrazole-induced seizure in rats. **Chemical Biology & Drug Design**, [s.l.], v. 80, n. 2, p. 274-278, 2012.

ABBASI, E; NASSIRI-ASL. M; SHAFEEI. M; SHEIKHI. M. Effects of vitexin on scopolamine-Induced memory impairment in rats. **The Chinese Journal Of Physiology**, [s.l.], p.184-189, 2013.

ADEDAYO, B. C. et al. Blanching alters the phenolic constituents and in vitro antioxidant and anticholinesterases properties of fireweed (*Crassocephalum crepidioides*). **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 419–426, 2015.

AHMED, M. E. et al. Amelioration of cognitive impairment and neurodegeneration by catechin hydrate in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. **Neurochemistry International**, v. 62, n. 4, p.492–501, 2013.

ALONSO-CASTRO, A. J.; VILLARREAL, M. L.; SALAZAR-OLIVO, L. A.; GOMEZ-SANCHEZ. M.; DOMINGUEZ. F.; GARCIA-CARRANCA, A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 133, n. 3, p.945-972, 2011.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**. v. 9, n. 2, p. 208-245, 2013.

AN, F; WANG. S, TIAN. Q; ZHU. D. Effects of orientin and vitexin from *Trollius chinensis* on the growth and apoptosis of esophageal cancer EC-109 cells. **Oncology Letters**, [s.l.], p.2627-2633, 2015.

ANAND, A.; PATIENCE, A. A.; SHARMA, N.; KHURANA, N. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 815, p.364-375, 2017.

ASEERVATHAM, G. S. B et al. Expression pattern of NMDA receptors reveals antiepileptic potential of apigenin 8-C-glucoside and chlorogenic acid in pilocarpine induced epileptic mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 82, p.54-64, 2016.

ASLAM, M; AHMAD, M. S; MAMAT, A. Pharmacological potential of vitexin. **Indian Research Journal of Pharmacy and Science**. n. 2. p.114-122, 2015.

AYAZ, Muhammad et al. Neuroprotective and Anti-Aging Potentials of Essential Oils from Aromatic and Medicinal Plants. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 9, p.1-16, 2017.

BAKHTIARI, M.; PANAH, Y.; AMELIC, J.; DARVISHID, B. Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease-related neural dysfunctions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 93, p.218-229, 2017.

BARRECA, D.; BELLOCO, E.; CARISTI, C.; LEUZZI, U.; GATTUSO, G. Flavonoid profile and radical-scavenging activity of Mediterranean sweet lemon (*Citrus limetta* Risso) juice. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 129, n. 2, p.417-422, 2011.

BENAVIDES, A.; MONTORO, P.; BASSARELLO, C.; PIACENTE, S.; PIZZA, C. Catechin derivatives in *Jatropha macrantha* stems: Characterisation and LC/ESI/MS/MS quali-quantitative analysis. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.639-647, 2006.

BLANCO, A. G.; BAQUERO, M.; VENTO, M.; GIL, E.; BATALLE, L.; CHÁFER-PERICÁS, C. POTENTIAL oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. **Journal Of The Neurological Sciences**, Espanha, v. 373, p.295-302, 2017.

BROOKMEYER, R.; EVANS, D. A.; HEBERT, L.; LANGA, K. M.; HEERINGA, S. G.; PLASSMAN, B. L.; KUKULL, W. A. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. **Alzheimer's & Dementia**, Los Angeles, v. 7, n. 1, p.61-73, 2011.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 17, n. 10, p.2675-2685, 2012.

CALATAYUD, P. A.; MUNERA, D. F.; CALATAYUD, S.; VALENCIA-JIMENEZ, A.; BELLOTTI, A. C. *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae), a Source of Proteins Toxic to *Phenacoccus herreni* (Sternorrhyncha: Pseudococcidae). **Florida Entomologist**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.649-654, 2011.

CAMERO, César Muñoz et al. Phytochemical study of *Joannesia princeps* Vell. (Euphorbiaceae) leaves. **Biochemical Systematics And Ecology**, [s.l.], v. 70, p.69-72, 2017.

CAN, Ö. D.; ÖZKAY, Ü. D.; ÜÇEL, U. İ. Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 699, n. 1-3, p.250-257, 2013.

CARREIRAS, M.; PERRY, M. J.; FRANCISCO, A. P.; MARCO-CONTELLES, J. The Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease for Developing Potential Therapeutics. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 13, n. 15, p.1745-1770, 2013.

CARVALHO, A. C. B.; RAMALHO, L. S.; MARQUES, R. F. O.; PERFEITO, J. P. S. Regulation of herbal medicines in Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 158, p.503-506, 2014.



CHEIGNON, C. TOMASA. M.; BONNEFONT-ROUSSELOT, D.; FALLER. P.; HUREAU. C.; COLLIN, F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's Disease. **Redox Biology**, França, p.1-34, 2017.

CHEN, WEI-WEI.; ZHANG, XIA.; HUANG, WEN-JUAN. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). **Molecular Medicine Reports**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.3391-3396, 29 fev. 2016.

CHIANG, K.; KOO, E. H. Emerging Therapeutics for Alzheimer's Disease. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.381-405, 6 jan. 2014.

COSTA, E.; OLIVEIRA, A. P.; ALMEIDA, J.; SIQUEIRA, J. F.; ARAUJO, E. Chemical composition of ESsential oil from the leaves of *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill (Euphorbiaceae). **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1156-1160, 2014.

DADA, E. O.; EKUNDAYO, F. O.; MAKANJUOLA, O. O. Antibacterial Activities of *Jatropha curcas* (LINN) on Coliforms Isolated from Surface Waters in Akure, Nigeria. **International Journal Of Biomedical Science**, Nigéria, v. 10, n. 1, p.25-30, 2014.

DIAS, K. S. T.; RIQUIEL, M. M.; DE PAULA.; C, T.; VIEGAS-JR, C. Recent Applications of the MultiTarget Directed Ligands Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.609-648, 2015.

DONG, LIU-YI.; LI. S; ZHEN, YI-LAN.; WANG, YA-NAN.; SHAO, XU.; LUO, ZHI-GANG. Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. **The American Journal Of Chinese Medicine**, [s.l.], v. 41, n. 06, p.1251-1266, 2013.

DUBOIS, B et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.614-629, 2014.

EDWARDS, J. E.; BROWN, P. N; TALENT, N.; DICKINSON, T. A.; SHIPLEY, P. R. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 79, p.5-26, 2012.

ELUFIOYE, T. O.; BERIDA, T. I.; HABTEMARIAM, S. Plants-Derived Neuroprotective Agents: Cutting the Cycle of Cell Death through Multiple Mechanisms. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2017, p.1-27, 2017.

EMRE, M et al. Drug Profile: Transdermal Rivastigmine Patch in the Treatment of Alzheimer Disease. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [s.l.], v. 16, n. 4, p.246-253, 29, 2010.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, [s.l.], p.63-80, 2015.

FEITOSA, C. M et al. Antioxidantes: aspectos químicos, farmacológicos e terapêuticos. Campinas, SP: **Ed. Átomo**, 210 p, 2017.

FEITOSA, et al. Plantas medicinais inibidoras da enzima acetilcolinesterase in: Plantas medicinais e a doença de Alzheimer, **Ed. Átomo**, 1a ed., 2015.

FÉLIX-SILVA, J. et al. Aqueous Leaf Extract of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) Inhibits Enzymatic and Biological Actions of Bothrops jararaca Snake Venom. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 8, p.1-14, 15 ago. 2014.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. Dantas. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.381-400, 2014.

FOLCH, J et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. **Neurología**, Tarragona, p.1-12, 2015.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 137–148, 2005.

FRANKE, K.; NASHER, A. K.; SCHMIDT, J. Constituents of *Jatropha unicostata*. **Biochemical Systematics And Ecology**, [s.l.], v. 32, n. 2, p.219-220, 2004.

GALLINDO, F. O gênero *Jatropha* L. para Pernambuco. Dissertação de mestrado, **Universidade Federal Rural de Pernambuco**, Recife, 1985.

GHANEMI, A. Alzheimer's disease therapies: Selected advances and future perspectives. **Alexandria Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.1-3, mar. 2015.

HE, MIAO et al. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, [s.l.], v. 115, p.74-85, dez, 2016.

HEPEL, M.; HASHIM, M. A.; ALNASHEF, I. M. Superoxide ion: generation and chemical implications. **Chemical Reviews**, v. 88, p. 10-17, 2015.

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, B. et al. Biological properties and chemical composition of *Jatropha neopauciflora* Pax. **African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.32-42, 2016.

JIANG, Y.; GAO, H.; TURDU, G. Traditional Chinese medicinal herbs as potential AChE inhibitors for anti-Alzheimer's disease: A review. **Bioorganic Chemistry**, [s.l.], v. 75, p.50-61, 2017.

JIN, WANG; FENG, TANG; YONGDE, YUE; GUO, XUEFENG; YAO, XI. Development and validation of an HPTLC method for simultaneous quantitation of isoorientin, isovitexin, orientin, and vitexin in bamboo-leaf flavonoids. **Journal Of AOAC International**, China, v. 93, n. 5, p.1376-1383, 2010.

KHATOON, S. S.; REHMAN, M.; RAHMAN, A. The Role of Natural Products in Alzheimer's and Parkinson's Disease. **Studies In Natural Products Chemistry**, [s.l.], p.69-127, 2018.

KIM, J. H. et al. The Isolation and Antioxidative Effects of Vitexin from *Acer palmatum*. **Archives Of Pharmacal Research**, Korea, v. 28, n. 2, p.195-202, 2005.

KOLAWOLE, O. S.; JIMOH, M.; CHUKWUMA, E. Taxonomic value of the leaf micro-morphology and quantitative phytochemistry of *Jatropha integerrima* Jacq. and *Jatropha podagrica* Hook. (Euphorbiaceae) – known horticultural plants in Nigeria. **Anales de Biología**, [s.l.], n. 39, p.55-62, 2017.

KOLYKHALOV, I. V. et al. Cholinergic Treatment of Alzheimer's Disease and Its Influence on Health and the Quality of Life of Carers. **Neuroscience And Behavioral Physiology**, [s.l.], v. 41, n. 5, p.542-547, 2011.

KUMAR, A.; SHARMA, S. An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. **Industrial Crops And Products**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.1-10, 2008.

LI, R. S. et al. Design, synthesis and evaluation of flavonoid derivatives as potential multifunctional acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 23, n. 9, p.2636-2641, 2013.

LIN, L. et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 159, p.158–183, 2015.

LIU, C. M. et al. Proanthocyanidins improves lead-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and nuclear factor- $\kappa$ B-mediated inflammatory pathways in rats. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 72, p.295-302, 2014.

LONG, F et al. A strategy for the identification of combinatorial bioactive compounds contributing to the holistic effect of herbal medicines. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-11, 2015.

LÓPEZ-ALARCÓN, C.; DENICOLA, A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. **Analytica Chimica Acta**, [s.l.], v. 763, p.1-10, fev. 2013.

MARQUES, T. H. C.; SANTOS, P. S. S.; FREITAS, R. M.; CARVALHO, R. B. F.; MELO, C. H. S.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M.; LIMA, L. S. Atividade anticolinesterásica e perfil químico de uma fração cromatográfica ativa do extrato etanólico das flores *Bellis perennis* L. (Asteraceae). **Química Nova**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.549-553, 2013.

MECOCCI, P.; CRISTINA, M. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **BBA - Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 5, p. 631–638, 2012.

MEDINA, M.; AVILA, J. New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 88, n. 4, p.540-547, 2014.

MOHEB, A; IBRAHIM, R. K; ROY, R; SARHAN, F. Changes in wheat leaf phenolome in response to cold acclimation. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 72, n. 18, p.2294-2307, 2011.

MONGKOLVISUT, W.; SUTTHIVAIYAKIT S.; LEUTBECHER H.; MIKA S.; KLAIBER I.; MÖLLER W.; RÖSNER H.; BEIFUSS U.; CONRAD J. Integerrimides A and B, Cyclic Heptapeptides from the Latex of *Jatropha integerrima*. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 69, n. 10, p.1435-1441, 2006.

MOTA, W. M. et al. Avaliação da inibição da acetilcolinesterase por extratos de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, [s.l.], v. 14, n. 4, p.624-628, 2012.

MUREBWAYIRE, S. et al. *Triclisia sacleuxii* (Pierre) Diels (Menispermaceae), a potential source of acetylcholinesterase inhibitors. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.103-107, 2009.

NABAVI, S. F et al. Neuroprotective effects of chrysin: from chemistry to medicine. **Neurochemistry International**, v. 90, p. 224–231, 2015.

NAYAK, B. S.; PATEL, K. N. A marvel plant - *Jatropha*: an appraisal. **International Research Journal of Pharmacy**, 1. 35-39, 2009.

NDAY, C. M.; HALEVAS, E.; JACKSON, G. E.; SALIFOGLU, A. Quercetin encapsulation in modified silica nanoparticles: potential use against Cu(II)-induced oxidative stress in neurodegeneration. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 145, p.51–64, 2015.

NEVES, E; FUNCH. L; VIANA. B. "Comportamento fenológico de três espécies de *Jatropha* (Euphorbiaceae) da Caatinga, semi-árido do Brasil," **Revista Brasileira de Botânica**, vol. 33, n. 1, p. 155–166, 2010.

NGUYEN, M.; HUANG, M.; LUI, Y.; MEUNIER, B.; ROBERT, A. Is iron associated with amyloid involved in the oxidative stress of Alzheimer's disease? **Comptes Rendus Chimie**, [s.l.], v. 20, n. 11-12, p.987-989, 2017.

NURDIANA, S.; GOH, Y. M.; HAFANDI, A.; DOM, S. M.; SYIMAL'AIN, A. N.; NOOR SYAFFINAZ, N. M.; EBRAHIMI, M. Improvement of spatial learning and memory, cortical gyrification patterns and brain oxidative stress markers in diabetic rats treated with *Ficus deltoidea* leaf extract and vitexin. **Journal Of Traditional And Complementary Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.190-202, 2018.

OLIVEIRA, A. C. D.; ROPKE, C. Os dez anos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Fitos**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.1-14, 2016.

OLIVEIRA, O. F. Caatinga of Northeastern Brazil: vegetation and floristic aspects. **Poisoning By Plants, Mycotoxins And Related Toxins**, [s.l.], p.2-24, 2011.

ORHUE, E. S.; IDU, M.; ATAMAN, J. E.; EBITE, L. E. Haematological and Histopathological Studies of *Jatropha tanjorensis* (J.L. Ellis and Soroja) Leaves in Rabbits. **Asian Journal Of Biological Sciences**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.84-89, 2008.

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

ÖZKAY, Ü. D.; CAN, Ö. D. Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 109, p.23-30, 2013.

PEREIRA, J. D. et al. Effects of novel tacripyrines ITH12117 and ITH12118 on rat vas deferens contractions, calcium transients and cholinesterase activity. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 660, n. 2-3, p.411-419, 2011.

PRASAD, K. N. Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of antioxidant compounds for reducing oxidative stress and chronic inflammation in human Alzheimer's disease. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 153, p. 41–47, 2016.

PRINCE, M.; BRYCE, R.; ALBANESE, E.; WIMO, A.; WAGNER, R.; FERRI C. P. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta analysis. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.63-75, 2013.

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**, Natal, v. 6, n. 1, p.96-106, 2011.

RAMPADARATH, S.; PUCHOOA, D.; RANGHOO-SANMUKHIYA, V. M. Antimicrobial, phytochemical and larvicidal properties of *Jatropha multifida* Linn. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, [s.l.], v. 7, p.380-383, 2014.

RAVINDRANATH, N.; REDDY, M. R.; MAHENDER, G.; RAMU, R.; KUMAR, K. R.; DAS, B. Deoxypreussomerins from *Jatropha curcas*: are they also plant metabolites?. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 65, n. 16, p.2387-2390, 2004.

RIEDEL, G.; BERGMAN, J.; VANDERSCHUREN, L.; ELLENBROEK, B.; WILLNER, P. The behavioural pharmacology of dementia. **Behavioural Pharmacology**. V. 28, n. 8, p.91–93, 2017.

ROSA, S. I. G.; SANTOS, F. R.; BALOGUNA, S. O.; MARTINS, D. T. O. Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.9-17, 2016.

ROUTRAY, W.; ORSAT, V. Microwave-assisted extraction of flavonoids: A review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 5, p.409–424. 2012.

SABANDAR, C. W; AHMAT, N; JAAFAR, F. M; SAHIDIN, I. Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): A review. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 85, p.7-29, 2013.

SANDHAR, H. K.; KUMAR, B.; PRASHER, S.; TIWARI, P.; SALHAN, M.; SHARMA, P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. **Internationale Pharmaceutica Scientia**, Punjab, v. 1, n. 1, p.25-41, 2011.

SANTOS, A. F.; FONSECA, S. A.; CÉSAR, F. A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A.; SANTANA, J. V.; SANTANA, A. E. G. A penta-substituted pyridine alkaloid from the rhizome of *Jatropha elliptica* (Pohl) Muell. Arg. is active against *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria glabrata*. **Parasitology Research**, [s.l.], v. 113, n. 3, p.1077-1084, 2014.

SANTOS, M. J.; MACHADO, I. C.; LOPES, A. V. Biologia reprodutiva de duas espécies de *Jatropha* L. (Euphorbiaceae) em Caatinga, Nordeste do Brasil. **Revista Brasil. Bot.** v.28, n.2, p.361-373, 2005.

SÁTIRO, L. N; ROQUE, N. A família euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio são francisco, BA, BRASIL, 2008.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. M.; STROOPER, B.; FRISONI, G. B.; SALLOWAY, S et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, n. 10043, p.505-517, 2016.

SCHMIDT, R.; HOFER, E.; BOUWMAN, F. H.; BUERGER, K.; CORDONNIER, C.; FLADBY, T et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. **European Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.889-898, 2015.

SCHÖLL, M.; LOCKHART, S. N.; SCHONHAUT, D.R.; O'NEIL, J.P.; JANABI, M.; OSSENKOPPELE, R.; BAKER, S. L.; VOGEL, J. W.; FARIA, J.; SCHWIMMER, H. D.; RABINOVICI, G. D.; JAGUST, W. J. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. **Neuron**, [s.l.], v. 89, n. 5, p.971-982, 2016.

SEEBALUCK-SANDORAM, R. et al. Antibiotic-potential, antioxidant, cytotoxic, anti-inflammatory and anti-acetylcholinesterase potential of *Antidesma*

madagascariense Lam. (Euphorbiaceae). **South African Journal Of Botany**, [s.l.], v. 111, p.194-201, 2017.

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

SHAH, B. M.; MISRA, M.; SHISHOO, C. J.; PADH, H. Nose to brain microemulsion-based drug delivery system of rivastigmine: formulation and ex-vivo characterization. **Drug Delivery**, [s.l.], v. 22, n. 7, p.918-930, 2014.

SHI, S.; WANG, Z.; QIAO, Z. The Multifunctional Anti-inflammatory Drugs Used in the Therapy of Alzheimer's Disease. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 20, n. 20, p.2583-2588, 2013.

SILVA, L. R.; MARTINS, L. V.; BANTIM, L. F.C.; MEIRELES DE DEUS, M. S.; FERREIRA, P M. P.; PERON, ANA PAUL. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta Toxicol. Argent.**, Buenos Aires, v. 23, n. 1, p.36-43, 2015.

SILVA, S. I.; OLIVEIRA, A. F. M.; NEGRI, G.; SALATINO, A. Seed oils of Euphorbiaceae from the Caatinga, a Brazilian tropical dry forest. **Biomass And Bioenergy**, [s.l.], v. 69, p.124-134, 2014.

SINHA, M.; SAHA, A.; BASU, S.; PAL, K.; CHAKRABARTI, S. Antioxidants modulate rat brain levels of homocysteine and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S): Implications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 483, n. 2, p. 123–126, 2010.

SNIJMAN, P. W. et al. Antioxidant Activity of the Dihydrochalcones Aspalathin and Nothofagin and Their Corresponding Flavones in Relation to Other Rooibos (*Aspalathus linearis*) Flavonoids, Epigallocatechin Gallate, and Trolox. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 57, n. 15, p.6678-6684, 2009.

SPENCER, J. P.; VAFEIADOU, K.; WILLIAMS, R. J.; VAUZOUR, D. Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 1, p 83–97, 2012.

SUN, YAN. et al. Enrichment and antioxidant properties of flavone C-glycosides from trolflowers using macroporous resin. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 141, n. 1, p.533-541, 2013.

TAKIZAWA, C.; THOMPSON, B. L; VAN, W. A.; FAURE, C.; MAIER, W, C. Epidemiological and Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Systematic Literature Review of Data across Europe and the United States of America. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 43, n. 4, p.1271-1284, 2015.

TELES, R. B. A. et al. Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Systematic Review of Preclinical Evidences. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2018, p.1-21, 2018.

TRAMUTOLA, A.; LANZILLOTA, C.; PERLUIGI, M.; BUTTERFIELD, A. D. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease. **Brain Research Bulletin**, [s.l.], v. 133, p.88-96, 2017.

TRINDADE, M. J. S; LAMEIRA, O. A. Espécies úteis da família Euphorbiaceae no Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, Habana, v. 19, n. 4, p.1-18, 2014.

TUMIATTI, V. et al. Tacrine Derivatives and Alzheimers Disease. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 17, n. 17, p.1825-1838, 2010.

VALKO, M. LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, MT.; MAZUR, M.; TELSER J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.44-84, 2007.

VENTURA, A. L. M.; ABREU, P. A.; FREITAS, R. C. C.; SATHLER, N. L.; CASTRO, H. C. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Archives Of Clinical Psychiatry (são Paulo)**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.66-72, 2010.

VENTURINI, C. L. et al. Vitexin inhibits inflammation in murine ovalbumin-induced allergic asthma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 97, p.143-151, jan. 2018.

WANG, TIAN-YANG; LI, QING; BI, KAI-SHUN. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.12-23, 2018.

WANG, X. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Basis Of Disease**, [s.l.], v. 1842, n. 8, p.1240-1247, 2014.

WIEGMAN, C. H. et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 136, n. 3, p. 769-780, 2015.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.35-45, 2012.

WIMO, A.; BALLARD, C.; BRAYNE, C.; GAUTHIER, S.; HANDELS, R.; JONES, R. W.; JONSSON, L.; KHACHATURIAN, A. S.; KRAMBERGER, M. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. **Journal Of Internal Medicine**, Stockholm, v. 275, n. 3, p.304-316, 2014.

YANG, SHIH-HUANG. et al. The Novel p53-Dependent Metastatic and Apoptotic Pathway Induced by Vitexin in Human Oral Cancer OC2 Cells. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 27, n. 8, p.1154-1161, 13 set, 2012.



YANG, WEN-TING.; YANG W.T.; ZHENG X.W.; CHEN S.; SHAN C.S.; XU Q.Q.; ZHU J.Z.; BAO X.Y.; LIN Y.; ZHENG G.Q.; WANG Y. Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: Clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 141, p.143-155, 2017.

ZHANG, J.; YUAN, KE.; ZHOU, WEN-LONG.; ZHOU, J.; YANG, P. Studies on the active components and antioxidant activities of the extracts of *Mimosa pudica* Linn. from southern China. **Pharmacognosy Magazine**, [s.l.], v. 7, n. 25, p.35-39, 2011.

ZUCOLOTTI, S. M. et al. Analysis of C-glycosyl Flavonoids from South American *Passiflora* Species by HPLC-DAD and HPLC-MS. **Phytochemical Analysis**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.232-239, 2011.

**CAPÍTULO I: Análise da atividade anticolinesterásica *in vitro* da vitexina, flavonoide isolado das folhas da *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill**

**Análise da atividade anticolinesterásica *in vitro* da vitexina, flavonoide isolado das folhas da *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill**

**PEREIRA, S. K. S.<sup>1</sup>; FEITOSA, C. M.<sup>1</sup>; ARAÚJO, E. C. C.<sup>2</sup>**

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Piauí, CEP 64.049-550: Teresina, Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Recursos Naturais do Semiárido. – Universidade Federal do Vale do São Francisco, CEP 56.304-917: Petrolina, Brasil.

**RESUMO:** A acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima específica do substrato expressa em muitos tecidos que degradam o neurotransmissor acetilcolina (ACh) nas sinapses nervosas. Portanto, este estudo objetivou verificar a atividade anticolinesterásica *in vitro* do flavonoide 8-C-β-D-glicosilapigenina (vitexina), composto isolado das folhas da espécie *Jatropha mutabilis*. No teste quantitativo houve inibição em todas as concentrações 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 e 0,00625 mg/mL, onde a vitexina apresentou atividade anticolinesterásica (CI<sub>50</sub> = 88,38 µg/mL), quando comparada ao medicamento padrão utilizado no tratamento da Doença de Alzheimer, a rivastigmina 1 mg/mL (CI<sub>50</sub>= 74,99% µg/mL). Esses resultados sugerem que o flavonoide vitexina é um promissor candidato para elaboração de fitomedicamentos voltados para Doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** Acetilcolinesterase, Doença de Alzheimer, Vitexina.

**ABSTRACT:** Analysis of the *in vitro* anticholinesterase activity of vitexin, flavonoid isolated from leaves of *Jatropha mutabil is* (Pohl) Baill.

Acetylcholinesterase (AChE) is a substrate-specific enzyme expressed in many tissues that degrade the neurotransmitter acetylcholine (ACh) at nerve synapses. Therefore, this study aimed to verify the *in vitro* anticholinesterase activity of flavonoid 8-C-β-D-glycosylapigenin (vitexin), a compound isolated from leaves of the *Jatropha mutabilis* species. In the quantitative test there was inhibition at all concentrations 1.0; 0.5; 0.25; (IC 50 = 88.38 µg / mL), when compared to the standard drug used in the treatment of Alzheimer's disease, rivastigmine 1 mg / mL

(IC 50 = 74, 99%  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ). These results suggest that the flavonoid vitexin is a promising candidate for phytomedication aimed at Alzheimer's disease.

**Keywords:** Acetylcholinesterase, Alzheimer's disease, Vitexin.

## 1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) um tipo de demência mais comumente encontrada em pessoas idosas, é um transtorno neurodegenerativo multifatorial e fatal, caracterizado por um declínio inexorável na função cognitiva e na memória que progride para a completa degradação da personalidade (MAKHAEVA et al., 2017). Envolve degeneração de neurônios colinérgicos e diminuição da transmissão colinérgica (MUFSON, et al., 2008). Os fármacos anticolinérgicos são usados para compensar a deficiência do neurotransmissor acetilcolina. Eles reabastecem o déficit de acetilcolina no cérebro por inibição das colinesterases, aumentando assim a duração da ação da acetilcolina nos receptores pós-sinápticos, aumentando assim a transmissão colinérgica (MARTINEZ; CASTRO, 2005).

A doença leva à perda progressiva de declínio mental, comportamental, funcional e capacidade de aprender. E aproximadamente 200 mil pessoas com menos de 65 anos compreendem a população com DA, de início mais jovem e espera-se que até 2050, um novo caso de DA se desenvolva cada 33 segundos, ou quase um milhão de novos casos por ano (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

A etiologia da DA é multifatorial, com componentes genéticos, ambientais, comportamentais e de desenvolvimento desempenhando um papel. A DA é caracterizada pelo acúmulo neuronal de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) em placas extracelulares, depósitos intracelulares de proteína tau, inflamação, estresse oxidativo, perda neural e perda sináptica. (ROSINI et al., 2016; SPIRES-JONES; HYMAN, 2014; VILLEGAS, 2015). De acordo com a hipótese colinérgica, distúrbios comportamentais e comprometimento da memória estão parcialmente relacionados com a redução observada da atividade colinérgica no cérebro (PANDOLFI et al., 2017).

O primeiro inibidor de colinesterase (ChEI) aprovado para DA foi a tacrina em 1993. Hoje em dia, inibidores reversíveis da colinesterase a rivastigmina e a galantamina são os medicamentos mais prescritos para o tratamento da fase inicial da DA para melhorar os sintomas cognitivos. Ambos os agentes foram derivados de

plantas e exemplificam a relevância e o potencial de produtos naturais na descoberta de medicamentos. Além disso, os produtos naturais continuam sendo uma excelente fonte de drogas e fármacos (HOGAN, 2007).

Portanto o flavonoide vitexina presente em várias plantas medicinais, possui inúmeros efeitos farmacológicos, incluindo, mas não se limitando a efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancerígenos, antinoceptivos, antidepressivos e neuroprotetores (BORGHI et al., 2013).

E desde 1980 até hoje, cerca de 50% de todos os medicamentos de moléculas pequenas são produtos naturais baseados/inspirados (WEIMANN et al., 2017). Diante deste cenário, o objetivo desse estudo foi avaliar a capacidade inibitória da vitexina sobre a enzima AChE *in vitro*.

## **2. Materiais e Métodos**

### *2.1 Material vegetal (coleta)*

A obtenção da vitexina foi realizada em colaboração com o grupo de pesquisa da Profa. Dra. Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo (UNIVASF). Foram coletadas as folhas da espécie *Jatropha mutabilis* (Euphorbiaceae) de uma população localizada no Campus de Ciências Agrárias, no Centro de Recuperação de Áreas Degradadas (CRAD/UNIVASF), no município de Petrolina-PE, a coleta foi realizada no mês de março de 2015, no período da manhã das 07:00 às 08:00 hs. Uma exsicata de identificação botânica encontra-se depositada no Herbário da Univasf (HVASF) com número de tombo #14316.

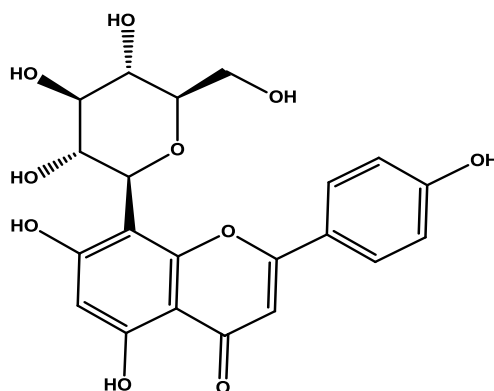
### *2.2 Químicos*

Ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico; iodeto de acetiltiocolina; dimetilsufóxido; placas de sílica gel e enzima acetilcolinesterase foram obtidos da Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA). Todos os outros reagentes utilizados foram de grau analítico.

### *2.3 Extração e Isolamento do flavonoide vitexina*

As folhas foram secas em estufa com circulação de ar à 50°C por um período de 72 horas, posteriormente com a percepção de aparente ausência de água nas folhas, estas foram submetidas à moagem em um moinho de facas, obtendo-se um pó das folhas secas e foi realizada a pesagem do material estudado desde a folha fresca até o pó obtido da moagem das folhas secas. Em seguida utilizando o pó das folhas secas foi feita a extração a frio com etanol realizada em percolador durante 72 horas, obtendo após a solução extrativa, que foi filtrada com auxílio de filtro de papel e funil. A retirada do solvente da solução extrativa foi realizada em evaporador rotativo sob pressão reduzida e temperatura de 45°C.

No isolamento, a substância de cor amarela obtida da fase acetato de etila, precipitou durante a retirada do solvente em evaporador rotativo sob pressão reduzida e temperatura de 45°C. O precipitado obtido foi analisado utilizando cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) para determinação e monitoramento da pureza do mesmo. Após análises de elucidação estrutural a saber: Ressonância magnética Nuclear de H<sup>1</sup> e C<sup>13</sup>, bidimensionais, Infravermelho, dentre outras, foi constatada a pureza do sólido, sendo este material identificado como o flavonóide 8-C-β-D-glicosilapigenina, denominado de vitexina (Fig. 1) (COSTA et al., 2014).



**Figura 1** - Estrutura química de 8-C-β-D-glicosilapigenina (Vitexina)

## 2.4 Ensaio *in vitro* para atividade AChE

### 2.4.1 Inibição qualitativa da AChE

O ensaio para detecção de inibição qualitativa da enzima AChE foi realizado com o flavonoide vitexina dissolvido em metanol em uma concentração de 1 mg/mL

e as concentrações testadas foram de 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 e 0,00625 mg/mL. Logo depois, 1,5-2,5 µL da amostra foi aplicada em placa de gel de sílica e eluída em clorofórmio: metanol (8:2). Após o desenvolvimento da placa, a atividade inibitória da vitexina eluída foi detectada utilizando revelador baseado no método de Ellman e colaboradores (1961). A placa foi pulverizada com DTNB (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico), ATCI (Iodeto de acetiltiocolina), (1 mmol/L DTNB e 1 mmol/L ATCI em tampão Tris-HCl 10 mL, pH 8) até a saturação com o reagente, evitando escorrer. As placas foram secas em temperatura ambiente durante 3-5 minutos e posteriormente pulverizadas com 10 U/mL da enzima acetilcolinesterase (AChE). A cafeína, um alcaloide isolado da espécie *Paulinia cupana* Kunth e que possui conhecida atividade anticolinesterásica, foi utilizada como padrão positivo. O teste positivo foi observado através da formação, na placa, de manchas brancas em um campo amarelo.

#### 2.4.2 Inibição quantitativa da AChE

O efeito inibitório da vitexina sobre atividade da AChE foi avaliado por uma adaptação do método espectrofotométrico de Ellman e colaboradores (1961). Em um tubo de ensaio (triplicata), adicionou-se 100 µL da amostra (concentração de 0,1% em solução de tampão Tris-HCl 50 mmol/L, pH 8, e 10% de metanol), misturou-se com 100 µL de AChE 0,22 U/mL (22 U de enzima diluída em 100 mL de tampão Tris-HCl 50 mmol/L, pH 8, 0,1% BSA) e 200 µL de tampão (Tris-HCl 50 mmol/L, pH 8, 0,1% BSA). Incubou-se a mistura por 5 min a 30°C. Posteriormente, adicionou-se, 500 µL de DTNB (na concentração de 3 mmol/L em tampão Tris-HCl, pH 8, e NaCl 0,1 mol/L, MgCl<sub>2</sub> 0,02 mol/L) e 100 µL de ATCI (4 mmol/L em água). Preparou-se o branco por substituição de AChE por 100 µL de tampão (Tris-HCl 50 mmol/L, pH 8, 0,1% BSA). A reação foi monitorada em espectrofotômetro por 5 min em 412 nm e a absorbância inicial (V<sub>0</sub>) gravada. A atividade anticolinesterásica (I%) foi calculada através da seguinte equação:

$$I (\%) = [1 - (V_{o \text{ amostra}} / V_{o \text{ branco}})] \times 100$$

Onde, V<sub>o amostra</sub> e V<sub>o branco</sub> representam as absorbâncias iniciais da amostra e do branco. Os valores de CI<sub>50</sub> foram obtidos por intermédio de plotagem Log-Probit.

## 2.5 Análises estatísticas

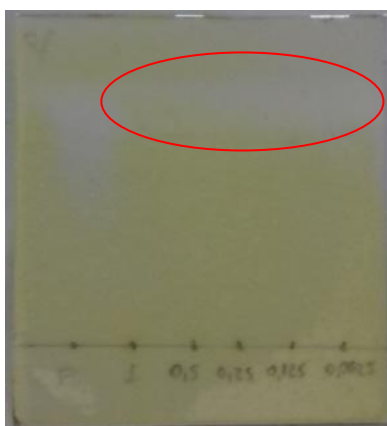
A análise estatística foi realizada utilizando *one way ANOVA*, seguida pelo teste *Bonferroni's e Tukey's* como *post hoc* teste. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas utilizando o programa *GraphPad Prism 5.01* (San Diego, CA, USA). E também foi calculado o valor da  $CI_{50}$  para a atividade inibitória ACh.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Inibição da enzima AChE

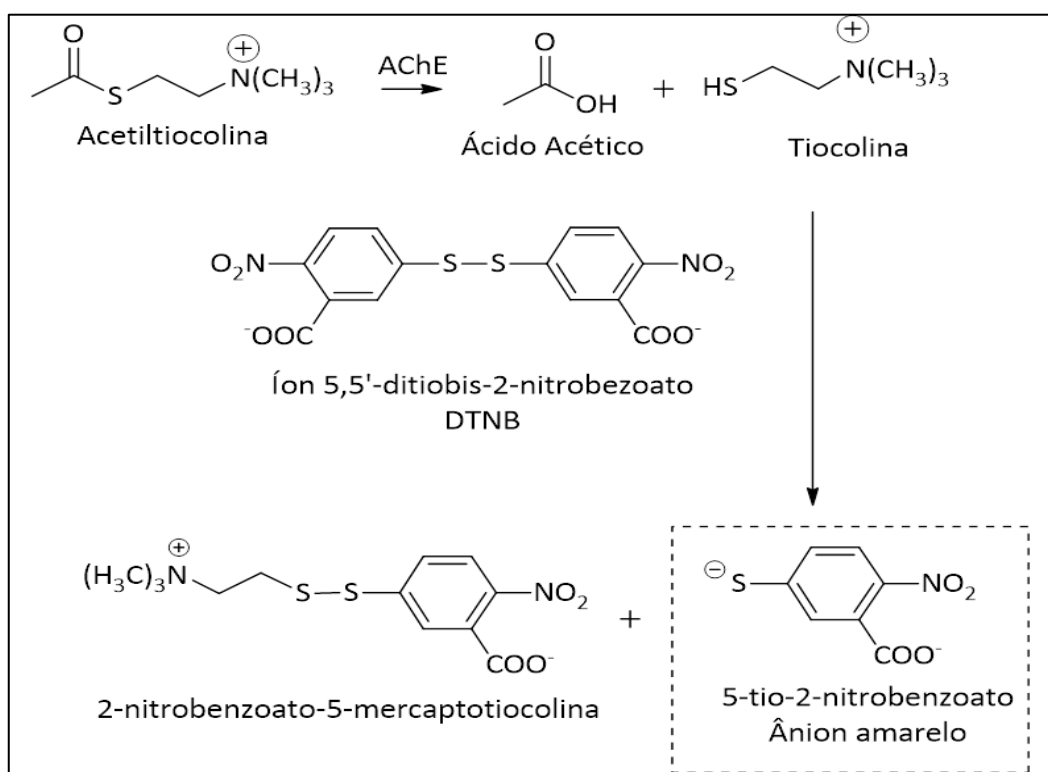
A acetilcolinesterase (AChE) existe em todo o sistema nervoso central e periférico dos animais e ajuda a manter os níveis de neurotransmissor acetilcolina catalisando a hidrólise da acetilcolina na colina (ZHANG et al., 2017). O uso de inibidores da enzima acetilcolinesterase é amplamente aceito como a farmacoterapia de primeira linha para o alívio sintomático da doença de Alzheimer, por promover um aumento nos níveis de acetilcolina nas sinapses cerebrais, melhorando os deficits cognitivos e de memória dos doentes (GIACOBINI, 2003; LOIZZO et al., 2008).

O flavonoide vitexina apresentou resultado positivo de inibição qualitativa frente à AChE. Na placa de CCD foram observadas manchas brancas na cromatoplaça amarela indicativo de inibição da enzima AChE pela cafeína (padrão) e pela vitexina em todas as concentrações. A Figura 2 mostra o resultado do teste qualitativo da vitexina para atividade anticolinesterásica.



**Figura 2** - Placa de inibição qualitativa da vitexina frente à AChE. Vitexina nas concentrações de 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 e 0,00625 mg/mL, onde todas as concentrações inibiram a enzima AChE; P= cafeína (controle positivo).

Reações envolvidas no processo de inibição da enzima AChE em 1961, Ellman e Colaboradores propuseram o método colorimétrico mais empregado atualmente para a determinação da atividade da AChE. Este método foi desenvolvido pela combinação dos conhecimentos divulgados por Koelle (1951) e Ellman (1951), onde neste último é exposto o emprego do ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzóico) [DTNB], reagente de Ellman, na quantificação de compostos de enxofre em tecidos celulares (ELLMAN, 1959). O método de Ellman é baseado na taxa de hidrólise da acetiltiocolina (ACTI) pela AChE dando origem à tiocolina, que reage com o ânion carboxilato do DTNB, formando o 2-nitrobenzoato 5-mercaptotiocolina e um ânion de coloração amarela, o 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato, que é quantificado espectrofotometricamente em comprimento de onda de 412 nm, (Figura 3).

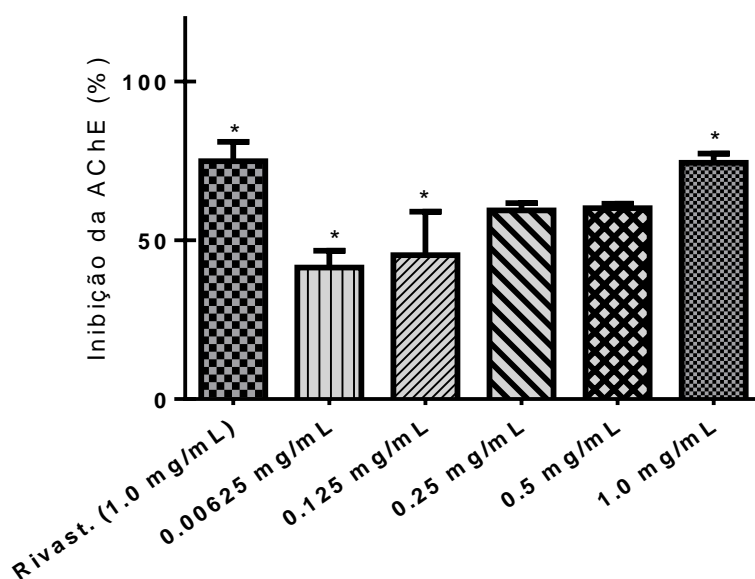


**Figura 3** – Formação do ânion amarelo do 5-tio-2-nitrobenzoato resultado da reação entre a tiocolina e o íon 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato.



O teste quantitativo (Figura 4) permitiu calcular a quantidade mínima de vitexina capaz de inibir a atividade da enzima AChE em 50%. Houve uma inibição de 74,42%; 60,11%; 59,45%; 45,36%; 41,43%, nas concentrações de 1,0 mg/mL; 0,5 mg/mL; 0,25 mg/mL; 0,125 mg/mL e 0,00625 mg/mL, respectivamente. Portanto, houve diferença estatisticamente significativa com  $p < 0,05$ . Também observou-se diferenças significativas entre a rivastigmina 1,0 mg/mL e a vitexina 0,125 mg/mL e 0,00625 mg/mL. E diferenças significativas entre a vitexina 0,00625 mg/mL e a vitexina 1,0 mg/mL.

A  $CI_{50}$  encontrada da vitexina foi de (88,38  $\mu$ g/mL), um valor maior do que a  $CI_{50}$  da rivastigmina 1,87  $\mu$ g/mL (SILVA, 2016), um medicamento inibidor da AChE muito utilizado no tratamento de pessoas com Alzheimer.



**Figura 4** - Porcentagem de inibição da enzima nas concentrações: 0,00625 mg/mL (41,43%); ,125 mg/mL (45,36%); 0,25 mg/mL (59,45%); 0,5 mg/mL (60,11%) do controle rivastigmina 1,0 mg/mL (74,42%) 1,0 mg/mL.

Esses valores encontrados de inibição da AchE pela vitexina estão bem próximos aos encontrados na literatura por outros flavonoides. 13 flavonoides isolados da planta medicinal *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae) utilizada no tratamento da doença de Alzheimer demonstraram inibição da AchE que variaram de 57,8 a 133,1

$\mu\text{g/mL}$ , valores bem próximos ao encontrado para vitexina (Ding *et al.*, 2013). Da mesma forma flavonoides (catequinas) isolados da *Camellia sinensis* var. *assamica* (WANG *et al.*, 2017), e o flavonóide linarina, isolado da espécie *Mentha arvensis* (FENG *et al.*, 2015), apresentaram também baixas concentrações inibitórias médias de inibição da AchE. De acordo com dados na literatura os flavonoides demonstram a ação neuroprotetora, relacionadas com as suas propriedades antioxidantes (Vauzour *et al.*, 2008).

#### **4. Conclusões**

A vitexina é uma molécula promissora para a elaboração de medicamentos, por inibir a enzima acetilcolinesterase bem como por sua ação neuroprotetora antioxidante. Nos experimentos realizados a ação inibidora da vitexina foi de  $CI_{50} = 88,38 \mu\text{g/mL}$ , sendo maior do que  $CI_{50}$  o fármaco de referência rivastigmina  $CI_{50} = 1,87 \mu\text{g/mL}$  e a outros flavanoides obtidos de plantas com relatada atividade neuroprotetora. Ainda assim, são necessários testes mais específicos que justifiquem sua utilização em detrimento dos fármacos já existentes no mercado.

## REFERÊNCIAS

BOKDE, A.L.; KARMANN, M.; TEIPEL, S.J.; BORN, C.; LIEB, M; REISER, M.F.; MÖLDER, H.J.; HAMPEL, H. Decreased activation along the dorsal visual pathway after a 3-month treatment with galantamine in mild Alzheimer disease: a functional magnetic resonance imaging study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, p. 147-156, 2009.

BORGHI, S. M.; CARVALHO, T. T.; STAURENGO-FERRARI, L.; HOHMANN, M. S. N.; PINGE-FILHO, P.; CASAGRANDE, R.; VERRI-JR, W. A. Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 76, n. 6, p.1141-1149, 6 jun. 2013.

COSTA, E; OLIVEIRA, A. P; ALMEIDA, J; SIQUEIRA, J. F; ARAUJO, E. Chemical Composition of Essential Oil from the Leaves of *Jatropha mutabilis*(Pohl) Baill (Euphorbiaceae). **Journal Of Essential Oil Bearing Plants**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1156-1160, 2 nov. 2014.

DING, X.; OUYANG, M.; LIU, XIANG.; WANG, R. Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of Flavonoids from the Leaves of *Ginkgo biloba* against Brown Planthopper. **Journal Of Chemistry**, [s.l.], v. 2013, p.1-4, 2013.

ELLMAN, G. L; Courtney, K. D.; Andres, V. JR.; Featherstone, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.88-95, jul. 1961.

ELLMAN, G. L. Tissue Sulfhydryl Groups. **Archive Biochemical Biophysical**, 82, 70, 1959.

FENG, XINCHI.; WANG, XIN.; LIU, YOUPIING.; DI, XIN. Linarin Inhibits the Acetylcholinesterase Activity In-vitro and Ex-vivo. **Iranian Journal Of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 3, p.949-954, 2015.

GIACOBINI, E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, v. 28, p. 512-522, 2003.

HOGAN. D. B. Progress update: Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. [s.l.], v. 3(5), p. 569–578, 2007.

KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.195-203, 2015.

KOELLE, G. B. The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distributions. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.103, p.158, 1951.

LOIZZO, M.R.; TUNDIS, R.; MENICHINI, F.; MENICHINI, F. Natural products and their derivatives as cholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative disorders: an update. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1209-1228, 2008.

MAKHAEVA, G. F. et al. 9-Substituted acridine derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors possessing antioxidant activity for Alzheimer's disease treatment. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 25, n. 21, p.5981-5994, nov. 2017.

MARTINEZ, A; CASTRO, A. Novel cholinesterase inhibitors as future effective drugs for the treatment of Alzheimer's disease. **Expert Opinion On Investigational Drugs**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-12, 22 dez. 2005.

MUFSON, E. J.; COUNTS, S. E.; PERES, S.; GINSBERG, S. D. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 8, n. 11, p.1703-1718, nov. 2008.

PANDOLFI, F. et al. New pyridine derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid aggregation. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 141, p.197-210, dez. 2017.

ROSINI, M.; SIMONI, E.; CAPOROSO, R.; MINARINI, A. Multitarget strategies in Alzheimer's disease: benefits and challenges on the road to therapeutics. **Future Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.697-711, abr. 2016.

SILVA, V. L. Atividades farmacológicas da guatteriofresina, composto isolado da espécie *Guatteria friesiana* (Annonaceae), na terapia da doença de Alzheimer. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Departamento de Farmácia, UFPI, 2016.

SPIRES-JONES, T. L.; HYMAN, B. T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. **Neuron**, v. 82, p. 756-771, 2014.

VAUZOUR, D.; VAFEIADOU, K.; RODRIGUEZ-MATEOS, A.; RENDEIRO, C.; SPENCER, J. P. E. THE neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. **Genes & Nutrition**, [s.l.], v. 3, n. 3-4, p.115-126, 21 out. 2008.

VILLEGAS, S. Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. **Medicina Clinica**, v. 145, p. 76-83, 2015.

WANG, W. et al. Novel acetylcholinesterase inhibitors from Zijuan tea and biosynthetic pathway of caffeoylated catechin in tea plant. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 237, p.1172-1178, dez. 2017.

WIEMANN, J.; LOESCHE, A.; CSUK, R. Novel dehydroabietylamine derivatives as potent inhibitors of acetylcholinesterase. **Bioorganic Chemistry**, [s.l.], v. 74, p.145-157, out. 2017.

ZHANG, RUI-LING.; LIANG, SI-SI.; JIN, M.; HE, T.; ZHANG, ZHI-QI. Simple and sensitive fluorescence assay for acetylcholinesterase activity detection and inhibitor screening based on glutathione-capped gold nanoclusters. **Sensors And Actuators B: Chemical**, [s.l.], v. 253, p.196-202, dez. 2017.

ZAPPI, D. C. et al. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.1085-1113, 2015.

**PÁGINAS RESTRITAS**  
**52 A 78 (CAPÍTULO II)**

## **APENDICE**