

O uso do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. no paciente com Alzheimer

Ingrid Stephany Silva de Paiva Dias¹, Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho², Cinthia Alves Porfiro¹

¹ Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Generalista, Faculdade UniBras, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil

² Laboratório de Química Tecnológica e de Hidráulica e Irrigação, Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil

Correspondência: Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho, Laboratório de Química Tecnológica e de Hidráulica e Irrigação, Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil. E-mail: astronomoamadorgoias@gmail.com

Recebido: Dezembro 20, 2021

Aceito: Janeiro 26, 2022

Publicado: Março 01, 2022

Resumo

Rosmarinus officinalis é uma espécie da família Lamiaceae sendo conhecida popularmente no Brasil por “alecrim do campo, alecrim dourado, alecrim”. A espécie é aromática devido à presença de óleo essencial, uma classe complexa de monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides que são encontrados nas partes aéreas do vegetal. Com isso, o interesse dos estudos sobre os compostos voláteis e suas possíveis ações biológicas principalmente sobre processos patológicos, são motivo de estudo. É notável o emprego de óleos essenciais tanto na farmacologia como na aromaterapia. E o óleo essencial de *R. officinalis* é famoso quanto aos seus compostos voláteis empregados em modelos de inibição da acetilcolinesterase. O objetivo do estudo foi revisar na literatura o uso do óleo de *R. officinalis* e seu uso na fitoterapia da doença de Alzheimer. Foi realizado um levantamento dos estudos (artigos, dissertações e teses) sobre o emprego do óleo essencial de alecrim sobre a inibição da acetilcolinesterase. Como resultados, foram observados que o uso do óleo essencial de *R. officinalis* apresenta uma quantidade significativa de estudos com excelentes resultados de inibição dessa enzima sobre a doença de Alzheimer e na melhora da cognição e memória principalmente em modelos induzidos a demência pela escopolamina. Nota-se que ainda, pouco se sabe sobre o uso do óleo essencial de alecrim, sendo esse estudo, uma revisão dos principais usos biológicos, no entanto, ainda há muito que pesquisar. Podendo ser o óleo de *Rosmarinus officinalis* um novo protótipo farmacológico devido aos seus compostos voláteis com grande aptidão no tratamento de patologias como na doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer, *Rosmarinus officinalis*, Óleo essencial, Gênero *Rosmarinus*, Acetilcolinesterase

Abstract

Abstract text *Rosmarinus officinalis* is a species of the Lamiaceae family and is popularly known in Brazil as "field rosemary, golden rosemary, rosemary". The species is aromatic due to the presence of essential oil, a complex class of monoterpenes, sesquiterpenes and phenylpropanoids that are found in the aerial parts of the plant. Thus, the interest of studies on volatile compounds and their possible biological actions, mainly on pathological processes, are a subject of study. The use of essential oils in pharmacology and aromatherapy is remarkable. And *R. officinalis* essential oil is famous for its volatile compounds used in acetylcholinesterase inhibition models. The aim of the study was to review in the literature the use of *R. officinalis* oil and its use in Alzheimer's disease phytotherapy. A survey of studies (articles, dissertations and theses) on the use of rosemary essential oil on acetylcholinesterase inhibition was carried out. As a result, it was observed that the use of *R. officinalis* essential oil presents a significant amount of studies with excellent results of inhibiting this enzyme on Alzheimer's disease and on improving cognition and memory, mainly in models induced by scopolamine dementia. It is noted that still, little is known about the use of rosemary essential oil, this study being a review of the main biological uses, however, there is still much to research. *Rosmarinus officinalis* oil may be a new pharmacological prototype due to its volatile compounds with great aptitude in the treatment of pathologies such as Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer, *Rosmarinus officinalis*, Essential oil, Genus *Rosmarinus*, Acetylcholinesterase

Resumen

Rosmarinus officinalis es una especie de la familia Lamiaceae y es conocida popularmente en Brasil como "romero de campo, romero dorado, romero". La especie es aromática debido a la presencia de aceite esencial, una clase compleja de monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropanoides que se encuentran en las partes aéreas de la planta. Así, el interés de los estudios sobre compuestos volátiles y sus posibles acciones biológicas, principalmente sobre procesos patológicos, es objeto de estudio. Destaca el uso de aceites esenciales en farmacología y aromaterapia. Y el aceite esencial de *R. officinalis* es famoso por sus compuestos volátiles utilizados en los modelos de inhibición de la acetilcolinesterasa. El objetivo del estudio fue revisar en la literatura el uso del aceite de *R. officinalis* y su uso en la fitoterapia de la enfermedad de Alzheimer. Se realizó un relevamiento de estudios (artículos, disertaciones y tesis) sobre el uso del aceite esencial de romero en la inhibición de la acetilcolinesterasa. Como resultado, se observó que el uso del aceite esencial de *R. officinalis* presenta una cantidad significativa de estudios con excelentes resultados de inhibición de esta enzima en la enfermedad de Alzheimer y en la mejora de la cognición y la memoria, principalmente en modelos inducidos por demencia escopolamina. Se observa que aún se sabe poco sobre el uso del aceite esencial de romero, siendo este estudio una revisión de los principales usos biológicos, sin embargo, aún queda mucho por investigar. El aceite de *Rosmarinus officinalis* puede ser un nuevo prototipo farmacológico por sus compuestos volátiles con gran aptitud en el tratamiento de patologías como la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Alzheimer, *Rosmarinus officinalis*, Aceite esencial, Género *Rosmarinus*, Acetilcolinesterasa

1. Introdução

Inúmeras doenças afligem o homem desde seu princípio. Várias doenças são de cunho genético, hereditário ou que sofrem alguma influencia do ambiente como (distrofias tipo cinturas, musculares, de Duchenne e Becker, mal de Parkinson, e a desordem neurodegenerativas da doença de Alzheimer, dentre outras) e outras adquiridas causadas por (vírus, bactérias, fungos, protozoários etc.) (Zatz, 2002; Júnior et al., 2004).

A doença de Alzheimer (DA) é um mal que aflige o homem com princípios fundamentais neurológicos, onde se observa a degeneração dos neurônios, sendo esta, progressiva e fatal que ocasiona perda de memória e comprometimento do sistema cognitivo. Nos tratamentos modernos ainda não existe uma cura para essa patologia, somente ações terapêuticas paliativas vêm sendo testadas e aplicadas para alcançar um resultado eficaz frente à doença, no entanto, ainda pouco se conhece sobre as manifestações e por que o sistema nervoso central entra em processo neurodegenerativo (Falco et al., 2016; Barbosa et al., 2020).

O acometimento ocorre principalmente em pacientes idosos e indivíduos com parentesco de doenças neurodegenerativas, onde a cada 5 anos a taxa nos números de pacientes com esta condição neurodegenerativa dobram (Moraes e Silva et al., 2018). Além disso, é uma doença crônica com progressão dos sintomas de demência e esquecimento, com perda significativa das funções cognitivas, originando uma série de complicações, como a depressão, ansiedade e desorientação do paciente (Mendes et al., 2020; Alzheimer's Association, 2020).

O tratamento paliativo da doença de Alzheimer tem como foco, retardar os sintomas cognitivos, por meio de drogas sintéticas como a Tacrina (THA, Cognex[®], 1) (C₁₃H₁₄N₂), nome IUPAC 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina que foi o primeiro fármaco sintético desenvolvido por Adrien Albert, utilizado como inibidor reversível da acetilcolinesterase aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso terapêutico, demonstrando efeito moderado, mas significativo no alívio dos sintomas de DA de intensidade leve e moderada, mas possui sérios efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade, que têm forçado os pacientes a descontinuarem o tratamento. Além da Tacrina, outros três fármacos são bastante utilizados como o Donepezil (2, Aricept[®]), a Rivastigmina (3, Exelon[®]) e, a Galantamina (4, Reminyl[®]), e a Memantina, também um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA (N-metil-D-Aspartato) sendo utilizado nos casos moderados e graves de DA, também aprovado pela FDA, European Medicines Agency (EMA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Puangthong & Hsiung, 2009; Oliveira et al., 2019).

Um dos caminhos promissores para o tratamento de Alzheimer é focar no aumento dos níveis de acetilcolina, este, um neurotransmissor envolvido nos processos de aprendizagem, cognição e de memorização (Batista & Nascimento-Júnior, 2016; Falcão et al., 2020). O uso de fitomoléculas no tratamento de DA, já é bem conhecido e difundido entre a medicina e a fitoterapia, a galantamina, um alcaloide extraído de plantas da família Amaryllidaceae vem sendo utilizado no tratamento de Alzheimer (Trevisan & Macedo, 2003; Sicras &

Rejas-Gutiérrez, 2004; Pousa et al., 2007; Penido et al., 2017).

Contudo, inúmeros óleos essenciais também vêm apresentando bons resultados minimizando os efeitos deletérios causados nesse mal (Fernandes & Scapin, 2020). Assim, diversos óleos essenciais (OE), tem sido pesquisado com a finalidade de inibir a AChE, pois eles atuam como neuroprotetores, como é o caso das espécies botânicas Gerânio, Ruta, Palmarosa, Copaíba, e do alecrim dentre outros (Zanella et al., 2018; Arruda et al., 2019; Silva et al., 2020; Santos et al., 2020; Fernandes & Scapin, 2020).

Esses óleos essenciais são provenientes do metabolismo secundário das plantas, os quais contêm complexas estruturas químicas voláteis, lipofílicas, com baixo peso molecular, sendo geralmente odoríferos apresentando diversos grupos funcionais onde muitos desses com ação fitoterapêutica, tais como: álcoois, compostos monoterpênicos, diterpênicos, fenilpropanoides, sesquiterpenos oxigenados e/ou hidrocarbonados (Morais, 2009; Souza et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

O estudo com óleo essencial do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) torna-se relevante devido suas propriedades farmacológicas como atividade antioxidante, anti-inflamatória e com efeito terapêutico sobre os sintomas deletérios causados pelo mal de Alzheimer, na inibição da acetilcolinesterase (Souza et al., 2012; Tiuzzi & Furlan, 2016). A investigação sobre o óleo volátil de alecrim contribui para o conhecimento das características farmacológicas e etnobotânica do vegetal, devido à diversidade de constituintes químicos de uso fitoterapêutico, como também discutido por Porte e Godoy (2001), Ribeiro (2011), Lee et al. (2020).

Assim, pela relevância deste estudo de revisão bibliográfica, o objetivo foi levantar os efeitos terapêuticos do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* em pacientes com Alzheimer, bem como, relatar os principais sinais e sintomas que a doença acomete através de levantamento bibliográfico.

2. Material e Métodos

A pesquisa de revisão bibliográfica é de âmbito qualitativo e descritivo conforme descrito por Pereira et al. (2018), sobre a importância do uso do óleo essencial de *R. officinalis* no tratamento alternativo fitomedicinal da doença de Alzheimer.

A revisão dos artigos, dissertações e teses foram realizadas nas bases de dados: periódicos da CAPES, PubMed, Science Direct da Elsevier, Wiley on line library, Base de dados da Springer-Nature, DOAJ, Clase, ACAAP, ibictoisbr, Taylor & Francis, infoMED, LivRe, PsycINFO, PubMed, BVE, lilacs, Scopus, Latindex, Imbiomed, BMC, Hindawi, SciELO Brasil, SciELO Cuba, ACS – American Chemical Society, Google Acadêmico.

Foram utilizados os descritores em Português, Inglês e/ou Espanhol nas buscas: Óleo essencial de *Rosmarinus officinalis*, Aceite esencial de *Rosmarinus*, *Rosmarinus officinalis*, Essential oil of *Rosmarinus officinalis*, Doença de Alzheimer; Mal de Alzheimer; Acetilcolinesterase e Alzheimer, Acetylcholinesterase and Alzheimer's, Neuroprotective natural, Alzheimer's disease, Alzheimer dementia. A busca nas bases de dados de foi realizada sem recorte de tempo conforme proposto por Valle et al. (2017).

Em seguida, iniciou-se a leitura seletiva, que permitiu determinar qual material bibliográfico realmente era de interesse da pesquisa através dos descritores, salvo as literaturas específicas. No critério de exclusão foram utilizados os artigos com temas não associados ao da pesquisa através dos descritores e repetidos.

Idoso e o envelhecimento

A expectativa de vida da população mundial tem crescido e com ela também cresce a preocupação com o aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas, uma vez que têm maior possibilidade de ocorrer com o declínio fisiológico das funções do organismo, devido ao processo natural de envelhecimento (Miranda; Mendes; Silva, 2016).

De acordo com Miranda, Mendes e Silva (2016), e Reis et al. (2017) o significado de idoso engloba os indivíduos a partir de 60 anos, para os países emergentes e de 65 anos, para os países desenvolvidos. No Brasil, a Política Nacional do Idoso estabelece a faixa etária igual e superior 60 anos (Brasil, 2020). Estar idoso, não é necessariamente estar doente, envelhecer está associado a um bom nível de saúde (Kalache, 2008; Marinho et al., 2016).

Um crescimento da população idosa está se estabelecendo, tanto em âmbito nacional quanto mundial. Analisando-se as projeções populacionais, identifica-se um crescimento exorbitante quanto à participação dos

idosos de 60 anos de idade ou mais na população brasileira, e que equivalerão a uma taxa superior a 35%, em meados 2070 (Brasil, 2020). Essa expressiva progressão numérica decorre em consequência de alguns fatores, destacando-se a diminuição da natalidade, acesso ao saneamento básico, programas de saúde familiar, maior acesso ao sistema único de saúde (SUS), gerando assim o aumento da expectativa média de vida (Souza et al., 2018).

Outro ponto importante é o desenvolvimento da medicina, que influencia diretamente sobre a taxa da expectativa de vida, tendendo a aumentar e, conseqüentemente, paciente com idade mais avançada têm procurado os cuidados profissionais da saúde, motivo que se leva a um estudo mais aprofundado da senilidade (Ciosak et al., 2011). Pois é de conhecimento, que o Brasil iniciou o novo século XXI com a população idosa crescendo proporcionalmente quase oito vezes mais que os jovens, e quase duas vezes mais que a população em geral, é o que se pode concluir segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Miranda; Mendes & Silva, 2016; Mendes et al., 2018).

Ainda sobre o crescimento da população idosa, Jardim, Medeiros e Brito (2006), também discutem sobre o crescimento de forma progressiva no Brasil, seguindo uma curva de crescimento acelerado, por isso, existe a necessidade de políticas públicas que venham a atender adequadamente às perspectivas dessa população, pois é de conhecimento, que o Brasil não se projetou adequadamente para atender às necessidades da população idosa, assim, o envelhecimento é tratado como um problema de saúde pública, e não como uma conquista, sendo os idosos vistos como um encargo para a família, para o Estado e para a sociedade.

Em relação à extensão assumida pela problemática do idoso como indivíduo na sociedade, dentre seus princípios fundamentais assegurados pela constituição, Breviglieri e Morais (2015), Locatelli (2017) e Ferreira et al. (2017), ressaltam que, ela tem provocado mudanças na forma como a sociedade trata e representa a velhice entre seus entes queridos, onde ainda o pensamento é de que o idoso é representado por inúmeras doenças que possivelmente vão se manifestando com a idade.

Assim, pode-se dizer que diferentes imagens sobre a velhice são produzidas em função de determinados meios sociais e conforme os fatores envolvidos, os significados e valores associados à velhice diferem a partir do referencial biológico, dos fatores não biológicos como os sociais, econômicos e psicológicos, marcando profundamente o ritmo natural, a natureza, a estrutura e as significações do que seja envelhecer para o idoso portador ou não de patologias (Guerra & Caldas, 2010; Fachine & Trompieri, 2012; Faller; Teston & Marcon, 2015; Torres; Camargo & Bousfield, 2016).

No estudo de Fonseca (2016), o pesquisador adverte que os seres humanos passam por um ciclo vital natural, os quais nascem, crescem, amadurecem, envelhecem e morrem. Como parte deste ciclo fechado, o processo de envelhecimento é considerado eficaz a todos os seres vivos, de forma que, quando um indivíduo chega à velhice, todo esse processo que ele viveu, torna-se uma conquista que ultrapassaram os desafios da vida e de sabedoria.

Conforme Giatti e Marreto (2003) e Matsudo (2006) o processo de envelhecimento é acompanhado, muitas das vezes, por um estilo de vida ativo. Isto é favorecido através das capacidades físicas, o que gera maior aptidão funcional e conseqüente independência.

Nos estudos de Lima e Rivemales (2013), e Jobim e Jobim (2015) os pesquisadores complementam que, no envelhecimento são grandes as modificações que ocorrem em todo o organismo dos idosos, e essas podem ser observadas também em todos os órgãos e sistemas que formam o indivíduo, como nos tecidos musculares e ósseos, no tecido hematopoiético, no sistema circulatório, respiratório, endócrino e imunológico, caracterizando-se pela perda das reservas funcionais dependentes dos efeitos genéticos que regulam a longevidade, bem como, o estilo de vida de cada pessoa.

Ainda conforme Ferreira, Barbosa e Alchieri (2018) complementam afirmando que no envelhecimento, além de alterações biológicas, ela traz mudanças psicológicas (alterações cognitivas, mudança de humor) e psicossociais que afetam o relacionamento do idoso consigo mesmo, com a família, e a sociedade.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita em meados de 1907 pelo neuropatologista e psiquiatra alemão Alois Alzheimer, sendo a causa da maior prevalência no grupo etário pré-senil e senil, com aumento gradativo no envelhecimento populacional (Ximenes; Rico & Pedreira, 2014). No estudo de Gutierrez et al. (2014), os pesquisadores complementam que, a DA é uma doença com respostas cognitivas com perda de ligação temporal entre os fatos, pensamentos e memórias, progredindo para um estágio crônico degenerativo extenso, onde a união entre a demência e o envelhecimento é uma realidade para os próximos anos do paciente.

O Alzheimer é conhecido como uma doença em idosos. Embora estejam disponíveis tratamentos específicos profiláticos e alguns experimentais como o Canabiol e/ou Resveratrol que podem modular o curso da doença e amenizar os sintomas (Rosa et al., 2017; Barbosa et al., 2020).

Complementando o estudo anterior, Filho, Neto e Maia (2013), explicam que existe uma estimativa com uma taxa de 10% da população mundial acima de 65 anos seja acometida pelos sintomas da doença Alzheimer. Já a população acima de 85 anos apresenta incidência de 50%. E que a partir dos 60 anos, todas as depressões e psicoses de difícil tratamento podem ser um prognóstico dessa doença, e até agora não existe cura ou prevenção, e vários motivos desencadeadores da DA ainda são desconhecidos.

De acordo com Miranda, Mendes e Silva (2016) e Targino e Santos (2018), ainda não se conhece a causa específica da doença de Alzheimer. Por isso, a sintomatologia inicial dessa doença constitui-se em distúrbios cognitivos e comportamentais, e não motores. Já Nitzsche, Moraes e Júnior, (2015), no entanto os principais sintomas de ordens neuropatológicas e bioquímicas são perdas mais sérias em outras funções cognitivas, como o ajuizamento, no raciocínio, e nas habilidades visuoespaciais.

Apesar de inúmeras pesquisas ao longo dos anos, ainda não se conhece bem o mecanismo da doença. No Brasil, o dia Nacional de Conscientização da Doença de Alzheimer foi instituído pela Lei nº 11.736/2008, onde se estima que existam 1,2 milhão casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico e, no mundo, cerca de 35,6 milhões de pessoas são diagnosticadas com a doença de Alzheimer (Abraz, 2020). Em números, os dados apontam que na Turquia foi o país com maior prevalência padronizada com 1192 casos por 100 mil habitantes, seguida do Brasil com (1037, 882-1220), Nigéria com (397, 335-462) e Gana com (406, 342-483) estes dois últimos tiveram estimativas de prevalência padronizadas por idade mais baixas (Oliveira, 2019).

Concomitante com a grande porcentagem de casos da DA no mundo e principalmente no Brasil, à medicina vem se empenhando a cada ano com modernos equipamentos, técnicas e medicamentos, buscado garantir maior conhecimento e aumento na melhora da qualidade de vida de pacientes com Alzheimer. A Ciência vem buscando desenvolver e conhecer os mecanismos inerentes da DA, tratamento eficaz, e a busca da cura (Caetano; Silva & Silveira, 2017).

Ainda, segundo Wajman et al. (2014) na DA existem três estágios evolutivos: leve, moderado e grave. Em casos de demência leve o paciente ainda possui sua independência em suas tarefas básicas, mas com dificuldade na linguagem, e inicia-se a perda evolutiva da memória. No estágio moderado é caracterizado com a perda mais efetiva da memória, e no estágio grave com demência e dependência completa.

De acordo com Ximenes, Rico e Pedreira (2014) e Rodríguez e Herrera, (2014), a doença é silenciosa e contínua, podendo levar entre 2 a 15 anos, para o seu desenvolvimento pleno e com auge nas manifestações dos sintomas. O principal sintoma de demência é identificado pela redução constante da memória, linguagem e outras zonas de cognição que modificam o comportamento habitual no meio social e familiar, prejudicando assim a qualidade de vida do paciente, clinicamente, há sérias mudanças morfológicas no cérebro conforme apresentado na (Figura 1).

A Associação Brasileira de Alzheimer - Abraz (2020) ainda discutem, sobre os subdiagnósticos dessa doença pelas secretarias de saúde em vários estados brasileiros. Os sintomas da doença são interpretados como próprios do envelhecimento, o que confunde e retarda o correto diagnóstico e tratamento, sendo que esta forma de demência já foi diagnosticada em mais de 50% dos pacientes internados, com taxa de mortalidade superior a 30% sobre os diagnósticos mal analisados.

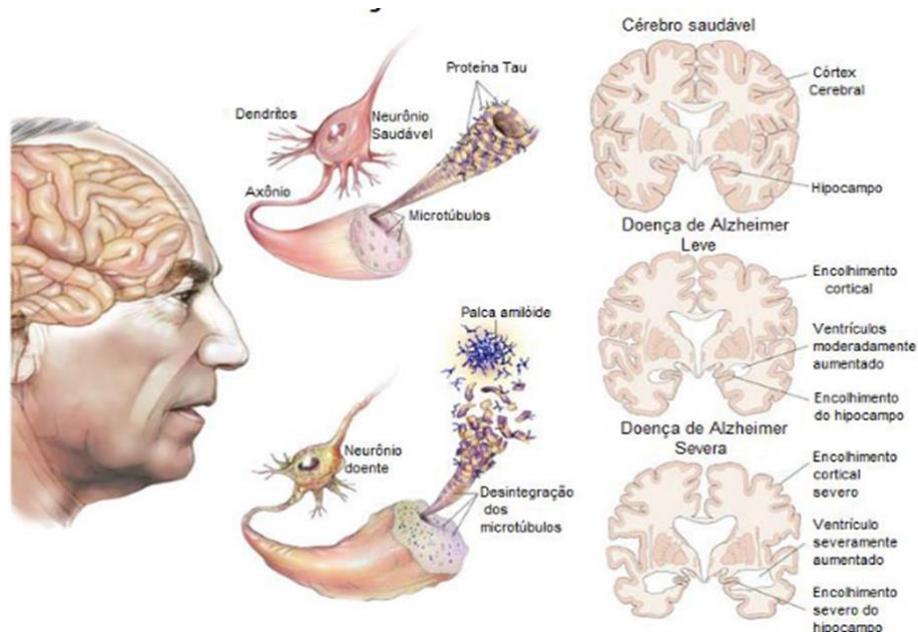


Figura 1. A doença de Alzheimer e o seu desenvolvimento, do cérebro saudável aos sintomas severos. Fonte: Bassani, (2016).

Manifestação da doença de Alzheimer

A expectativa de vida da população mundial tem crescido, e com ela também cresce a preocupação com o aumento na incidência de doenças crônicas neurodegenerativas, uma vez que têm maior possibilidade de ocorrer no declínio fisiológico das funções do organismo, devido ao processo natural de envelhecimento (Miranda; Mendes & Silva, 2016).

Com o desenvolvimento da medicina moderna, a expectativa de vida principalmente dos brasileiros, tende a aumentar e, conseqüentemente, os pacientes com idade mais avançada têm procurado os cuidados por profissionais de saúde, motivo este, que se leva a um estudo mais aprofundado da senilidade (Ciosak et al., 2011). Pois é de conhecimento, que o Brasil iniciou o novo século com aumento da população idosa, que cresce proporcionalmente oito vezes mais que a porcentagem de jovens e duas vezes mais que a população geral. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Miranda; Mendes & Silva, 2016).

De acordo com Nascimento et al. (2013) o processo de envelhecimento é acompanhado, muitas vezes, por um estilo de vida inativo. Isto favorece o declínio das capacidades físicas, o que gera perdas na aptidão funcional e conseqüente dependência. O estudo de Jobim e Jobim (2015) complementa que no envelhecimento são grandes as modificações que ocorrem no organismo dos idosos e essas podem ser observadas em todos os sistemas: muscular, ósseo, circulatório, pulmonar, endócrino e imunológico, que reflete pela perda das reservas funcionais, dependendo de determinantes genéticos que regulam a longevidade e as condições e estilo de vida.

Fridmam et al. (2004), e García-Ayllón et al. (2011) vão mais além sobre a DA, onde em estudo, discorrem sobre o estabelecimento do Alzheimer sendo devido ao acúmulo de evento genéticos e ambientais moldando a vida do idoso, onde muitas das vezes sedentário, como discutido anteriormente. Hoje já se conhece que os genes codificadores para a APP (β -amiloide (A4) de proteína precursora), P-tau, apoE (apolipoproteína E), PSEN 1 (presenilina 1) e PSEN 2 (presenilina 2) estão associadas na manifestação da DA. Esses quatro genes agem separadamente em diferentes sítios, sendo estes, até o presente momento, de maior importância no estudo de marcadores moleculares para DA, há outros, como pode ser observado na (Tabela 1).

Tabela 1. Genes e regiões genômicas possivelmente associadas nas manifestações do Mal de Alzheimer.

Gene	Localização Cromossômica
Presenilina 2 (PSEN2)	1q31-q42
Macroglobulina α -2 (M2 α)	12p13.3-12.3

Presenilina 1 (PSEN1)	14q24.3
Enzima de conversão de Angiotensina I (ECA)	17q23
Apolipoproteína E (apoE)	19q13.2
Proteína precursora Amiloide (PPA)	21q21.3
Proteína de ligação β -cálcio S100 (PL β C100)	21q22.3
Fosfolipase A ₂ citosólica (cPLA ₂ , PLA ₂ G ₄ A)	1q25

Fonte: Fridmam et al. (2004).

O estudo de Ferreira, Meireles e Ferreira (2018), complementa afirmando que no envelhecimento, além de alterações biológicas, ela traz mudanças psicológicas e sociais que afetam o relacionamento do idoso consigo mesmo, com a família, amigos e a sociedade.

Sintomas e diagnóstico

O Alzheimer apresenta maior porcentagem em pacientes idosos, diagnosticados, no entanto, este fato não dominante entre esta população. Existem casos em que pessoas ainda longe de serem idosas, podem ser acometidas e apresentarem os primeiros sintomas da doença, bem como sofrer com as limitações por ela causadas (Costa et al., 2019).

Para Lucas, Freitas e Monteiro (2019), os sintomas que acomete os pacientes de forma geral é o esquecimento ou perda de memória, sintoma inicial e mais comum entre os pacientes, o qual gera frustração. Devido a esse sintoma inicial, o paciente pode tornar-se confuso, irritável, com humor instável, agressivo, além de apresentar dificuldades de comunicação e, com o desenvolvimento da doença, o paciente perde a noção da realidade que o cerca.

No estudo de Alvarenga et al. (2018) os pesquisadores ressaltam que os pacientes com Alzheimer tornam-se incapazes de realizar a menor tarefa, deixam de reconhecer os rostos familiares, ficam incontinentes e acabam, quase sempre, acamados e/ou precisando de cuidados de enfermagem (cuidador) particular ou em hospitais ou casas de repouso. Segundo Costa (2019), a doença de Alzheimer leva o doente a esquecer, com muita frequência, os fatos recentes do seu cotidiano, desde fatos simples até aqueles de maior relevância passam a ser esquecidas, tais como eventos, datas, localização de endereços e de pessoas, etc.

No estudo de Araújo et al. (2015) acrescentam que, nos estágios intermediários dos pacientes tornam-se mais limitados, com o esquecimento de palavras que costumava utilizar, na compreensão, completo mutismo, apraxia e agnosias. Ler e escrever também se tornam atividades extremamente difíceis e/ou impossíveis, e as tarefas cotidianas já não podem ser executadas.

Sereniki e Vital (2008), e Wan et al. (2020) ressaltam, que a progressão da doença ocorre de modo diferenciado entre os pacientes, não sendo possível estabelecer um período para a ocorrência da mesma, em que determinado momento a doença expande-se por todo o cérebro do paciente. A alteração afetiva pode ser dominada por irritabilidade, com períodos de raiva e violência e associada com alteração de humor. Bremenkamp et al. (2014) discorrem em estudo de pesquisa realizado com portadores de Alzheimer na cidade de Vitória, estado do Espírito Santo, Brasil, onde avaliaram qual a manifestação, número de casos e a porcentagem destes, conforme (Tabela 2).

Tabela 2. Principais manifestações, número e porcentagem em casos de pacientes portadores de Alzheimer avaliados na Cidade de Vitória, estado do Espírito Santo, Brasil.

MANIFESTAÇÃO	NÚMERO E PORCENTAGEM
DELÍRIO	18 (36%)
ALUCINAÇÕES	24 (48%)
AGITAÇÃO	33 (66%)
DISFORIA	23 (46%)
ANSIEDADE	23 (46%)
EUFORIA	11 (22%)
APATIA	28 (56%)
DESINIBIÇÃO	12 (24%)
IRRITABILIDADE	22 (44%)
COMPORTAMENTO MOTOR ABERRANTE	33 (66%)
COMPORTAMENTO NOTURNO	22 (44%)
ALTERAÇÃO ALIMENTAR	23 (46%)

Fonte: Bremenkamp et al. (2014).

Conforme Costa et al. (2019) o diagnóstico em um paciente com provável mal de Alzheimer só pode ser estabelecido clinicamente a partir de um quadro clínico e da exclusão de outros casos que podem provocar demência, sendo estes realizados por exames laboratoriais e neuropatológicos.

Barros (2017) acrescenta que, a utilização das técnicas de ressonância magnética funcional e estrutural é de fundamental importância para o auxílio no diagnóstico precoce da doença Alzheimer, entretanto, as técnicas por si só não confirmam o acometimento por esta patologia. Na Figura 2, estão apresentadas pranchas de um cérebro humano sadio e outro em estado avançado com Alzheimer por ressonância magnética nuclear (RMN).

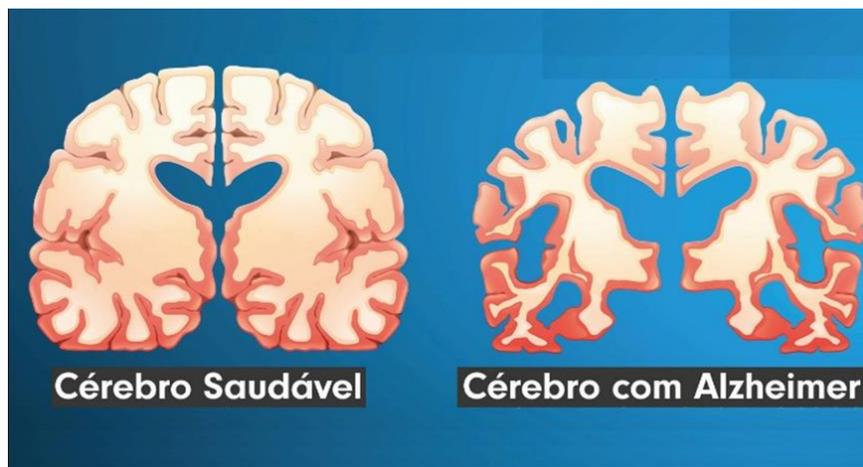


Figura 2. Esquema fictício de ressonâncias magnéticas nucleares (RMN) em pacientes com Alzheimer. Fonte: Barros (2017).

Ainda na Figura 2, Smith (1999) complementa que, observa-se atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. A pesquisadora complementa que é possível ainda observar em casos clínicos acúmulo da proteína β -amilóide nas placas senis e da microtubulina tau nos novos neurofibrilares.

Frota et al. (2011) em estudo, descrevem vários passos para o diagnóstico como demência (interferem na habilidade, declínio dos níveis de funcionamento e desempenho, não são explicáveis por delirium),

comportamento cognitivo (anamnese do paciente, avaliação cognitiva objetiva com exame mental), comprometimento cognitivo (memória, funções executivas, habilidades visuais-espaciais, linguagem, personalidade), dentre outras.

Tratamento

O tratamento multidisciplinar para o Alzheimer busca tratar os sinais e sintomas da enfermidade, aliviando as alterações comportamentais e os déficits cognitivos, melhorando desta forma, a qualidade de vida do indivíduo e proporcionando maior autonomia. Além disso, existem as terapias aplicadas de maneira multidisciplinar que complementam os fármacos, como: orientação nutricional, treinamento cognitivo, programas de exercícios físicos, informação e suporte psicológico aos cuidadores e familiares (Bertazone et al., 2016; Souza, 2019).

De acordo com Gauthier (1999), Minett e Bertolucci (2000), Trevisan e Macedo (2003), e Guimarães, Pinto e Tebaldi (2015), no tratamento farmacológico, os principais fármacos aprovados para o seu uso são os inibidores da colinesterase (IChE), em que a base fisiopatológica se fundamenta no déficit colinérgico e seu mecanismo de ação objetiva elevar a disponibilidade sináptica da AChE através da inibição das suas enzimas acetil, catalíticas e butirilcolinesterase, sendo que a posologia de medicamentos são orientados pelo médico conforme o quadro clínico (grau e evolução da doença) do paciente.

De acordo com García-Ayllón et al. (2010), Toogood, (2011), Pohanka, 2014, Prieto et al. (2016), e Zueva et al. (2019), a AChE é uma enzima do grupo das hidrolases estando presente na maioria dos seres vivos, estando presente no sistema nervoso e nos músculos. A AChE é responsável pela regulação da concentração de ACh, este, um neurotransmissor envolvido na sinapse colinérgica no SNC, que permite a transmissão do sinal nervoso no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP). Estudos sobre a inibição da AChE, vem sendo aplicados em tratamentos de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Na Figura 3, está apresentado esquematicamente, o processo de transmissão e controle nervoso das sinapses.

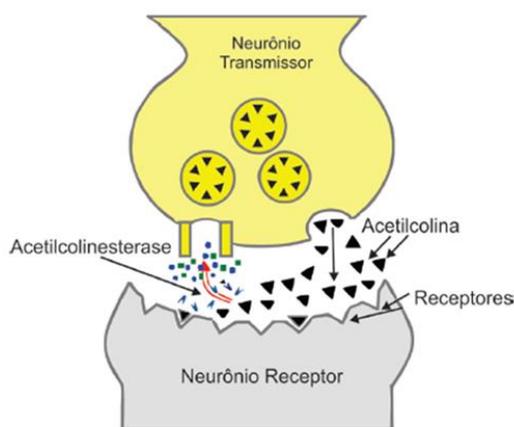


Figura 3. Transmissão de impulso, e fenda sináptica entre dois neurônios. Processo de liberação e reabsorção de colina (Ch) e reconversão em acetilcolina (ACh). Fonte: Petronilho, Pinto, Villar, (2011).

De acordo com Patrick, (2001), e Petronilho, Pinto e Villar (2011), o ACh é um neurotransmissor localizado na região terminal dos neurônios (axônio terminal). Esse neurotransmissor fica armazenado em vesículas sinápticas, e quando um impulso nervoso é deslocado para o axônio terminal, esse neurotransmissor é liberado pelo neurônio para a fenda sináptica onde se liga aos receptores colinérgicos que estão próximos ao neurônio.

Quando a acetil colina interage com os receptores, regenera esse impulso nervoso, havendo a continuidade da transmissão desse impulso. Após transmitir o impulso nervoso, o processo de interação com ACh com o receptor, tem que ser interrompido, evitando o excesso de transmissão nervosa, evitando o mal funcionamento do sistema. No organismo como discutido anteriormente, a produção de AChE, recolhe o neurotransmissor ACh realizando uma modificação na sua estrutura molecular convertendo-a em colina (Ch) que é então reabsorvida pelo primeiro neurônio transmissor do impulso reconvertendo em ACh sendo novamente utilizado em um novo impulso de transmissão. Essa modificação da ACh ocorre através de um processo de hidrólise como observado na Figura 4.

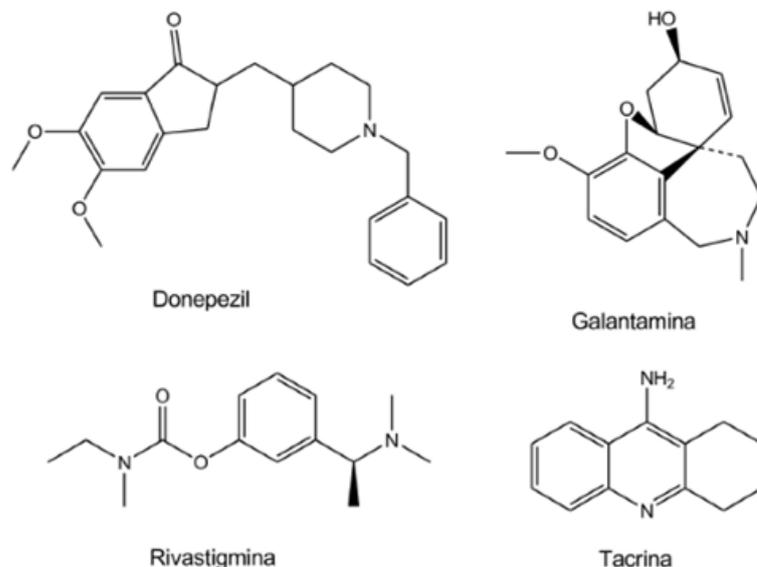


Figura 5. Moléculas em bastão dos principais fármacos inibidores da AChE utilizados no tratamento de Alzheimer. Fonte: Petronilho, Pinto & Villar (2011).

De acordo com Vale et al. (2011), Chaves et al. (2018), e Carvalho, Cristino e Limberger (2018), entre os medicamentos usados para a doença de Alzheimer pode-se citar:

- Tacrina foi o primeiro medicamento a ser empregado em grande escala para o tratamento, porém, necessita de quatro administrações por dia e pode acarretar modificações nas enzimas hepáticas em aproximadamente 30-40% dos usuários, no entanto, entrou em desuso com a introdução de novos IChEs;
- Donepezila, é considerado o medicamento de primeira linha para melhorar ou reduzir a velocidade da perda de memória na doença de Alzheimer, inibindo as duas enzimas que deterioram a acetilcolina, a AChE e a butilcolinesterase (BuChE), possibilitando mais acetilcolina para o cérebro;
- Rivastigmina inibe a AChE com seletividade para o córtex cerebral e o hipocampo, possuindo uma ação significativa na memória e na cognição;
- Galantamina é um medicamento que apresenta duplo mecanismo de ação, em que, além de impedir a AChE, também consegue modular os receptores nicotínicos, aumentando a transmissão colinérgica.
- Memantina (Ebix)[®] é a principal alternativa glutamatérgica, seu efeito é bloquear estes receptores e reduzir assim a excitotoxicidade do glutamato, apresentando ações benéficas nas tarefas da vida diária, na função cognitiva e nos comportamentos de indivíduos com DA grave ou moderada.

Segundo a Abraz (2019), os medicamentos para tratamento do Alzheimer são fornecidos gratuitamente pelo SUS que são: Rivastigmina (cápsula de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; e frasco de 120 mL - 2 mg mL⁻¹), Rivastigmina adesivo transdérmico (5 cm e 10 cm), Donepezila (comprimido de 5 mg e 10 mg) e Galantamina (comprimido de 8 mg, 16 mg e 24 mg).

Já o tratamento não farmacológico, segundo Cruz et al. (2015); Carreiro et al. (2018) e Rodrigues et al. (2018), explicam que eles visam a estimulação cognitiva, auxiliando o indivíduo a se adaptar à patologia, e pode preservar por maior tempo sua autonomia, incentivando-o a exercitar seu corpo e sua memória, sendo consideradas maneiras de incentivar a função cognitiva, associadas a terapêutica medicamentosa, colaborando na estabilização ou resultando em uma leve melhora dos déficits funcionais e cognitivos como:

Terapia gênica – sendo esta uma nova técnica que beneficia os indivíduos com DA, bem como inserem genes capazes de produzir proteínas que colaboram com o organismo doente, empregando métodos de DNA recombinante;

Estimulação Cognitiva e Social – sendo o objetivo de estimular a cognição e minimizar as dificuldades dos pacientes a partir de estratégias compensatórias, para que façam uso de recursos intelectuais disponíveis de maneira sólida (Figura 6).

Estimulação social – são iniciativas que priorizam o contato social dos pacientes, estimulando as habilidades de comunicação, convivência e afeto, promovendo integração e evitando a apatia e a inatividade diante de dificuldades, com atividades de lazer, culturais, datas importantes e de festividades.



Figura 6. Estimulação cognitiva, e melhora da qualidade de vida em idosos. Fonte: Conviva, Day Care (2017).

Alguns métodos não farmacológicos empregados são descritos a seguir na (Tabela 4).

Tabela 4. Métodos alternativos não farmacológicos para o incentivo ao idoso e ao portador de doença de Alzheimer.

Métodos empregados	Descrição e benefícios
Fisioterapia	Com objetivo de permanecer a capacidade física pelo maior tempo provável; Intervir nos elementos que são tratáveis, buscando ressaltar pontos positivos do paciente, que colaborem para a otimização dos objetivos propostos. A conduta fisioterapêutica é executada conforme a fase da doença em que o paciente se encontra e as modificações que ele possui.
Vitaminas C, D e E	São primordiais para a produção de noradrenalina e a dopamina, age como antioxidante protegendo os neurônios em relação ao estresse oxidativo. O sistema de defesa não enzimático inclui compostos com características antioxidantes como a vitamina C (ácido ascórbico) sendo um potencial agente contra a oxidação celular. Os indivíduos com hipovitaminose D têm declínio cognitivo mais acelerado e aumento do risco de desenvolver DA em quase três vezes, e seu consumo apropriado pode prevenir ou atrasar o aparecimento da demência. Já a vitamina E, apresenta ação antioxidante, ocasionando um desaceleramento do processo de envelhecimento celular, prorrogando o desenvolvimento da patologia.
Musicoterapia	Visa proporcionar efeitos duradouros, recupera o humor, a função cognitiva e o comportamento; Podem também entrar em contato com suas emoções e lembranças, compreendendo e manifestando, dentro da sua capacidade cognitiva atual e motora e social.
Atividade Física	Colabora para o prolongamento da autonomia, recuperando as capacidades funcionais e reconstruindo os laços afetivos e sociais. Os benefícios da prática de atividade física para idosos dependem da rotina, de como se processa o envelhecimento e do tempo de exercício físico realizado. Executar exercícios físicos pode elevar os níveis de neurotransmissores, recuperando assim a função cognitiva em pessoas com prejuízo mental, podendo ser preventiva, pois colabora no tratamento de danos traumáticos cerebrais, essencialmente em doenças neurodegenerativas, como o DA. Há aplicativos como o <i>Elephant</i> que conta com exercícios lúdicos e ao mesmo tempo estimulantes, categorizados em cognitivos, lógicos, lembranças pessoais e de atividades físicas, focando na estimulação para melhora da qualidade de vida.

Fontes: Resende, Carvalho e Santos, (2014); Rocha et al. (2017); Rodrigues, Ilha e Colpo (2018); Bigueti, Lellis e Dias, (2018); Santos, Rodrigues e Monteiro, (2020); Marinho, (2020), e Júnior et al. (2020).

Sistemática de Rosmarinus officinalis L.

A seguir está apresentada na Tabela 5, a classificação e distribuição de *R. officinalis*.

Tabela 5. Classificação e distribuição de *Rosmarinus officinalis L.*

Divisão	Angiospermae
Classe	Dicotyledoneae
Subclasse	Asteridae
Subordem	Solanales (Tubiflorae)
Família	Labiatae (Lamiaceae)
Gênero	<i>Rosmarinus</i>

Espécie *Rosmarinus officinalis* L.

Fonte: Autores, 2020.

R. officinalis Linn. é uma planta aromática pertence à família Labiatae e gênero *Rosmarinus* (Tabela 1), sendo conhecida popularmente por “alecrim, alecrim-dourado, alecrim-comum, rosmaninho, alecrim-do-campo” (Schoffel et al., 2019). A espécie apresenta porte arbustivo, perene, lenhosa, muito ramificada, atinge cerca de ~1 m de altura, com caules retos; as folhas pequenas, apresentando comprimento entre 2-4 cm e largura entre 1-4 mm de diâm., lineares, estreitas, opostas, sésseis, coriáceas com bordas recurvadas ou viradas para trás, ao longo da nervura central, apresentam coloração verde escura na face adaxial e na face abaxial verde acinzentado com pelos finos e brilhantes.

As flores estão dispostas em pequenos cachos na axila das brácteas, possui coloração azul esbranquiçado, o cálice é bilabiado e cada lábio é bidentado, a corola é branca, lilás ou azul pálida, manchada interiormente de pequenas pintas arroxeadas; é tubulosa na parte inferior e de limbo bilabiado, sendo o lábio superior curto, bifido e curvo e o inferior tri-lobado: o lobo médio é côncavo e caído. Possuem (4) estames, dois dos quais, os laterais, são reduzidos a um gancho estéril. O fruto é do tipo aquênio ovóide (Al-Sereiti et al., 1999; Silva et al., 2020). A espécie é nativa ao longo de toda a costa norte até sul do mar Mediterrâneo e também nas áreas sub-Himalaias. Embora apresente cultivo no continente Europeu, Africano e Americano, sendo amplamente utilizada na alimentação e como erva medicinal (Oluwatuyi et al., 2004; Wang et al., 2008) (Figura 7).

A seguir está apresentada a Figura 7, de um indivíduo de *R. officinalis* jovem em cultivo para produção de fitoterápicos no município de Rio Verde, Goiás, Brasil.



Figura 7. Indivíduo de *Rosmarinus officinalis*. Fonte: Autores, 2020.

No Brasil há registros de cerca de 20 gêneros e mais de 232 espécies nativas de alecrim (Carvalho Júnior, 2014; Silva et al., 2020). De acordo com o estudo de Andrade (2018), o seu nome *Rosmarinus*, está ligado ao seu habitat “orvalho do mar”. A espécie vegeta facilmente em terrenos rochosos e arenosos, sendo plantado em escala comercial principalmente na Espanha, no Sul da França, na Tunísia, Marrocos, Iugoslávia e Sul da Itália, bem como no Brasil, onde sua maior produção está localizada na região sul do país (Carvalho, 2004; Dalmarco, 2012).

Rosmarinus officinalis L. na fitoterapia e suas principais atividades biológicas

Na literatura de etnofarmacologia, *R. officinalis*, é mencionado em diversos estudos, principalmente nas Américas e continente Africano, sendo popularmente usado na forma de infusão, cápsulas, extratos e o óleo essencial empregados em preparações farmacológicas tópicas emulsionantes. Outras formas de uso são relatadas como no estudo de Oliveira e Veiga (2019), onde as folhas secas ou frescas de alecrim são usadas no preparo de tinturas (extrato hidroetanólico) utilizado diretamente ou em formas farmacêuticas (pasta d'água ou hidratantes).

Entre as possíveis ações promovidas pelo alecrim, estão o uso em problemas gástricos como má digestão, no alívio de dores de cabeça, nos tratamentos da dismenorrea, de fraqueza e baixa capacidade de memorização (Ulbricht et al., 2010), desordens respiratórias (Hentz & Santini, 2007), em processos inflamatórios, como agente antitumoral (Boix et al., 2010; Moreira et al., 2016), no crescimento do folículo capilar, como agente antifúngico e antibacteriano (Castro & Lima, 2011; Arantes et al., 2016), como aromatizante para alimentos e na culinária, como agente antioxidante na sobrevida de alimentos de prateleira (Boix et al., 2010; Zibetti, 2012). Na Tabela 6, estão apresentados os principais compostos voláteis e suas ações biológicas.

Tabela 6. Compostos voláteis do óleo essencial e ações biológicas de *Rosmarinus officinalis*.

Composto	Ação biológica
α -pineno	Atividades broncodilatadora, antiinflamatória, inibidora de acetilcolinesterase, antibiótica de amplo espectro, fungicida, antitumoral e analgésica.
Canfeno	Realçador e fragrância, flavorizante, possui atividade bactericida, fungicida e antitumoral.
Limoneno	Utilizado contra a ansiedade, na apoptose de células de câncer de mama, e no tratamento da acne.
1,8-Cineol	Flavorizante, realçador de fragrância, inseticida, bactericida, antiviral, fungicida, antitumoral e analgésico.
Cânfora	Flavorizante, anestésico local e antimicrobiano.
Verbenona	É usado no controle insetos, na perfumaria, aromaterapia e como antimicrobiano.
Ferruginol	Possui ação antitumoral, bactericida, gastro protetor, antimicrobiano, antioxidante e antifúngico.
Borneol	É utilizado como repelente de insetos.
Acetato de Bornila	Atividade analgésica e antiinflamatória.
Geraniol	É utilizado na perfumaria, como inseticida, bactericida, antimicrobiano, bem como, agente fungicida, antiinflamatório e antitumoral.

Fonte: Mouahid et al. (2017).

Outros estudos avaliando as diversas atividades e ações biológicas podem ser observadas a seguir, como complemento da (Tabela 6), utilizando em especial, o óleo essencial de *R. officinalis*.

No estudo de Castro e Lima (2011), os pesquisadores observaram discreta atividade antifúngica sobre cepas de *Candida* com concentração de inibição mínima (CIM) de 5 mg mL⁻¹ com 81% utilizando o óleo essencial extraído das folhas de *R. officinalis*. No entanto, as cepas de *C. albicans* (LM42V), *C. albicans* (ICB12) e *C. tropicalis* (LM078) demonstraram resistência no ensaio antifúngico.

A atividade antifúngica do óleo essencial de *R. officinalis*, também é observada como meio de inibição de fungos como *Fusarium* sp., *Cladosporium* sp., *Penicillium* sp., *Colletotrichum* sp., *Aspergillus* sp., *Nigrospora* sp., *Curvularia* sp., *Botrytis* sp., *Bipolaris* sp., e *Phytophthora* sp. que atacam e se desenvolvem em sementes de interesse agrícola como em *Phaseolus lanatus*. Vários desses fitopatógenos ocasionam sérias intoxicações em seres humanos e animais que se alimentam de grãos contaminados (Farias et al., 2020).

Outra importante atividade avaliada no óleo essencial de *R. officinalis* é a antioxidante, Cutrim et al. (2019) avaliaram o óleo essencial extraído a partir dos rizomas onde avaliaram seu efeito de sequestro sobre modelo de oxidante ABTS⁺, a equação da reta obtida foi $y = 0,2937x + 74455$ ($R^2 = 0,9671$), onde em concentrações inferiores a 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ são altamente efetivas na redução do radical livre ABTS⁺. Sendo para o óleo de *R.*

officinalis a concentração de 144,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Avaliando outro modelo de radical livre DPPH, Proestos et al. (2013) obtiveram uma concentração eficiente entre 1000 a 1500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ na redução do radical livre DPPH para o óleo essencial de *R. officinalis* coletado na Grécia.

Alguns estudos avaliam a atividade moduladora de resistência bacteriana com o óleo essencial de *R. officinalis*, como proposto por Ribeiro et al. (2012), onde os pesquisadores avaliaram essa atividade sobre cepas de *Escherichia coli* resistentes a Ampicilina (AMP) e a Tetraciclina (TET), e também para cepas de *Salmonella* spp. resistentes a Nitrofurantoína (NIT). Os resultados foram considerados excelentes, entre a combinação de óleo essencial com os princípios ativos, onde todas as cepas apresentaram susceptibilidade à ação combinada.

No estudo de revisão de Lima e Cardoso (2007), os pesquisadores levantam dados sobre o uso do óleo essencial com excepcional ação antioxidante promovido pelos compostos Carvacrol, Timol, Miristicina, Apiol, Eugenol, Metil-Eugenol, α -Pineno, β -Pineno, γ -Terpineno e *p*-Cimeno, inseticida, da família Lamiaceae, em especial a espécie *R. officinalis*. Nos estudos de Sacchetti et al. (2005) e Kabouche et al. (2005), os pesquisadores discutem sobre os compostos 1,8-Cineol, Cânfora, Borneol, Verbenona, Acetato de Bornila, 2-etil-4,5-dimetilfenol e (+)- α -Terpineol possíveis moléculas que induzem as atividades antimicrobiana, antioxidante e bactericida.

O óleo essencial também foi avaliado quanto a sua capacidade citotóxica, por Blank et al. (2016), onde avaliaram a ação de citotoxicidade sobre linhagens de células MDBK, RK13, MDCK e CRFK. As concentrações não tóxicas foram de 0,023 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as linhagens. Essa atividade citotóxica está intimamente ligada aos óleos, devido a sua composição complexa de compostos voláteis, lipofílicos e grande quantidade de terpenos (Vitti & Brito, 2003). Resultados semelhantes também foram descritos por Wang et al. (2012) com viabilidade celular de 36,13% na concentração de 0,0625% (v/v) em modelo celular SK-OV-3, e já para a concentração de 1% (v/v) com viabilidade celular inferior a 11%.

A atividade ansiolítica também foi verificada por Lima (2010), utilizando o óleo essencial de *R. officinalis*. A pesquisadora observou que as cobaias tratadas com o óleo essencial na dose de 500 mg kg^{-1} e induzidas ao teste de Nado Forçado apresentou tempo diminuído de imobilidade, quando comparado ao grupo controle. O que indica que, a redução desse tempo de imobilidade não é consequência de possível efeito estimulante provocada pelo óleo.

A atividade de citogenotoxicidade do óleo essencial de *R. officinalis* foi realizado por Nunes et al. (2016). A genotoxicidade positiva é observada pelo aumento do número de aberrações cromossômicas, em relação ao controle negativo, porém na maior concentração de 750 $\mu\text{g mL}^{-1}$ apresentando menor número de aberrações. Os pesquisadores ainda observaram que não houve efeito mutagênico sem o aparecimento de micronúcleos nas concentrações avaliadas entre 750 a 27 $\mu\text{g mL}^{-1}$, com 5.000 células analisadas. A diminuição do índice mitótico em todas as concentrações ensaiadas em comparação com o controle reflete a citotoxicidade do óleo essencial. Outro detalhe observado nas lâminas foi vários tipos de lesões cromossômicas, sendo os atrasos cromossômicos, fragmentos cromossômicos, cromossomos soltos e pontes cromossômicas as mais frequentes.

Estudos com atividade anticolinesterásica também foram realizados com o óleo essencial de *R. officinalis*, com ação de inibição da AChE. No estudo de Farhat et al. (2017) os pesquisadores observaram que o óleo essencial extraído em diferentes métodos, apresentaram inibição da AChE entre 36,2-45,9%. Ainda neste estudo, os pesquisadores atribuem a ação de inibição da AChE pelo sinergismo entre os compostos do óleo.

Estas são algumas das principais atividade biológicas promovidas pelo óleo essencial de *R. officinalis* e suas ações terapêuticas. Ainda, carecem de mais dados, avaliando outras possíveis atividades biológicas com efeitos positivos na promoção da saúde e bem estar do homem e dos animais que necessitam de tratamento fitomedicinal como principal meio para a cura de suas aflições e afecções.

FITOQUÍMICA

O termo “fitoquímico ou fitoquímica” refere-se a um grupo amplo de classes de compostos produzidos e armazenados nos vegetais. Muitos desses compostos são utilizados pelo próprio vegetal como forma de defesa contra insetos, herbívoros, fitopatógenos e mesmo em processos de estresse que o vegetal se encontra como queimadas, radiação solar intensa, baixo conteúdo hídrico, sazonalidade, ritmo circadiano, desenvolvimento, quimiotipos, dentre outros (Gobbo-Neto & Lopes, 2007).

Frequentemente esse termo é aplicado ao grande número de compostos principalmente do metabolismo secundário das plantas (Hussaim et al., 2010; Cardoso et al., 2014; Matioli, 2014). A concentração dos teores, a presença ou não de certa classe ou fitocomposto pode variar, sendo inúmeras as possibilidades para essa

ocorrência. Nos estudos de Gobbo-Neto e Lopes (2007) e Cutrim et al. (2019), os pesquisadores fazem uma revisão acurada sobre inúmeras classes fitoquímicas que sofrem variação na produção qualitativa e quantitativa dos seus teores ao longo do ano.

Em especial, os óleos essenciais são produzidos em diferentes quantidades, teores e pode ocasionar a produção ou não de certa molécula mesmo em uma mesma espécie vegetando em diferentes regiões (Pitarevic et al., 1984; Schwob et al., 2004).

Como discutido anteriormente, *R. officinalis* apresenta como um dos grupos do metabolismo secundário, o óleo essencial podendo ser extraído em quantidades expressivas e significativas através do órgão foliar in natura ou seco pelo processo de termoconversão.

O óleo essencial de acordo com Bizzo et al. (2009) pode ser extraído através do arraste dos compostos voláteis utilizando as técnicas de hidrodestilação, fluido supercrítico e prensagem. Onde sua constituição basicamente, no entanto complexa, é formada de mono e sesquiterpenos, e de fenilpropanóides.

Vários estudos em especial para os óleos essenciais da família Labiatae são estudados, e devido a facilidade de plantio e adaptação de *R. officinalis*, torna-se essa espécie, amplamente difundida e estudada no mundo todo. Na Figura 8, estão apresentadas as estruturas em bastão das fitomoléculas majoritárias pertencentes aos voláteis obtidos por cromatografia gasosa com emissor de massas (CG-EM) a partir do óleo essencial extraído das folhas de *R. officinalis* (Porte & Godoy, 2001).

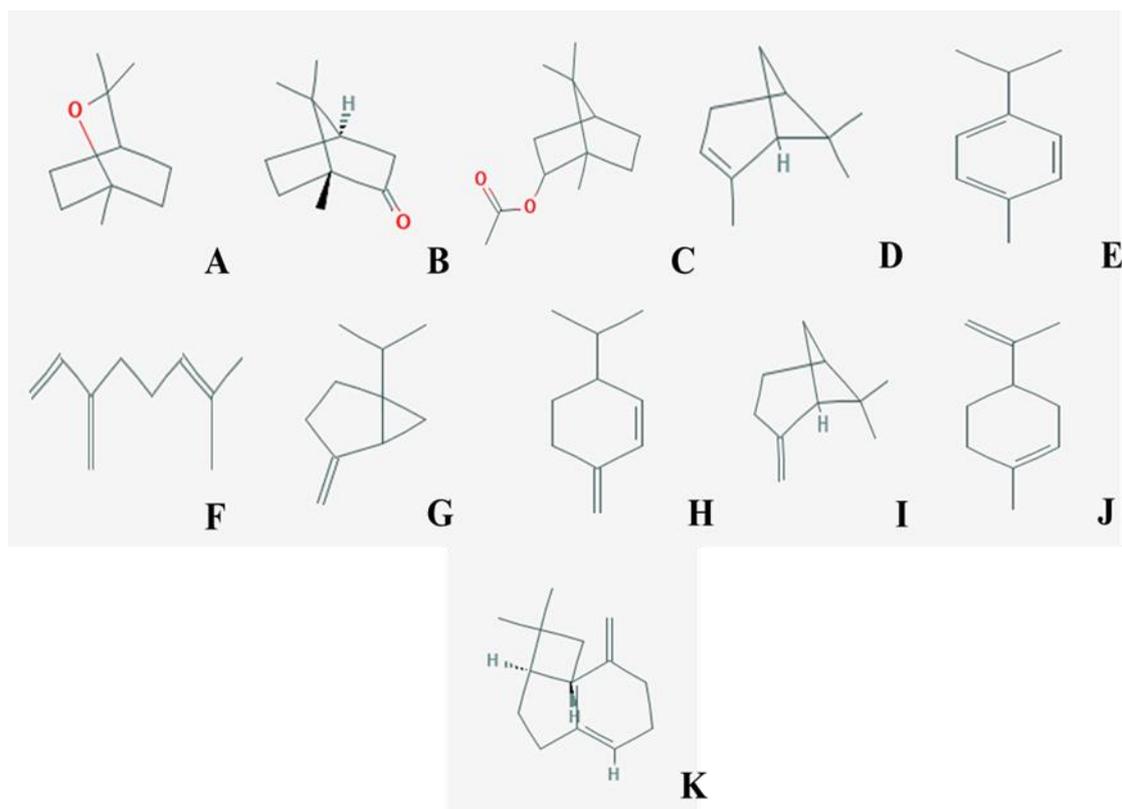


Figura 8. Estruturas químicas em bastão dos constituintes majoritários voláteis do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* (alecrim). Em (A) 1,8-Cineol, (B) Cânfora, (C) Acetato de Borneol, (D) α -Pineno, (E) p-Cimeno, (F) Mirceno, (G) Sabineno, (H) β -Felandreno, (I) β -Pineno, (J) Limoneno e (K) β -Cariofileno. Fonte: PubChem, 2020.

De acordo com Sedighi et al. (2015), os componentes químicos do óleo são majoritariamente de monoterpenos e também de sesquiterpenos, destacando como constituintes majoritários os monoterpenos α -Pineno, β -Pineno, Canfeno, Cânfora, Borneol, Acetato de Bornila e Verbenona.

Lee et al. (2020) avaliaram o óleo essencial de *R. officinalis* adquirido comercialmente pela empresa Ferquima®

onde analisaram por CG-EM, os resultados obtidos pelo cromatograma de íons totais, corroboram com os demais estudos dessa revisão onde descrevem como compostos majoritários o α -Pinoeno com 8%, β -Pinoeno, Mirceno, 1,8-Cineol com 48%, Linalol, Cãnfora com 12%, Borneol e Terpinen-4-ol, sendo os mais representativos com respectivas porcentagens.

Cutrim et al. (2019) obtiveram rendimento de 0,30% e compostos majoritários 1,8-Cineol com 11,32%, Cãnfora com 37,0%, α -Terpineol com 7,12% e β -Cariofileno com 6,43% para o óleo essencial extraído do rizoma de *R. officinalis* coletado no estado do Maranhão, Brasil. Embora tenha sido um rendimento baixo, comparado ao estudo de Prins et al. (2006) onde os pesquisadores encontraram rendimento de 1,0%.

No estudo de Chávez-González et al. (2016), os pesquisadores descrevem para o óleo essencial de *R. officinalis* e seus principais compostos majoritários, o 1,8-Cineol, α -Pinoeno, Cãnfora, Acetado de Bornila, Borneol, Canfeno, α -Terpineol, Limoneno, β -Pinoeno, β -Cariofileno e Mirceno.

Takayama et al. (2016), realizaram um estudo com o óleo essencial de alecrim coletado no distrito de Caatinga (João Pinheiro, estado de Minas Gerais, Brasil) em região de Cerrado, onde determinaram a partir da sua composição, porcentagens expressivas de 1,8-Cineol com 28,5%, Cãnfora com 27,7% e de α -Pinoeno com 21,3%.

Souza et al. (2014) avaliaram plantas de alecrim em pleno sol, tela azul e tela vermelha onde obtiveram teores de 1,30; 1,12 e 1,06% e rendimento de 0,088; 0,076 e 0,073%. Barrera e Acosta (2013), obtiveram teores próximos aos observados nos estudos desta revisão para o óleo essencial das folhas de *R. officinalis* coletadas no município de Fusagasugá-Cundinamarca, Colômbia. Onde reportaram teores de α -Pinoeno de 14,9%, 1,8-Cineol com 7,43%, Linalool com 14,9%, e Piperitona com 23,7%, este último, não foi observado nas análises do perfil químico do óleo essencial de *R. officinalis* apresentado nesta revisão para a folha e talos. Já Yosr et al. (2013) reportaram para o óleo essencial das folhas de *R. officinalis* coletadas na Tunísia, rendimento de 0,64%, e dois compostos majoritários 1,8-Cineol e Cariofileno, com 35,8% e 16,7% respectivamente. Para o óleo do caule, rendimento de 0,71%, e compostos majoritários 1,8-Cineol, Borneol e Óxido de Cariofileno com 5,8%, 9,6% e 11,9% respectivamente. E para o óleo das flores, rendimento de 0,40% e como compostos majoritários 1,8-Cineol com 10,3%, Borneol com 11,9%, β -Cariofileno com 16,7% e Δ -Cadieno com 9,6%, havendo predomínio de monoterpenos oxigenados de 67,8% para o óleo da folha, 24,1% para o óleo do caule e 40,3% para as flores.

No estudo de Rašković et al. (2014) os pesquisadores encontraram para o óleo essencial das partes aéreas colhidas em Belgrado, rendimento de 1,03% expresso em (massa seca), e apenas um composto majoritário, o oxido de cariofileno com 11,9%. A prevalência de monoterpenos foi de 95,10% e apenas 4,77% de sesquiterpenos.

Mouahid et al. (2017) avaliaram as folhas e flores de *R. officinalis* coletadas em Córsega, através da extração por fluido supercrítico utilizando CO₂, onde encontraram teor de Verbenona e de 17,31% para acetato de Bornila. Tawfik (1998) reportou extração de óleo essencial de *R. officinalis* no período de floração extração de 1,43% e para período vegetativo de 1,23%. Já Proestos et al. (2013) descreveram em estudo com o óleo essencial, quantitativo de fenólicos totais igual a 0,2 mg EAG 100 g⁻¹ massa seca.

O óleo essencial de R. officinalis aplicado em portadores de DA

A Fitoterapia pode ter várias sinônimas, como “prevenção, tratamento ou cura” das inúmeras enfermidades que afligem os humanos e animais, com princípios ativos através de matéria-prima vegetal, conhecidas entre a população por “plantas medicinais”. O uso da flora fitomedicinal como recurso fitoterapêutico tem aumentado, de forma significativa nos últimos anos, apresentando um papel fundamental na atenção primária à saúde (Silva et al., 2016; Oliveira & Veiga, 2019).

No entanto, ainda há um “pré-conceito” sobre o uso primário desses vegetais, por falta de conhecimento ou mesmo aculturação de uma sociedade, que primeiro procura os medicamentos sintéticos que muitas das vezes apresentam altos custos, observados também por Santos (2014). De acordo com Calixto (2001), e Oliveira e Veiga (2016) entorno de 40% dos medicamentos alopáticos no mercado farmacêutico apresentam como fonte, os vegetais.

Os medicamentos fitoterápicos apresentam alta segurança desde que respeitadas às dosagens de administração. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que 80% da população mundial, principalmente em países em desenvolvimento como Brasil, Índia e China e Continentes inteiros como a África, utilizam práticas tradicionais que remetem desde os povos egípcios. Com tudo, a OMS expressa posição positiva quanto ao uso de fitoterápicos na atenção básica e no âmbito sanitário, não somente nos países em desenvolvimento, bem como desenvolvidos (Rosa; Câmara & Béria, 2011).

Conforme apresentado por Nicoletti et al. (2007) em estudo, a planta medicinal utilizada, é um xenobiótico. Isto significa que é um produto estranho ao organismo humano, que em alguma moléstia usa desse meio como forma de tratamento. Como todo corpo estranho em contato com o organismo humano e/ou animal, os produtos da biotransformação apresentam-se potencialmente tóxicos, sendo encarados até minuciosa comprovação científica, que através de ensaios utilizando diferentes modelos biológicos vão comprovar o contrário.

Complementando sobre os medicamentos fitoterápicos, estes são constituídos por misturas complexas de vários compostos químicos, que podem ser responsáveis por diversas ações, como efeitos antagônicos e/ou sinérgicos com outros medicamentos. Além disso, muitos fitoterápicos têm seus efeitos adversos desconhecidos, e cabe de estudo para as análises de interações medicamentosas com outros medicamentos (Marques et al., 2019).

Chaves e Aversi-Ferreira (2008), asseguram que a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos têm aumentado exponencialmente desde então, principalmente, pelos portadores de doenças crônicas, pois as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são caracterizados por apresentarem várias classes fitoquímicas, que apresentam diversos mecanismos de ação, agindo concomitante aos medicamentos a partir de formulações sintéticas, empregadas, como por exemplo, no Mal de Alzheimer.

Estudo complementar realizado por Fernandes e Scapin (2020), os pesquisadores argumentam que é devido aos resultados não tanto promissores sobre a efetividade do uso de inibidores de AChE e de antagonistas dos receptores de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) na DA. Com isso, há lugar para medicina alternativa, principalmente na fitoterapia, por característica particular dessa área farmacêutica, onde um fitoterápico tem ação de amplo espectro devido à sua composição.

Os receptores de NMDA são hetero-oligômeros formando uma combinação de três subunidades NMDAR1 (GluN1), NMDAR2 (GluN2) e NMDAR3 (GluN3), sendo considerado um receptor ionotrópico com ativação pelo ácido glutâmico (sistema glutamatérgico), onde o NMDA é o seu agonista exógeno (Paoletti; Bellone & Zhou, 2013). O seu papel está intimamente ligado na mediação das funções de neurotransmissão, como cognição, memorização, plasticidade neural e neurotoxicidade, sendo estes sintomas principalmente em idosos e muitas das vezes com DA (Kugaya & Sanacora, 2005).

Conforme esclarece Santos (2016), vários vegetais apresentam propriedades antioxidantes, e nas capacidades de induzir o crescimento de neuritos, de preservação da acetilcolina, e de melhora na função cognitiva, propriedades estas, essenciais para a eficácia de uma possível ação terapêutica sobre a doença de Alzheimer a partir de fitocompostos.

No estudo de revisão realizado por Fernandes e Scapin (2020), as pesquisadoras elucidam que já existem diversos estudos relacionados à eficácia de plantas medicinais com atividade testada para ação anticolinesterásica (Tabela 7).

Tabela 7. Plantas medicinais com atividade anticolinesterásica comprovada.

Espécie	Nome popular
<i>Anchietea pyrifolia</i>	Cipó sumo
<i>Annona crassiflora</i>	Araticum
<i>Annona coriacea</i>	Fruta do conde
<i>Annona cacans</i>	Araticum cagão
<i>Arundo donax</i>	Cana comum
<i>Bauhinia microstachya</i>	Escada de macaco
<i>Caryocar brasiliense</i>	Pequi
<i>Cochlospermum regium</i>	Algodão do Cerrado
<i>Copaifera langsdorfii</i>	Copaíba
<i>Discorea gladulosa</i>	Japecanga
<i>Eugenia dysenterica</i>	Cagaita
<i>Fucus vesiculosus</i>	Fava do mar
<i>Hancornia speciosa</i>	Mangaba
<i>Handroanthus ochraceus</i>	Ipê amarelo
<i>Hippeastrum goianum</i>	Amarílis
<i>Himatanthus lancifolius</i>	Agoniada
<i>Hybanthus bigibbosus</i>	ni*
<i>Hyptis dilatata</i>	Hortelã do mato
<i>Jacaranda micrantha</i>	Caroba-rosa
<i>Jacaranda oxyphylla</i>	ni*
<i>Lippia origanoide</i>	Arnica
<i>Mangifera indica</i>	Mangueira
<i>Myracrodruon urundeuva</i>	Aroeira
<i>Pfaffia paniculata</i>	Ginseng-brasileiro
<i>Philodendron sellowianum</i>	Cipó imbé
<i>Phoradendron falcifrons</i>	ni*
<i>Picrasca crenata</i>	Pau amargo
<i>Psidium guajava</i>	Goiaba-araçá
<i>Pterodon pubescens</i>	Sucupira branca
<i>Qualea parviflora</i>	Pau-terra
<i>Rauwolfia sellowii</i>	Café de anta
<i>Rosa chinensis</i>	Rosa branca
<i>Rudgea viburnoides</i>	Casca-branca
<i>Serjania erecta</i>	Cipó cinco-folhas
<i>Solanum lycocarpum</i>	Lobeira
<i>Solanum scuticum</i>	Jurubeba
<i>Stryphnodendron coriaceum</i>	barbatimão

<i>Tribulus terrestris</i>	Abre os olhos
<i>Trichilia catigua</i>	Catiguá
<i>Wilbrandia ebracteata</i>	Taiuí

*ni = nome comum não identificado. Fonte: Fernandes & Scapin (2020).

O uso de extratos e suas frações, bem como suas subfrações vegetais, apresentam uma variada gama de resultados com atividade de inibição de AChE (Butterfield et al., 2001; Pereira et al., 2005; Machado et al., 2012; Ozarowski et al., 2013), no entanto o uso de óleos essenciais ainda apresentam um déficit grande de estudos sobre a atividade de inibição da AChE.

Porfiro (2017) verificaram atividade de inibição da acetilcolinesterase entre 70-79% na dose de 80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ com extrato bruto e suas frações para *P. pubescens*. Venkatesan, Ji e Kim (2015) avaliaram o gengibre (*Zingiber officinale*) Zingiberaceae, onde determinaram que o composto polifenólico 6-Shogaol exibiu uma potente atividade contra DA, aumentando a memória, e agindo também como agente antioxidante, bem como inibindo mediadores inflamatórios, aumentando a função cognitiva em modelo utilizando cobaias (ratos) com demência induzida pela escopolamina com níveis altos de NGF e proteínas pós-sinápticas no hipocampo. Já Almeida (2017) verificou que o óleo essencial obtido das folhas e flores de *H. dilatata* obteve ação anti acetilcolinesterase de 90% e 96,4%, respectivamente.

Conforme Sedighi et al. (2015), os óleos essenciais produzidos pelas plantas de *R. officinalis* “alecrim”, são uma mistura complexa de fitocompostos voláteis, que apresentam forte ação estimulante, ajuda a melhorar a irrigação sanguínea dos órgãos, principalmente do fígado, bem como, apresentam propriedades antivirais, estimulantes e desintoxicante. Conforme Resende e Cocco (2002), Dalmarco (2012), Oliveira e Veiga (2019), Goes et al. (2020) países como México, Brasil e Guatemala utilizam o alecrim para tratar doenças, principalmente do SNC e no estímulo da memória, sendo estes efeitos também observados por Pengelly et al. (2012).

Para Souza (2019), o óleo essencial do alecrim, é considerado um relaxante mental, podendo ser usado como preventivo do stress, ajudando a pessoa a enfrentar as dificuldades do dia-a-dia e tem demonstrado atividade notável na captura de radicais livres; e é também um antilipoperoxidante, mantendo constante a fluidez da membrana, assegurando uma atividade enzimática máxima, auxiliando na prevenção de todas as doenças neurodegenerativas que reprimem a destruição celular e combate o excesso de radicais livres no organismo, principalmente no cérebro.

Satou et al. (2018), avaliaram o óleo das flores e folhas de *R. officinalis* produzido na França. A pesquisa demonstrou uma melhora significativa na taxa de comportamento de alternância espontânea, e o 1,8-Cineol, α -Pineno e β -Pineno foram detectados no cérebro de maneira dependente da concentração usual adotada após processo de inalação do OE. Com isso os pesquisadores concluíram que a inalação do óleo melhora a função cognitiva no modelo de demência do tipo Alzheimer.

Cutillas et al. (2018) avaliaram o óleo essencial das sementes de *R. officinalis* coletadas em uma região da Murcia província da Espanha (RCa1, RCa2, RCa3 e RCa4) e de sementes do Marrocos (RCi1 e RCi2) onde observaram excepcional inibição da AChE. Os resultados de inibição de AChE foram expressivos em todas as amostras, com resultados para RCi1 de 76,9; RCi2 de 68,4; RCa1 de 191,4; RCa2 de 164,6; RCa3 de 199,7 e RCa4 de 149,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ expressos em $\text{CI}_{50}^{\text{AChE}}$. Os pesquisadores ainda avaliaram os compostos majoritários isolados 3-Careno, 1,8-Cineol, α -Pineno, Canfeno e Terpinen4-ol onde obtiveram resultados excelentes de inibição com $\text{CI}_{50}^{\text{AChE}}$ de 220,6; 228,1; 3274,5; 311,2 (15%) e 37760 (15%) μM , respectivamente, sendo os dois primeiros compostos, com os melhores resultados.

Jemia et al. (2015) avaliaram o óleo essencial de oito populações de *R. officinalis* sobre a atividade de inibição da AChE e da BChE pelo ensaio colorimétrico de Ellman, onde mostraram uma relação entre concentração e resposta, coletados na Tunísia, onde obtiveram ação de inibição sobre AChE entre 64,7-498,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e para BChE entre 29,5-924,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

No estudo realizado por Orhan et al. (2008) utilizando óleo essencial de *R. officinalis* produzido na Turquia, os pesquisadores observaram importante atividade anti acetilcolinesterase com inibição de 63,7%. Ainda neste estudo, o óleo essencial de alecrim, obteve excepcional atividade de inibição da butirilcolinesterase, com 74,0% na concentração de 1 mg mL^{-1} . No estudo de Mata et al. (2007) também investigaram a inibição da AChE pelo óleo essencial de *R. officinalis* coletada em Portugal onde encontraram a concentração de inibição (CI_{50}) de 69,8 mg mL^{-1} . Já Perry et al. (1996) encontraram inibição de AChE moderada de 16,8% a 0,1 $\mu\text{L mL}^{-1}$.

Os bons resultados apresentados com o óleo essencial de *R. officinalis* também foram comprovados por Moss et al. (2003) onde relataram em estudo com OE de *R. officinalis*, aumento expressivo no desempenho da memória e na qualidade de vida de voluntários adultos saudáveis.

Sabe-se que, os compostos principais encontrados no óleo essencial de *R. officinalis*, como a Cânfora e o 1,8-Cineol são potenciais inibidores de AChE conforme discutido por Savelev et al. (2003), Chaiyana e Okonogi (2012), e Habtemariam (2016). Jemia et al. (2015) discutem que além dos compostos majoritários encontrados no OE de *R. officinalis*, devido a sua complexa constituição, onde ocorre uma interação entre os constituintes produzindo uma resposta sinérgica e antagônica entre os fitocompostos voláteis majoritários.

4. Conclusões

Observa-se neste estudo de revisão, que as plantas medicinais podem ser consideradas como “soldados” da linha de frente como meio de proporcionar a melhora de vida e cura dos doentes no mais variados tipos de patologias. Em especial para o óleo essencial das partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* que demonstra em vários estudos, importantes atividades biológicas, inclusive no tratamento da doença de Alzheimer.

O trabalho conseguiu constatar que a utilização do óleo essencial de *R. officinalis* proporciona uma melhora nos sintomas da DA, inibindo a ação da enzima acetilcolinesterase, bem como na melhora da sociabilidade, cognição e memorização dos pacientes e/ou de modelos animais induzidos a uma demência provocada pelo uso de doses de escopolamina. Entre os estudos, foram observados que os compostos majoritários presentes como a Cânfora, o 3-Careno, o 1,8-Cineol, e o α e β -pineno são as fitomoléculas voláteis de maior importância do OE de *R. officinalis* sendo estas as promotoras da melhora na qualidade de vida dos portadores de Alzheimer, agindo diretamente como inibidor enzimático da AChE no sistema nervoso central (SNC) minimizando assim, os sintomas e efeitos deletérios da DA.

Deve-se ter em mente, que o uso dos fitoterápicos, apresenta uma efetiva alternativa equiparável ou de maior potencial de ação farmacológico que pode ser administrado em conjunto com as principais drogas sintéticas utilizadas no tratamento paliativo desse mal. Complementando, o uso de fitoterápicos não deveria ser uma segunda opção, e sim, a primeira.

A hipótese foi assim confirmada verificando os inúmeros estudos com *R. officinalis* sendo que, além do óleo essencial, foram observados inúmeros estudos com extratos, frações e subfrações destes que também além de apresentar atividades biológicas importantes como por exemplo, antioxidante, também demonstraram aptidão no uso como possível fármaco fitoterápico inibidor da AChE.

Com tudo, ainda há poucos estudos tanto na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da DA, como a perda neuronal seletiva que ainda não foi totalmente desvendada cientificamente. No entanto, os novos estudos e o desenvolvimento da medicina moderna aos poucos os pesquisadores vão trabalhando peça-por-peça formando esse quebra-cabeça que é o mal de Alzheimer desde o surgimento até os efeitos mais sérios desse mal. Além disso, concomitante com as pesquisas sobre essa patologia, o uso de novas biomoléculas a partir das plantas medicinais podem vir a se tornar novas drogas farmacêuticas no tratamento proporcionando uma melhor qualidade de vida tanto para o portador de Alzheimer quanto para a família, amigos, cuidadores e a sociedade em geral.

5. Agradecimentos

A Faculdade UniBRAS, Campus Rio Verde; ao Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde; a Coordenação do Curso de Farmácia Generalista da UniBRAS.

6. Referências

- Abraz – Associação Brasileira de Alzheimer. O que é Alzheimer. (2020). Disponível em: <https://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>. Acesso em 10 out. 2020.
- Almeida, S. P. (2017). *Estudos químicos e biológicos dos óleos essenciais e extratos de Hyptis dilatata* Benth (Lamiaceae), procedentes da serra do Tepequém - Amajari/Roraima. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, UFAM.
- Al-Sereiti, M. R.; Abu-Amer, K. M. & Sen, P. (1999). Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian Journal of Experimental Biology*, 37, 124-130.

- Alzheimer's Association – Alzheimer's disease Facts and figures. (2020). *Alzheimer's Dement*, 16, 391-460.
- Alvarenga, J. L., Silva, A. A., Nunes, C. R., Andrade, C. C. F. (2018). Cuidados ao paciente idoso portador de Alzheimer. *Revista Científica Interdisciplinar*, 2(3), 171-219.
- Aranes, V. P., Santos, L. F., Diniz, K. S., Silva, G. O., Costa, G. M. (2016). Estudo comparativo da atividade antibacteriana de extratos vegetais de *Senna spectabilis*, *Rosmarinus officinalis* e *Eugenia uniflora* frente à cepa padrão de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 e *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 20(3), 151-158.
- Araújo, A. M. G. D., Lima, D. O., Nascimento, I. P., Almeida, A. A. F., Rosa, M. R. D. (2015). Linguagem em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Revista CEFAC*, 17(5), 1657-1663.
- Arruda, C., Mejía, J. A. A., Ribeiro, V. P., Borges, C. H. G., Martins, C. H. G., Veneziani, R. C. S., Ambrósio, S. R., Bastos, J. K. (2019). Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus – A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1-20.
- Barbosa, M. G. A., Barros, É. F. A., Lima, G. R., Silva, G. F., Souza, P. G. V. D. (2020). O uso do composto de Canabiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). *Research, Society and Development*, 9(8), e442986073.
- Barrera, C. C. A. C., Acosta, G. E. (2013). Actividad antibacteriana y determinación de la composición química de los aceites esenciales de romero (*Rosmarinus officinalis*), tomillo (*Thymus vulgaris*) y cúrcuma (*Curcuma longa*) de Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 18(2).
- Barros, E. P. S. (2017). *A utilização de ressonância magnética no auxílio do diagnóstico da Doença de Alzheimer*. 54 f. Monografia (Especialização em Imagenologia Biomédica) – Centro de Capacitação Educacional, CCE. Recife, PE.
- Bassani, D. (2016). *Quem pode ser atingido pelo Mal de Alzheimer e como a fisioterapia pode tratar essa doença*. Disponível em: <http://promovefisio.com.br/mal-de-alzheimer/> Acesso em: 30 out. 2020.
- Batista, V. S., Nascimento-Júnior, N. M. (2016). Receptores nicotínicos da acetilcolina dos subtipos $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$: Características, participação em processos patogênicos e compostos bioativos. *Revista Virtual de Química*, 8(5).
- Bertazone, T. M. A., Ducatti, M., Camargo, H. P. M., Batista, J. M. F., Kusumota, L., Marques, S. (2016). Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com doença de Alzheimer. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 17(1), 144-153.
- Bigueti, B. C. P., Lellis, J. Z., Dias, J. C. R. (2018). Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. *Revista Ciências Nutricionais Online*, 2(2), 18-25.
- Bizzo, H. R., Hovell, A. M., Rezende, C. M. (2009). Óleos essenciais no Brasil: Aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, 32(3), 588-594
- Boix, Y. F., Victório, C. P., Lage, C. L. S., Kuster, R. M. (2010). Volatile compounds from *Rosmarinus officinalis* L. and *Baccharis dracunculifolia* DC. growing in Southeast coast of Brazil. *Química Nova*, 33(2), 255-257.
- Butterfield, D. A., Drake, J., Pocernich, C., Castegna, A. (2001). Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends in Molecular Medicine*, 7(12), 548-554
- Blank, D. E., Alves, G. H., Freitag, R. A., Corrêa, R. A., Hübner, S. O., Cleff, M. B. (2016). Composição química e citotoxicidade de *Origanum vulgare* L. e *Rosmarinus officinalis* L. *Science and Animal Health*, 4(2), 117-130.
- Bremenkamp, M. G., Rodrigues, L. R., Lage, R. R., Laks, J., Cabral, H. W. S., Morelato, R. L. (2014). Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 17(4), 763-773.
- Breviglieri, E. M. B., Morais, A. C. R. (2015). Portador de transtornos mentais: proteção e inclusão. *Jus Populis*, 1(1), 209-242.
- Caetano, L. A. O., Silva, F. S., Silveira, C. A. B. (2017). Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. Vínculo – *Revista do NESME*, 14(2), 84-93.
- Calixto, J. B. (2005). Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 131-134.
- Carreiro, M. V. H. S., Teruya, V. T., Faria, M. H. V., Kasperavicius, V. B., Carvalho, R. A. F., Júnior, A. T. B.

- (2018). Remember – Uma proposta de jogo para cuidadores de portadores de Alzheimer. SBC – Proceedings of SBGames, 2018. In: XVII SBGames, Foz do Iguaçu, PR, Brasil, out. 29 a nov. 1, 2018. 1432-1435.
- Carvalho, F. L., Cristino, R. R., Limberger, J. B. (2018). Uso racional de medicamentos por pessoas idosas: um enfoque na doença de Alzheimer. *Disciplinarum Scientia*, 19(1), 99-112.
- Castro, R. D., Lima, E. O. (2011). Atividade antifúngica dos óleos essenciais de sassafrás (*Ocotea odorifera* Vell.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) sobre o gênero *Candida*. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 13(2), 203-208.
- Chaves, J. C., Toledo, P. D., Rodrigues, M., Filho, M. L., Marins, F. R. (2018). Tratamento farmacológico e assistência psicológica na doença de Alzheimer. *Revista Saúde em Foco*, 10, 963-973.
- Chaves, M. B., Aversi-Ferreira, T. A. (2008). Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5(1), 1-7.
- Chaiyana, W., Okonogi, S. (2012). Inhibition of cholinesterase by essential oil from food plant. *Phytomedicine*, 19, 836-839.
- Ciosak, S. I., Braz, E., Costa, M. F. B. N. A., Nakano, N. G. R., Rodrigues, J., Alencar, R. A., Rocha, A. C. A. L. (2011). Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 45(2), 1763-1768.
- Conviva, Day Care (2017). Disponível em: <https://grupoconviva.com/blog/2017/01/06/importancia-da-estimulacao-cognitiva-para-os-idosos/> Acesso em: 02 nov. 2020.
- Costa, B. G. L., Lima, L. R., Funghetto, S. S., Volpe, C. R. G., Santos, W. S., Stival, M. M. (2019). Métodos não farmacológicos para o tratamento do Alzheimer: uma revisão integrativa. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, 9, e2786.
- Cutillas, A-B., Carrasco, A., Martinez-Gutierrez, R., Tomas, V., Tudela, J. (2018). *Rosmarinus officinalis* L. essential oils from Spain: composition, antioxidant capacity, lipoxygenase and acetylcholinesterase inhibitory capacities, and antimicrobial. *Plant Biosystems – An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 152(6), 1282-1292.
- Cutrim, E. S. M., Teles, A. M., Mouchrek, A. N., Mouchrek Filho, V. E., Everton, G. O. (2019). Avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante dos óleos essenciais e extratos hidroalcoólicos de *Zingiber officinale* (Gengibre) e *Rosmarinus officinalis* (Alecrim). *Revista Virtual de Química*, 11(1), 60-81.
- Chávez-González, M. L., Rodríguez-Herrera, R., Aguilar, C. N. (2016). Essential oils: A natural alternative to combat antibiotics resistance. *Antibiotic Resistance, Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*, 227-237.
- Cruz, T. J. P., Sá, S. P., Lindolpho, M. C., Caldas, C. P. (2015). Estimulação cognitiva para idoso com doença de Alzheimer realizada pelo cuidador. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 68(3), 510-516.
- Dalmarco, J. B. (2012). *Estudos das propriedades químicas e biológicas de Rosmarinus officinalis* L. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.
- Falcão, P. B. L., Melo, G. D. A., Maciel, G. C. B., Santos, J. M., Melo, C. M. B., Carneiro, A. L. B., Silva, L. A. (2020). Aspectos neurológicos e funcionais do Alzheimer em idosos na perspectiva da terapia ocupacional. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 8619-8630.
- Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., Rey, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 39(1), 63-80.
- Faller, J. W., Teston, E. F., Marcon, S. S. (2015). A velhice na percepção de idosos de diferentes nacionalidades. *Texto & Contexto – Enfermagem*, 24(1), 128-137.
- Farias, O. R., Cruz, J. M. F. L., Gomes, R. S. S., Silva, H. A. O., Nascimento, L. C. (2020). Atividade antifúngica do óleo de alecrim sobre sementes de *Phaseolus lunatus*. *Revista de Ciências Agrárias*, 43(1), 23-30.
- Farhat, A., Benmoussa, H., Bachoual, R., Nasfi, Z., Elfalleh, W., Romdhane, M., Bouajila, J. (2017). Efficiency of the optimized microwave assisted extractions on the yield, chemical composition and biological activities of Tunisian *Rosmarinus officinalis* L. essential oil. *Food and Bioproducts Processing*, 105, 224-233.
- Fechine, B. R. A., Trompieri, N. (2012). O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem

- com o idoso com o passar dos anos. *Revista Científica Internacional*, 1(20).
- Fernandes, R. M. N., Scapin, E. (2020). Plantas típicas do Cerrado brasileiro usadas como inibidores da acetilcolinesterase: Uma revisão sistemática. *Revista Desafios*, 7(3), 20-31.
- Ferreira, W. F. S., Oliveira, E. C., Vasconcelos, C. R., Dutra, D. A. (2017). Direitos humanos da pessoa idosa portadora de esquizofrenia: Uma contribuição da enfermagem. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 11(6), 219-229, 2017.
- Ferreira, O. D. L., Barbosa, L. N. F., Alchieri, J. C. (2018). Envelhecimento, alterações cognitivas e a autonomia em idosos. *Orgs.* 128-140.
- Filho, R. P. B., Neto, L. F. C., Maia, C. S. C. (2013). Doença de Alzheimer: um perfil diagnóstico dentro da estratégia de saúde da família. *Revista Geriatria & Gerontologia*, 7(4), 259-263.
- Fonseca, S. C. O. (2016). *Envelhecimento ativo e seus fundamentos*. 1ª. Ed., São Paulo: Portal Edições: Envelhecimento, PUC-SP, 2016. 530 p.
- Fridmam, C., Gregório, S. P., Neto, E. D., Ojopi, É. P. B. (2004). Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry*, 31(1), 19-25.
- Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., Júnior, E. H., Magaldi, R. M. (2011). Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(1), 5-10.
- Gauthier, S. (1999). Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal Expert Opinion on Investigational Drugs*, 8(10), 1511-1520.
- García-Ayllón, M-S., Riba-Llena, I., Serra-Basante, C., Alom, J., Boopathy, R., Sáez-Valero, J. (2010). Altered levels of acetylcholinesterase in Alzheimer plasma. *PLoS ONE*, 5(1).
- García-Ayllón, M-S., Small, D. H., Avila, J., Sáez-Valero, J. (2011). Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and β -amyloid. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4.
- Giatti, L., Barreto, S. M. (2003). Saúde, trabalho e envelhecimento no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(3), 759-771.
- Gobbo-Neto, L., Lopes, N. P. (2007). Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, 30(2), 374-381.
- Goes, V. N., Palmeira, J. T., Alves, M. R. F., Silva, Q. P., Moura, A. B. R., Andrade, M. A., Nunes, I. S., Figueiredo, C. H. M. C., Sátyro, M. A. S. A., Guênes, G. M. T., Oliveira-Filho, A. A., Medeiros, L. D. M.; Penha, E. S., Alves, M. A. S. G. (2020). Aplicabilidade do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) como potencial fitoterápico na Odontologia: uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 9(7), e645974767.
- Guerra, A. C. L. C., Caldas, C. P. (2010). Dificuldades e recompensas no processo de envelhecimento: a percepção do sujeito idoso. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 15(6), 2931-2940.
- Gutierrez, B. A. O., Silva, H. S., Guimarães, C., Campino, A. C. (2014). Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(11), 4479-4486.
- Guimarães, L. F. O., Pinto, C. T., Tebaldi, J. B. (2015). Alzheimer: diagnóstico precoce auxiliando na qualidade de vida do cuidador. *Memorialidades*, 12(23,24), 11-30.
- Habtemariam, S. (2016). *The therapeutic potential of rosemary (Rosmarinus officinalis) diterpenes for Alzheimer's disease. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1-14.
- Hentz, S. M., Santin, N. C. (2007). Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) contra *Salmonella* sp. *Evidência*, 7(2), 93-100.
- Jardim, V. C. F. S., Medeiros, B. F., Brito, A. M. (2006). Um olhar sobre o processo do envelhecimento: a percepção de idosos sobre a velhice. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 9(2), 25-34.
- Jemía, M. B., Tundis, R., Pugliese, A., Menichini, F., Senatore, F., Bruno, M., Kchouk, M. E., Loizzo, M. R. (2015). Effect of bioclimatic area on the composition and bioactivity of Tunisian *Rosmarinus officinalis* essential oils. *Natural Product Research*, 29(3), 213-222.
- Jobim, F. A. R. C., Jobim, E. F. C. (2015). Atividade física, nutrição e estilo de vida no envelhecimento. *Journal of Health Sciences*, 17(4), 298-308.

- Júnior, C. V., Bolzani, V. S., Furlan, M., Fraga, C. A. M., Barreiro, E. J. (2004). Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. *Química Nova*, 27(4), 655-660.
- Júnior, M. S. S., Oliveira, M. V., Martins, M. C. P., Silva, E. S. R. (2020). Desenvolvimento de uma aplicação móvel com exercícios lúdicos para prevenção de Alzheimer. *Brazilian Journal of Development*, 6(7), 49262-49271.
- Kabouche, Z., Boutaghane, N., Laggoune, S., Kabouche, A., Ait-Kaki, Z., Benlabeled, K. (2005). Comparative antibacterial activity of five Chemical analysis and biological activities Lamiaceae essential oils from Algeria. *The International Journal of Aromatherapy*, 15, 129-133.
- Kalache, A. (2008). O mundo envelhece: é imperativo criar um pacto de solidariedade social. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(4), 1107-1111.
- Kugaya, A., Sanacora, G. (2005). Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectrums*, 10(10), 808-819.
- Lee, L. T., Garcia, S. A., Martinazzo, A. P., Teodoro, C. E. S. (2020). Fungitoxidade e composição química do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis*) sobre o *Aspergillus flavus*. *Research, Society and Development*, 9(8), e202985628.
- Lima, R. K., Cardoso, M. G. (2007). Família Lamiaceae: importantes óleos essenciais com ação biológica e antioxidante. *Revista Fitos*, 3(3), 14-24.
- Lima, C. F. M., Rivemales, M. C. C. (2013). Corpo e envelhecimento: Uma reflexão – artigo de revisão. *Estudos interdisciplinares sobre o envelhecimento*, 18(1), 153-166.
- Lima, V. M. *Avaliação d atividade antidepressiva e ansiolítica do óleo essencial de Rosmarinus officinalis L. f.* 67. Dissertação (mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Estadual Paulista, 2010.
- Locatelli, P. A. P. C. (2017). As representações sociais sobre a velhice na perspectiva dos usuários de uma instituição de longa permanência. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, 14(1), 65-82.
- Lucas, C. O., Freitas, C., Monteiro, M. I. *A doença de Alzheimer: Características, sintomas e intervenções.* Psicologia.pt, 2013. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0662.pdf> Acesso em: 01 nov. 2020.
- Machado, D. G., Cunha, M. P., Neis, V. B., Balen, G. O., Colla, A. R., Grando, J., Brocardo, P. S., Bettio, L. E. B., Dalmarco, J. B., Rial, D., Prediger, R. D., Pizzolatti, M. G., Rodrigues, A. L. S. (2012). *Rosmarinus officinalis* L. hydroalcoholic extract, similar to fluoxetine, reverses depressive-like behavior without altering learning deficit in olfactory bulbectomized mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 158-169.
- Marinho, M. S., Chaves, R. N., Souza Filho, A. R., Reis, L. A. (2016). Identidades de idosos longevos: significados atribuídos a ser velho. *Argumentum*, 8(3), 146-158.
- Marinho, M. F. S. (2020). A importância da fisioterapia na doença de Alzheimer. *Environmental Smoke*, 3(1), 69-78.
- Marques, P. A., Moriya, M. M., Simão, T. A., Dias, G., Antunes, V. M. S., Rocha, C. O. (2019). Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 1(2), 1-9.
- Mata, A. T., Proenc, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., Araújo, M. E. M. (2007). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food Chemistry*, 103(3), 778-786.
- Matsudo, S. M. (2006). Atividade física na promoção da saúde e qualidade de vida no envelhecimento. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 20, 135-137.
- Mendes, G. A., Faustino, A. M., Santos, C. T. B., Cruz, K. C. T. (2020). Apoio a cuidadores familiares de idosos com demência. *Brazilian Journal of Development*, 6(10), 76828-76839.
- Mendes, J. L. V., Silva, S. C., Silva, G. R., Santos, N. A. R. (2018). O aumento da população idosa no Brasil e o envelhecimento nas últimas décadas: Uma revisão da literatura. *Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde*, 8(1), 13-26.
- Minett, T. S. C., Bertolucci, P. H. F. (2000). Terapia colinérgica na doença de Alzheimer. *Revista Neurociências*, 8(1), 11-14.
- Miranda, G. M. D., Mendes, A. C. G., Silva, A. L. A. (2016). O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 19(3), 507-519.

- Moreira, L. K. S., Abreu, M. L. G., Souza, M. J. M. F. (2016). Avaliação do possível efeito bioestimulante do extrato de alecrim no teor de óleo essencial de *Rosmarinus* sp. REFACER, *Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres*, 5(1), 1-12.
- Moraes e Silva, M., Mercer, P. B. S., Witt, M. C. Z., Pessoa, R. R. (2018). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 12(2), 123-132.
- Morais, L. A. S. (2009). Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. *Horticultura Brasileira*, 27(2), S4050-S4063.
- Moss, M., Cook, J., Wesnes, K., Duckett, P. (2003). Aromas of rosemary and lavender essential oils differently affect cognition and mood in healthy adults. *International Journal of Neuroscience*, 113(1), 15-38.
- Mouahid, A., Dufour, C., Badens, E. (2017). Supercritical CO₂ extraction from endemic Corsican plants; comparison of oil composition and extraction yield with hydrodistillation method. *Journal of CO₂ Utilization*, 20, 263-273.
- Nascimento, C. M. C., Ayan, C., Cancela, J. M., Pereira, J. R., Andrade, L. P., Garuffi, M., Gobbi, S., Stella, F. (2013). Exercícios físicos generalizados capacidade funcional e sintomas depressivos em idosos brasileiros. *Revista Brasileiro de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 15(4), 486-497.
- Nicoletti, M. A., Oliveira-Júnior, M. A., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y., Tavares, A. P. L. (2007). Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, 19(1/2), 32-40.
- Nitzsche, B. O., Moraes, H. P., Júnior, A. R. T. (2015). Alzheimer's disease: new guidelines for diagnosis. *Revista Médica de Minas Gerais*, 25(2), 227-233.
- Nunes, N. M. F., Ferreira, R. Beirão, D. C. C., Oliveira, A. P., Oliveira, E. C. A. (2016). *Citogenotoxicidade do óleo essencial de Rosmarinus officinalis L.* In: I Simpósio Nordestino de Recursos Naturais e Potencialidade Terapêuticas, 17 a 19 de julho de 2015, Teresina – PI. *Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde*, 3(2), 136-138. <https://revistas.ufpi.br/index.php/rics/article/viewFile/5161/3008#page=45>
- Oliveira, I. A. G., Caetano, R., Steffen, R. E., Biz, A. N. (2019). Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da Memantina isolada ou combinada com o Donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 22(4), e190002.
- Oliveira, J. C. A., Veiga, R. S. (2019). Impacto do uso do alecrim (*Rosmarinus officinalis L.*) para a saúde humana. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 2(1), 1-7.
- Oliveira, M. T. J. (2019). *Estudo mostra Brasil como segundo país em prevalência de demência*. Disponível em: <https://pebmed.com.br/estudo-mostra-brasil-como-segundo-pais-em-prevalencia-de-demencia/#:~:text=A%20Turquia%20teve%20a%20maior,1037%2C%20882%E2%80%93931220> Acesso em: 20 set. 2020.
- Oluwatuyi, M., Kaatz, G. W., Gibbons, S. (2004). Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytochemistry*, 65, 3249-3254.
- Orhan, I., Aslan, S., Kartal, M., Şener, B., Başer, K. H. C. (2008). Inhibitory effect of Turkish L. on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes. *Food Chemistry*, 108(2), 663-668.
- Ozarowski, M., Mikolajczak, P. L., Bogacz, A., Gryszczyńska, A., Kujawska, M., Jodynis-Liebert, J., Piasecka, A., Napieczynska, H., Szulc, M., Kujawski, R., Bartkowiak-Wieczorek, J., Cichocka, J., Bobkiewicz-Kozłowska, T., Czerny, B., Mrozikiewicz, P. M. (2013). *Rosmarinus officinalis L.* leaf extract improves memory impairment and effects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain,” *Fitoterapia*, 91, 261-271.
- Paoletti, P., Bellone, C., Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 383-400.
- Pengelly, A., Snow, J., Mills, S. Y., Scholey, A., Wesnes, K., Butler, L. R. (2012). Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population. *Journal of Medicinal Food*, 15(1), 10-17.
- Penido, A. B., De Moraes, S. M., Ribeiro, A. B., Alves, D. R. (2017). Medicinal plants from Northeastern Brazil against Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., Shitsuka, R. *Metodologia da pesquisa científica*. 1ª Ed., UAB/NTE/UFMS, Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2018. 119 p. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em 30 out. 2020.

- Pereira, C., Agostinho, P., Moreira, P. I., Cardoso, S. M., Oliveira, C. R. (2005). Alzheimer's disease-associated neurotoxic mechanisms and neuroprotective strategies. *Current Drug Target - CNS & Neurological Disorders*, 4(4), 383-403.
- Perry, N. S. L., Court, G., Bidet, N., Court, J., Perry, E. K. (1996). European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(12), 1063-1069.
- Petronilho, E. C., Pinto, A. C., Villar, J. D. F. (2011). *Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química*. 3-14. Disponível em: http://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2011/RMCT_067_E5A_11.pdf Acesso em: 02 nov. 2020.
- Pitarevic, I., Kufinec, J., Blazevic, N., Kustrak, D. (1984). Seasonal variation of essential oil yield and composition of dalmatian sage, *Salvia officinalis*. *Journal of Natural Products*, 47(3), 409-412.
- Prins, C. L., Lemos, C. S. L., Freitas, S. P. (2006). Efeito do tempo de extração sobre a composição e o rendimento do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis*). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 8, 92.
- Prieto, J. A., Nitola, L. Y., Muñoz, D. R., Patiño O. J. (2016). Caracterización fitoquímica y evaluación de actividad inhibitoria sobre acetilcolinesterasa de hojas de *Piper pesaresanum* C. DC. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(4).
- Proestos, C., Lytoudi, K., Mavromelanidou, O. K., Zoumpoulakis, P., Sinanoglou, V. J. (2013). Antioxidant capacity of selected plant extracts and their essential oils. *Antioxidants*, 2(1), 11-22.
- Pohanka, M. (2014). Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(6), 9809-9825.
- Pousa, S. L., Olmo, J. G., Franch, J. V. (2007). Galantamina frente a donepecilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 44(11), 677-684.
- Porfiro, C. A. (2017). *Atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase frente aos extratos das folhas de Pterodon pubescens Benth, Rio Verde, GO*. Dissertação (Mestrado em Agroquímica). Instituto Federal Goiano, Rio Verde, Goiás, Brasil.
- Porte, A., Godoy, R. L. O. (2001). Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.): Propriedades antimicrobiana e química do óleo essencial. *Boletim CEPPA*, 19(2), 193-210.
- PubChem – National Library of Medicine. *National Center for Biotechnology Information*. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 28 out. 2020.
- Puangthong, U., Hsiung, G-Y R. (2009). Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 553-561.
- Rašković, A., Milanović, I., Pavlović, N., Čebović, T., Vukmirović, S., Mikov, M. (2014). Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1-9.
- Reis, R. D., Pereira, E. C., Pereira, M. I. M., Soane, A. M. N., Silva, J. V. (2017). Significados, para os familiares, de conviver com um idoso com sequelas de Acidente Vascular Cerebral (AVC). *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*, 21(62), 641-650.
- Resende, J. G. O. S., Carvalho, S. C., Santos, V. R. P. (2014). A utilização da musicoterapia para o paciente portador da doença de Alzheimer: desafios para a enfermagem. *Saberes Interdisciplinares*, 7(14), 69-80.
- Rezende, H. A., Cocco, M. I. M. (2002). A utilização da fitoterapia no cotidiano de uma população rural. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 36(3), 282-288.
- Ribeiro, D. S., Melo, D. B., Guimarães, A. G., Velozo, E. S. (2012). Avaliação do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) como modulador da resistência bacteriana. *Semina: Ciências Agrárias*, 33(2), 687-696.
- Ribeiro, S. M., Bonilla, O. H., Lucena, E. M. P. (2018). Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga. *Iheringia, Série Botânica*, 73(1), 31-38.
- Ribeiro, D. S. (2011). *Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de alecrim (Rosmarinus officinalis L.) frente a bactérias isoladas de alimentos: Estudos in vitro e em matriz alimentícia*. 103 f. Dissertação (Ciências de Alimentos). Universidade Federal da Bahia, UFBA.

- Rocha, J. F. A., Rocha, M. D. H. A., Cavalcante, P. A. M., Rocha, P. F. A., Rocha, P. A., Carneiro, S. C. M. (2017). A musicoterapia como alternativa terapêutica na assistência para pessoas com Alzheimer. *Revista Querubim*, 13, 1-7.
- Rodrigues, C. C. R., Ilha, S., Colpo, E. (2018). Consumo de alimentos fontes de vitamina C em idosos com doença de Alzheimer. *Disciplinarum Scientia*, 19(1), 71-78.
- Rodrigues, A. L. B. A., Lima, C. P. B., Nascimento, R. F. (2015). Assistência de enfermagem ao paciente com Alzheimer. *Revista Científica da FASETE*, 232-243.
- Rodríguez, J. L., Herrera, R. F. G. (2014). Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(3), 378-387.
- Rosa, M. O., Machado, F. S., Gutierrez, L. L. P., Funchal, C. (2017). O efeito protetor do Resveratrol na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 20(1), 174-193.
- Rosa, C., Câmara, S. G., Béria, J. U. (2011). Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(1), 311-318.
- Sacchetti, G., Silvia Maietti, S., Muzzoli, M. V., Scaglianti, M., Manfredini, S., Radice, M., Bruni, R. (2005). Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chemistry*, 91, 621-632
- Santos, M. F., Ferrante, M., Gavilanes, M. L., Carvalho, E. E. N. (2020). Aromaterapia de *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae) em testes in vivo: revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 9(9), e228996971.
- Santos, M. Â. C. (2016). *Fitoterapia da doença de Alzheimer*. 67 f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade do Algarve, Portugal.
- Santos, L. M. (2014). Ecologia de saberes: a experiência do diálogo entre conhecimento científico e conhecimento tradicional na comunidade quilombola da Rocinha. *Tempus, Actas de Saúde Coletiva*, 8(2), 243-256.
- Santos, G. C., Rodrigues, G. M. M., Monteiro, E. M. O. (2020). A influência da fisioterapia em pacientes com Alzheimer. *Revista Liberum Accessum*, 4(1), 46-53.
- Satou, T., Hanashima, Y., Mizutani, I., Koike, K. (2018). The effect of inhalation of essential oil from *Rosmarinus officinalis* on scopolamine-induced Alzheimer's type dementia model mice. *Flavour and Fragrance Journal*, 33(3), 230-234.
- Savelev, S., Okello, E., Perry, N. S. L., Wilkins, R. M., Perry, E. K. (2003). Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3), 661-668.
- Sedighi, R., Zhao, Y., Yerke, A., Sang, S. (2015). Preventive and protective properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) in obesity and diabetes mellitus of metabolic disorders: a brief review. *Current Opinion in Food Science*, 2, 58-70.
- Serenik, A., Vital, M. A. B. F. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 30(1).
- Schwob, I., Bessiere, J. M., Masotti, V., Josette Viano, J. (2004). Changes in essential oil composition in saint john's wort (*Hypericum perforatum* L.) aerial parts during its phenological cycle. *Biochemical Systematics and Ecology*, 32, 735-745.
- Sicras, A., Rejas-Gutiérrez, J. (2004). Patrón de persistência de tratamentos Anticolinesterásicos en la demência de tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo del donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. *Revista Neurología*, 39(4), 312-316.
- Silman, I., Sussman, J. L. (2005). Acetylcholinesterase: "Classical" and "Non-classical" function and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(3), 293-302.
- Silva, M. A. N., Coelho, O. P., Neves, P. R., Souza, A. R. L., Silva, G. B., Lamarca, E. V. (2020). Acerca de pesquisas em aromaterapia: Usos e benefícios à saúde. *Revista Ibirapuera*, 19, 32-40.
- Silva, W. J. S., Santos, M. G. A., Lisboa, C. C. (2020). Caracterização bromatológica do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) in natura. *Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente*, 1(7), 188-201.
- Silva, P. L., Silva, E. M., Carmo, M. G. T., Cardoso, F. S. (2016). Fitoterapia, *Allium sativum* e

- hipercolesterolemia: uma revisão. *Revista de Atenção à Saúde*, 14(49), 78-83.
- Schoffel, A., Koefender, J., Camera, J. N., Golle, D. P., Horn, R. C. (2019). Tamanho de amostra em mudas de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) cultivadas em diferentes substratos. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 24(2), e707.
- Souza, G. S., Silva, J. S., Oliveira, U. C., Santos Neto, R. B., Santos, A. R. (2014). Crescimento vegetativo e produção de óleo essencial de plantas de alecrim cultivadas sob telas coloridas. *Bioscience Journal*, 30(3), 232-239.
- Souza, A. A., Dias, N. A. A., Piccoli, R. H., Bertolucci, S. K. V. (2016). Composição química e concentração mínima bactericida de dezesseis óleos essenciais sobre *Escherichia coli* enterotoxigênica. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18(1), 105-112.
- Souza, S. P., Valverde, S. S., Silva, R. L. N. R., Lima, K. S. C., Lima, A. L. S. (2012). Óleos essenciais como inibidores da acetilcolinesterase. *Revista Fitos*, 07(04), 259-266.
- Souza, M. F. M.; Malta, D. C.; França, E. B. & Barreto, M. L. (2018). Transição da saúde e da doença no Brasil e nas Unidades Federadas durante os 30 anos do Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6), 1737-1750.
- Souza, E. (2019). *Alzheimer: diagnóstico e tratamento*. 35 p. Monografia (Graduação em Farmácia). Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes, RO.
- Sussman, J. L., Harel, M., Frolow, F. Oefner, C., Goldman, A., Toker, L., Silman, I. (1991). Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: A prototypic Acetylcholine-binding protein. *Science*, 253(5022), 872-879.
- Smith, M. A. C. (1999). Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 21, 03-07.
- Takayama, C., Meira-de-Faria, F., Almeida, A. C. A., Dunder, R. J., Manzo, L. P., Socca, E. A. R., Batista, L. M., Salvador, M. J., Souza-Brito, A. R. M., Luiz-Ferreira, A. (2016). Chemical composition of *Rosmarinus officinalis* essential oil and antioxidant action against gastric damage induced by absolute ethanol in the rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(8), 677-681.
- Targino, E. S., Santos, W. D. V. *Doença de Alzheimer em suas possibilidades de tratamento*. Psicologia.pt, p. 1-29. Disponível em: <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1199.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- Tawfik, A., Read, P., Cuppett, S. (1998). *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary): *In vitro* culture, regeneration of plants, and the level of essential oil and monoterpenoids constituents. *Biotechnology in Agriculture and Forestry*, 41, 349-365.
- Taylor, P., Brown, J. H. *Acetylcholine. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA, 1999. 214-242 pp.
- Tiuzzi, M., Furlan, M. R. (2016). Atividade antioxidante do alecrim. *Revista Eletrônica Thesis*, 26, 99-114.
- Toogood, P. (2001). Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Canadian Pharmacists Journal*, 134(1), 29.
- Torres, T. L., Camargo, B. V., Bousfield, A. B. S. (2016). Estereótipos sociais do idoso para diferentes grupos etários. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 32(1), 209-218.
- Trevisan, M. T. S., Macedo, F. V. V. (2003). Seleção de plantas com atividade anticholinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. *Química Nova*, 36(3), 301-304.
- Vale, F. A. C., Neto, Y. C., Bertolucci, P. H. F., Machado, J. C. B., Silva, D. J., Allam, N., Balthazar, M. L. F. (2011). Treatment of Alzheimer's disease in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(3), 189-197.
- Valle, L. G., Martínez, C. L. R., Hernández, R. G., González-Abreu, M. C. H., Alfonso, Y. B. (2017). Actualidades sobre la farmacogenética y las bases moleculares de la respuesta variable a los fármacos. *Revista Cubana de Farmácia*, 51(1).
- Venkatesan, R., Ji, E., Kim, S. Y. (2015). Phytochemicals that regulate neurodegenerative disease by targeting neurotrophins: a comprehensive review. *BioMed Research International*, 2015, 1-22.
- Vitti, A. M. S., Brito, J. O. (2003). Óleo essencial de eucalipto. *Documentos Florestais*, 17, 1-26.
- Ximenes, M. A., Rico, B. L. D., Pedreira, R. Q. (2014). Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado. *Revista Kairós Gerontologia*, 17(2), 121-140.

- Wajman, J. R., Oliveira, F. F., Schultz, R. R., Marin, S. M. C., Bertolucci, P. H. F. (2014). Educational bias in the assessment of severe dementia: Brazilian cutoffs for severe mini-mental state examination. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 72(4), 272-277.
- Wan, Y-W., Al-Ouran, R., Mangleburg, C. G., Perumal, T. M., Lee, T. V., Allison, K., Swarup, V. (2020). Meta-Analysis of the Alzheimer's disease human brain transcriptome and functional dissection in mouse models. *Cell Reports*, 32(2).
- Wang, W., Wu, N., Zu, Y. G., Fu, Y. J. (2008). Antioxidant activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil compared to its main components. *Food Chemistry*, 108, 1019-1022.
- Wang, W., Li, N., Luo, M., Zu, Y., Efferth, T. (2012). Antibacterial activity and anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L. Essential oil compared to that of its main components. *Molecules*, 17(3), 2704-2713.
- Yosr, Z., Hnia, C., Rim, T., Mohamed, B. (2013). Changes in essential oil composition and phenolic fraction in *Rosmarinus officinalis* L. var. *typicus* Batt. organs during growth and incidence on the antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*, 43, 412-419.
- Zanella, C. Â., Lunardi, P. S., Weber, T., Rosset, A., Ecker, A., Gonçalves, C. A. S., Mossi, A. J., Cansian, R. L., Roman, S. S. (2018). Administração aguda do óleo essencial de *Ruta graveolens* L. sobre a memória e amnésia causada pela escopolamina em camundongos machos. *Revista Perspectiva*, 44(165), 135-152.
- Zatz, M. (2002). A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciências e Saúde Coletiva*, 7(1), 85-99.
- Zibetti, A. W. (2012). *Desenvolvimento de um processo de separação de compostos bioativos de Rosmarinus officinalis*. 151 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química). Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis, 2012.
- Zueva, I., Dias, J., Lushchekima, S., Semenov, V., Mukhamedyarov, M., Pashirova, T., Babaev, V., Nachon, F., Petrova, N., Nurullin, L., Zakharova, L., Ilyin, V., Masson, P., Petrov, K. (2019). New evidence for dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase as improved drugs for treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 155, 131-141.

Copyrights

Copyright for this article is retained by the author(s), with first publication rights granted to the journal.

This is an open-access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).