

O papel coadjuvante terapêutico da fitoterapia na doença de Alzheimer



The adjuvant therapeutic role of phytotherapy in Alzheimer's disease

Resumo

O aumento da expectativa de vida da população pode estar relacionado ao aumento da incidência de doenças crônicas degenerativas, tais como a doença de Alzheimer (DA), as quais representam um importante problema de saúde pública devido aos altos custos com tratamentos complexos e de longo prazo, que muitas vezes não surtem resultados satisfatórios. As síndromes demenciais podem ser caracterizadas pelo déficit progressivo de memória e funções cognitivas, comprometendo a execução de tarefas, autonomia, comportamento, interação social e ocupacional e a qualidade de vida em geral. A DA, que é desencadeada por diferentes fatores genéticos, metabólicos e ambientais, é o tipo de demência mais comum. O mecanismo fisiopatológico mais descrito na literatura envolve o acúmulo de proteínas β -amiloides no cérebro, subsequente ao processamento anormal da proteína precursora amiloide, bem como a fosforilação da proteína Tau, resultando em efeitos deletérios tais como perda da plasticidade sináptica, morte neuronal (principalmente de neurônios colinérgicos), estresse oxidativo e neuroinflamação. A literatura tem evidenciado, nos últimos anos, que a nutrição, em conjunto com a fitoterapia, pode desempenhar um importante papel na prevenção e no tratamento da DA, modulando determinados fatores etiológicos via nutrientes e certos compostos bioativos. Tendo em vista este panorama, a presente revisão destaca o papel de alguns fitoterápicos potenciais no tratamento da DA, enfatizando *Huperzia serrata*, *Ginkgo biloba*, *Allium sativum* e *Curcuma longa*.

Palavras-chave: demência, doença de Alzheimer, fitoterapia, *Huperzia serrata*, *Ginkgo biloba*, *Allium sativum*, *Curcuma longa*.

Abstract

The increase in life expectancy of the population may be related to increased incidence of degenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), which represent a major public health problem due to the high costs of complex and long-term treatments that often do not reach satisfactory results. Dementia can be characterized by progressive impairment of memory and cognitive functions, compromising the execution of tasks, autonomy, behavior, social and professional interaction and the quality of life in general. AD, which is triggered by different genetic, metabolic and environmental factors, is the most common type of dementia. The pathophysiological mechanism further described in the literature involves the accumulation of β -amyloid protein in the brain, subsequent abnormal processing of amyloid precursor protein, as well as the phosphorylation of Tau protein, which result in deleterious effects such as loss of synaptic plasticity and neuronal death (especially cholinergic neurons), oxidative stress and neuroinflammation. The literature in recent years evidenced that nutrition, in conjunction with phytotherapy, may play an important role in the prevention and treatment of AD by modulating etiological factors through nutrients and certain bioactive compounds. Given this background, the present review highlights the potential role of some herbal medicines in the treatment of AD, emphasizing *Huperzia serrata*, *Ginkgo biloba*, *Allium sativum* and *Curcuma longa*.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, phytotherapy, *Huperzia serrata*, *Ginkgo biloba*, *Allium sativum*, *Curcuma longa*.

Introdução

Com o aumento da expectativa de vida da população em países em desenvolvimento, cresce a preocupação com o aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas, uma vez que possuem maior probabilidade de ocorrer com o declínio fisiológico das funções do organismo, decorrente, em parte, do processo de envelhecimento. As síndromes demenciais, dentre as quais se pode citar a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a doença de Alzheimer (DA), têm-se tornado um problema de saúde pública, gerando alto desgaste de recursos públicos com tratamentos complexos e de longo prazo, necessitando de internações, equipamentos e medicamentos específicos^{1,2}.

No Brasil, é estimado que até 2025 ocorra um crescimento na população idosa em cerca de 16 vezes, o que reforça a preocupação de que este aumento se reflita na elevação da incidência de doenças degenerativas³. Dados mundiais mostram que aproximadamente 1% dos idosos entre 60 e 65 anos são acometidos por algum tipo de doença degenerativa, e a cada 5 anos é esperada uma duplicação deste número⁴. Burlá et al.⁵, com base nos dados provenientes do Censo Demográfico de 2010, estimaram uma prevalência de síndromes demenciais na população brasileira acima de 65 anos de 7,59%, o que supera a prevalência mundial.

Algumas características fisiopatológicas são marcantes em síndromes demenciais, tais como déficit progressivo de memória e funções cognitivas, o que compromete diretamente a execução de tarefas, autonomia, comportamento e a qualidade de vida em geral^{6,7}. Dentre as demências descritas pela literatura, a DA é a mais prevalente e tem como principal consequência a perda de memória e de múltiplas funções cognitivas⁸.

Dentro deste contexto, a nutrição pode desempenhar um importante papel na prevenção e no tratamento da DA, por meio da modulação dos fatores envolvidos na etiologia via nutrientes e compostos bioativos. A fitoterapia vem ao encontro da nutrição como uma ferramenta terapêutica promissora, atuando como um importante

coadjuvante no tratamento da DA. Sendo assim, o objetivo desta revisão foi descrever os efeitos de alguns fitoterápicos como coadjuvantes terapêuticos na DA, com destaque para *Huperzia serrata*, *Ginkgo biloba*, *Allium sativum* e *Curcuma longa*. A metodologia empregada foi a revisão narrativa de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Pubmed e Bireme, utilizando os descritores “demência”, “doença de Alzheimer”, “fitoterapia”, “*Huperzia serrata*”, “*Ginkgo biloba*”, “*Allium sativum*”, “*Curcuma longa*”.

Doença de Alzheimer - aspectos fisiopatológicos

A demência é caracterizada por um quadro crônico e progressivo de prejuízos no funcionamento cerebral, tais como perda de memória, comprometimento das funções cognitivas, da capacidade de orientação, cálculo, compreensão, linguagem e julgamento⁶. Estes fatores diagnosticam a doença quando geram impacto sobre as atividades cotidianas, incluindo prejuízos na execução de tarefas, na autonomia, no comportamento e interação social e ocupacional, agnosia e afasia⁷.

Dentre as doenças degenerativas, a DA é a que mais acomete a população mundial, perfazendo cerca de 2/3 das demências tardias⁸. A doença caracteriza-se por déficit de memória e deterioração de múltiplas funções cognitivas, que são efeitos deletérios secundários à perda de neurônios colinérgicos no hipocampo e córtex cerebral, que ainda pode refletir em perda de peso cerebral em até 30%. Este quadro característico da doença é subsequente ao acúmulo da proteína β -amiloide (β -A) e de emaranhados neurofibrilares no cérebro. Placas neuríticas podem apresentar conteúdo de β -A, a qual é formada nos neurônios por um processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP)⁹.

A proteína β -A desempenha papel chave na fisiopatogenia da DA, uma vez que pode ocasionar estresse oxidativo, danos e perda da função e plasticidade sináptica, induzir a inflamação, apoptose e redução de energia, assim como hiperfosforilação da proteína Tau.

Esta proteína tem sido descrita como um dos principais biomarcadores da DA⁹⁻¹¹, uma vez que, na forma fosforilada, é capaz de regular a ligação de enzimas quinases prolina-dirigidas (como a glicogênio sintase quinase-3 - GSK3), favorecendo a formação de estruturas fibrilares insolúveis (emaranhados neurofibrilares), responsáveis pelos efeitos intracelulares deletérios em neurônios, acarretando em morte celular¹¹.

Apesar de os mecanismos pelos quais ocorre o processamento inadequado da APP com posterior acúmulo de β -A ainda permanecerem incertos, são descritos como fatores de risco: a idade, genética, doenças metabólicas, estresse oxidativo, Síndrome de Down e hábitos de vida e dietéticos^{12,13}.

Em relação a estes últimos, a nutrição pode desempenhar papel modulador ou coadjuvante terapêutico na DA, como vem sendo mostrado em estudos com selênio, vitaminas C, D, E e do complexo B, ácido lipoico, coenzima Q10, cacau e ácidos graxos poli-insaturados da série ω -3¹⁴.

Aliada às condutas nutricionais está a fitoterapia, uma área do conhecimento voltada para o estudo dos efeitos das plantas na saúde humana, que tem se mostrado, há centenas de anos, como promissora na prevenção e terapêutica de diferentes doenças¹⁴. A adoção da fitoterapia em condutas nutricionais como terapia alternativa é recente, apesar do uso milenar dos conhecimentos fitoterápicos por diversas civilizações, especialmente na medicina tradicional chinesa. Atualmente, as plantas fitoterápicas caracterizam matérias-primas de derivados químicos pela indústria, bem como parte integrante de extratos e compostos fitoterápicos, os quais são utilizados para o tratamento de inúmeras desordens, incluindo as síndromes demenciais como a DA¹⁵.

Fitoterapia e doença de Alzheimer - evidências e perspectivas

Huperzia serrata

A *Huperzia serrata* é uma planta utilizada há centenas de anos na medicina popular chinesa para o tratamento de esquizofrenia, inchaço, distensões, contusões, *miastenia gravis* e envenenamento por organofosforados¹⁶. Tem como princípio ativo a

huperzina A (HupA), um alcaloide capaz de inibir de forma potente, seletiva e reversível a enzima responsável pela degradação da acetilcolina (ACh), a acetilcolinesterase (AChE), de maneira semelhante ou superior a drogas que também possuem esta propriedade¹⁷. Devido à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a HupA pode elevar as concentrações e o tempo de ação da ACh em determinadas regiões cerebrais, como córtex parietal e frontal¹⁸, o que tem sido relacionado à minimização da perda de funções cognitivas e comportamentais em modelos animais e à atenuação do déficit de memória e aprendizado em humanos¹⁹. A HupA, como inibidora da ação da AChE, pode afetar o processamento das APPs; ainda, estimula a liberação do fragmento solúvel da APP (sAPP α), o qual tem demonstrado efeito neuroprotetor prevenindo a progressão da AD, incluindo ação na promoção de proliferação celular, crescimento de neurites e redução do acúmulo de cálcio intracelular²⁰. Outros efeitos da HupA incluem: ação antioxidante contra espécies reativas de oxigênio (EROs) geradas pela exposição celular à β -A e aumento da viabilidade celular e atividade de enzimas antioxidantes *in vitro* após exposição à β -A²¹; aumento da função mitocondrial, a qual pode ser prejudicada pelo acúmulo de β -A no compartimento mitocondrial, devido a elevada produção de EROs, prejuízos na atividade de componentes essenciais à cadeia respiratória e ao ciclo do ácido tricarboxílico e colapso no potencial de membrana mitocondrial²¹; e, ainda, atividade anti-inflamatória, reduzindo a expressão de fatores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β) no córtex ipsilateral e estriado²².

Uma meta-análise que incluiu 8 ensaios clínicos com um total de 733 pacientes com DA e 2 ensaios com 92 pacientes com demência vascular (DV) verificou que a administração de HupA (doses variando entre 100 e 500mcg, com período de tratamento entre 8 e 24 semanas dependendo de cada metodologia) foi capaz de melhorar de maneira significativa os escores do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e da escala de Atividades de Vida Diárias (AVD) de pacientes com DA e DV, além de favorecer a função cognitiva, mensurada pelo quociente de memória (QM) nos indivíduos

com DA. Os efeitos adversos foram identificados como leves ou moderados transitórios, sendo menos evidentes em pacientes acometidos pela DA em comparação com os indivíduos com DV. Assim, os autores concluíram que, apesar de uma boa tolerância à HupA e dos resultados positivos sobre o desempenho cognitivos nestes pacientes, a utilização na prática clínica deve ser cautelosa²³.

A revisão sistemática meta-analítica de Yang et al.²⁴, que avaliou 20 ensaios clínicos randomizados com um total de 1.823 pacientes com DA, corrobora os resultados anteriores, porém com a administração HupA em doses maiores, que variaram entre 200 e 800mcg/dia. Em relação ao placebo, a HupA desempenhou um efeito benéfico significativo sobre a função cognitiva avaliada pelo MEEM em 8, 12 e 16 semanas, pela Escala de Demência *Hastgawa* e Escala de Memória *Wechsler* em 8 e 12 semanas, pela escala AVD em 6, 12 e 16 semanas, além de melhora na avaliação clínica global. Nenhum estudo relatou efeitos adversos graves. Os autores concluíram que, apesar dos resultados positivos, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa devido aos riscos de vieses dos estudos incluídos, sendo necessária a realização de outras investigações com metodologia mais rigorosa para maior segurança na aplicação clínica.

Por outro lado, o trabalho de Rafii et al.²⁵, ao avaliar a segurança, eficácia primária e tolerância da HupA em um estudo com delineamento cruzado e placebo-controlado, conduzido com 210 pacientes acometidos pela DA, não encontrou benefícios nas funções cognitivas (incluindo mudanças na avaliação clínica global e AVD) atribuídos à administração de 200mcg do composto ativo em 16 semanas.

Sendo assim, mais estudos devem ser conduzidos para um melhor esclarecimento sobre a segurança e eficácia da HupA em humanos. Ainda, a administração de HupA não deve ser concomitante ao tratamento com drogas anticolinérgicas, e, por ser um princípio ativo, sua prescrição por nutricionistas é vetada, sendo permitida apenas a prescrição da planta *Huperzia serrata* como um todo¹⁴.

Ginkgo biloba

O *Ginkgo biloba* é pertencente à ordem

Coniferae, sendo uma planta popular da medicina tradicional chinesa. O extrato padronizado EGb 761 possui, em sua composição, 24% de glicosídeos ginkgoflavonoides, 6% de trilactonas terpênicas (ginkgolídeos A, B e C), aproximadamente 7% de proantocianidinas e outros componentes, como ácidos orgânicos e esteroides²⁶. Dentre seus diferentes efeitos estão a capacidade de neuroproteção, a ação sobre a memória e outras disfunções cognitivas²⁷, pautando sua utilização em tratamentos neurológicos e psiquiátricos, para a melhora de distúrbios de memória, atenção, concentração, humor, fadiga e AVD. O extrato padronizado de ginkgo pode desempenhar um efeito positivo sobre a DA por meio de alguns mecanismos propostos, tais como: melhora da atividade colinérgica; capacidades antioxidante, anti-inflamatória e antiapoptótica; proteção contra a disfunção mitocondrial, amiloidogênese e acúmulo de β -A; bem como modulação da fosforilação da proteína Tau. Estas propriedades são atribuídas, em grande parte, à sua composição de flavonoides^{28,29}.

Em pacientes (≥ 50 anos) com demência (n=395), parte dos quais com possível diagnóstico de DA ou DA com doença cerebrovascular provável (n=214) ou demência vascular provável (n=181), a suplementação de ginkgo (extrato padronizado EGb 761) em doses de 240mg/dia, durante 22 semanas, foi capaz de melhorar de forma significativa, em ambos os tipos de demência, as variáveis de desfecho secundário (como função cognitiva, humor, fluência verbal) em relação ao grupo placebo³⁰.

Outro estudo com metodologia semelhante (suplementação de 240mg/dia de extrato padronizado EGb761, durante 24 semanas) evidenciou melhora significativa e clinicamente relevante nas funções cognitivas, na psicopatologia, nas medidas funcionais e nos escores de qualidade de vida em pacientes ambulatoriais diagnosticados com demência leve a moderada (DA e DV, ≥ 50 anos) associada a sintomas neuropsiquiátricos (n=200), quando comparados ao grupo placebo (n=202)³¹.

Como efeitos colaterais, os estudos anteriores descreveram náuseas, angina, dor de cabeça, tonturas, hipertensão, dor abdominal e sonolência^{30,31}.

Bachinskaya et al.³² também encontraram

efeitos benéficos com a administração de EGB 761 em um ensaio clínico envolvendo pacientes com demência leve ou moderada (AD ou DV), randomizados para receber a suplementação (240mg/dia) ou placebo durante 24 semanas. Os resultados evidenciaram melhora significativa de parâmetros comportamentais e neuropsiquiátricos relacionados à doença, como apatia, padrão de sono, humor, irritabilidade/labilidade, depressão ou euforia e na disfunção motora.

Em contrapartida, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado e de grupos paralelos, envolvendo 2.854 idosos franceses (≥ 70 anos) com relatos espontâneos de perda de memória, aleatorizados para receber 240 mg de extrato de *Ginkgo biloba* divididos em 2 vezes/dia, não encontrou resultados positivos na redução do risco de progressão para DA após 5 anos de acompanhamento. Além disso, foram relatados efeitos adversos como hemorragia, cardiopatias e acidente vascular cerebral³³.

Tendo em vista os resultados dos estudos citados, verifica-se a necessidade de ensaios clínicos adicionais para maior sustentação da segurança de uso desta planta em pacientes com DA. Cabe salientar que o *Ginkgo biloba* é considerado medicamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo vetada sua prescrição por nutricionistas.

Allium sativum

Além de ser utilizado extensivamente como tempero de diferentes preparações, o alho (*Allium sativum*) é reconhecido por suas propriedades medicinais, incluindo ações antiviral, antibacteriana, antifúngica, hipoglicemiante e anticâncer. Além disso, pode desempenhar atividade hipotensiva, hipocolesterolemiantes, anti-inflamatória e antioxidante. Tais efeitos são relacionados à presença dos compostos organossulfurados, tais como aliina, ajoeno, alicina, tiossulfatos, alil-mercaptano, dialil-dissulfido, compostos gama-glutâmicos e S-alil cisteína^{34,35}. É descrito na literatura que altos níveis de colesterol, pressão arterial e inflamação, bem como danos oxidativos, podem ser fatores de risco para demência; assim, o alho poderia

ser um importante coadjuvante no tratamento para este tipo de doença, tendo em vista os benefícios anteriormente citados³⁶. A atividade neuroprotetora tem sido associada, principalmente, ao componente S-alil cisteína, conforme algumas evidências em modelos animais.

Javed et al.³⁷ avaliaram os efeitos do pré-tratamento com S-alil cisteína em ratos com déficits cognitivos e danos oxidativos no hipocampo induzidos por estreptozotocina (STZ) e constataram que a S-alil cisteína exerceu proteção significativa contra o declínio das funções das enzimas antioxidantes glutatona reduzida, glutatona peroxidase e glutatona redutase, as quais foram substancialmente reduzidas nos animais tratados com STZ. O composto bioativo estudado ainda foi capaz de reduzir os níveis das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Os autores concluíram que o pré-tratamento com S-alil cisteína protegeu contra efeitos deletérios em funções cognitivas e neurocomportamentais ocasionados por radicais livres.

De forma semelhante, o extrato de alho envelhecido pode desempenhar um papel preventivo contra o declínio cognitivo, efeito associado à redução da neurotoxicidade por β -A, apoptose e neuroinflamação, impedindo a morte neuronal por isquemia-reperfusão^{38,39}. Ray et al.⁴⁰ avaliaram o efeito neuroprotetor do extrato envelhecido de alho em células neuronais em modelos animais e evidenciaram que um dos benefícios com o pré-tratamento com extrato de alho envelhecido foi a proteção de 80% dos neurônios contra efeitos deletérios mediados por EROs.

Em outro estudo, ratos tratados com D-galactose foram acometidos por diferentes efeitos deletérios, incluindo aumento na formação de placas β -A, aumento da expressão de APP, elevação na formação de EROS e redução da atividade de enzimas antioxidantes. A administração de compostos sulfurados, dentre os quais a S-alil cisteína, foi capaz de impactar positivamente sobre estes efeitos, com redução da formação de placas β -A, supressão da expressão de APP, bem como redução da formação de EROs e restauração da atividade da glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase no cérebro. Segundo os

autores, tais resultados em conjunto indicam que esses compostos podem ser caracterizados como potentes agentes contra a progressão de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA⁴¹.

Apesar de os resultados serem promissores, ensaios clínicos avaliando os efeitos do *Allium sativum* sobre a DA e outras síndromes demenciais são escassos ou inexistentes, sendo necessárias novas investigações que forneçam dados que suportem ou refutem a sua aplicabilidade clínica e segurança como um coadjuvante terapêutico na DA.

Curcuma longa

A *Curcuma longa*, ou açafrão da terra, é uma raiz largamente utilizada como condimento em diferentes preparações. Diversos efeitos à saúde podem ser atribuídos ao seu composto bioativo, a curcumina, dentre os quais atividades anticâncer e hepatoprotetora. A atividade neuroprotetora também tem sido reportada, e apesar de os mecanismos envolvidos ainda não serem completamente elucidados, pode estar relacionada aos seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante, quelador de metais, antiamiloidogênico⁴² e sobre a fosforilação da proteína Tau⁴³.

O estudo de Mithu et al.⁴⁵ mostrou, por meio de espectroscopia, que a curcumina induziu mudanças estruturais nos agregados β -A 1-42, alterando sua toxicidade e interrompendo a formação de fibrilas β -A 1-42⁴⁴. Outro estudo *in vitro* mostrou que a curcumina em nanopartículas foi capaz de destruir agregados β -A e exercer atividade antioxidante, sem efeitos citotóxicos.

O trabalho de Hoppe⁴⁶ avaliou os efeitos moduladores da curcumina sobre a toxicidade induzida pela β -A 1-42 em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os resultados *in vitro* evidenciaram que, em culturas organotípicas de hipocampo de ratos, a curcumina foi capaz de reduzir a morte celular secundária à exposição ao peptídeo β -A 1-42 e a liberação de fatores inflamatórios chave. Além disso, minimizou a redução da proteína sinaptofisina, a formação de EROs, a ativação astrocitária e microglial. O ensaio *in vivo*, conduzido com ratos expostos ao peptídeo A por 24h, mostrou que a administração de curcumina favoreceu a transmissão sináptica e preveniu a redução da excitabilidade neuronal em regiões organotípicas do hipocampo. Estes dados supõem o potencial terapêutico da curcumina sobre processos neurodegenerativos. Todavia, ensaios clínicos são necessários para a confirmação de sua eficácia e segurança de administração em pacientes com DA.

Considerações finais

A fitoterapia pode desempenhar papel coadjuvante promissor no tratamento da DA, como mostram estudos conduzidos principalmente em modelos *in vitro* e em animais. Todavia, ensaios clínicos são escassos, o que ainda dificulta a determinação da segurança e eficácia de fitoterápicos para pacientes com DA, sendo necessário o desenvolvimento de investigações que forneçam mais dados que sustentem a utilização na prática clínica e estabeleçam dosagens seguras e efetivas para o tratamento coadjuvante dessa doença.

Referências

1. KUSANO, L.T.E. **Prevalência da polifarmácia em idosos com demência**. Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, 2009 – Tese (mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, 2009.
2. FERRI, C.P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**; 366: 2112-7, 2005.
3. PINHEIRO, J.S.; CARVALHO, M.F.C.; LUPPI, G. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. **Rev Bras Geriatr Gerontol**; 16 (2): 303-314, 2013.
4. YUDOFISK, S.C. HALES, R.E. **Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica**. 4a ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
5. BURLÁ, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**; 18 (10): 2949-2956, 2013.
6. FREITAS, E.V. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006.
7. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
8. ARONSON, M.K. et al. Dementia: aged-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old. **Arch Intern Med**; 151: 989-992, 1991.

9. BOMFIM, T.R. et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. **The Journal of Clinical Investigation**; 122 (4): 1339-53, 2012.
10. TAPIOLA, T. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. **Arch Neurol**; 66 (3): 382-9, 2009.
11. HERNÁNDEZ, F.; de BARREDA, E.G. et al. GSK3: A possible link between beta amyloid peptide and tau protein. **Experimental Neurology**; 223 (2): 322-325, 2010.
12. NELSON, P.T. et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. **Acta Neuropathol**; 121 (5): 571-587, 2011.
13. LUCATELLI, J.F. et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Rev Psiquiatr Clin**; 36 (1): 25-30, 2009.
14. MORITZ, B.; MANOSSO, L.M. **Nutrição Clínica Funcional: Neurologia**. São Paulo: VP Editora, 2013.
15. TESKE, M.; TRENTINI, A.M.M. **Herbarium – compêndio de fitoterapia**. 4ª ed. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico, 2001.
16. TANG, X.C. et al. Huperzine A: A novel acetylcholinesterase inhibitor. **Drug Future**; 24: 647-663, 1999.
17. LIANG, Y.Q. et al. Comparative effects of huperzine A, donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholine level and acetylcholinesterase activity in rats. **Neurosci Lett**; 361: 56-59, 2004.
18. WANG, R. et al. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. **Acta Pharmacol Sin**; 27: 1-26, 2006.
19. ZHANG, H.Y. et al. Neuroprotective effects of huperzine A: new therapeutic targets for neurodegenerative disease. **Trends Pharmacol Science**; 27: 619-625, 2006.
20. ROSSNER, S. et al. The regulation of amyloid precursor protein metabolism by cholinergic mechanisms and neurotrophin receptor signaling. **Prog Neurobiol**; 56: 541-569, 1998.
21. XIAO, X.Q. et al. Protective effects of huperzine A on beta-amyloid(25-35) induced oxidative injury in rat pheochromocytoma cells. **Neurosci Lett**; 286: 155-158, 2000.
22. ZHANG, H.Y. et al. Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer's disease and vascular dementia. **Chem Biol Interact**; 175: 396-402, 2008.
23. XING, S.H. et al. Huperzine A in the Treatment of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Meta-Analysis. **Evid Based Complement Alternat Med**; 2014, 2014.
24. YANG, G. et al. Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **PLoS ONE**; 8 (9): e74916, 2013.
25. RAFII, M.S. et al. A phase II Trial huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. **Neurology**; 76 (16): 1389-1394, 2011.
26. da ROCHA et al. CNS & Neurological Disorders. **Drug Targets**; 10 (2): 2011.
27. MAURER, K. et al. Clinical efficacy of Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer type. **J Psychiatr Res**; 31 (6): 645-655, 1997.
28. SHI, C. et al. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. **Int J Mol Sci**; 11: 107-23, 2011.
29. CHANDRASEKARAN, K. et al. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (Egb 761), in gerbil global brain ischemia. **Brain Res**; 922: 282-292, 2001.
30. NAPRYEYENKO, O.; SONNIK, G.; TARTAKOVSKY, I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract Egb 761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial. **J Neurol Sci**; 283: 224-229, 2009.
31. HERRSCHAFT, H. et al. Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled Trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. **J Psychiatr Res**; 46: 716-723, 2012.
32. BACHINSKAYA, N. et al. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract Egb 761. Findings from a randomized controlled trial. **Neuropsychiatr Dis Treat**; 7:209-215, 2011.
33. VELLAS, B. et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. **Lancet Neurol**; 11: 851-859, 2012.
34. ANKRI, S.; MIRELMAN, D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. **Microbes Infect**; 1: 125-129, 1999.
35. TATTELMAN, E. Health effects of garlic. **Am Fam Physician**; 72 (1): 103-6, 2005.
36. BOREK, C. Garlic reduces dementia and heart-disease risk. **J Nutr**; 136 (3 Suppl): 810S-812S, 2006.
37. JAVED, H. et al. S-allyl cysteine attenuates oxidative stress associated cognitive impairment and neurodegeneration in mouse model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. **Brain Res**; 1389: 133-42, 2011.
38. BOREK, C. Garlic reduces dementia and heart-disease risk. **J Nutr**; 136 (3 Suppl): 810S-812S, 2006.
39. RAY, B. et al. The "aged garlic extract:" (AGE) and one of its active ingredients S-allyl-L-cysteine (SAC) as potential preventive and therapeutic agents for Alzheimer's disease (AD). **Curr Med Chem**; 18 (22): 3306-3313, 2011.
40. RAY, B. et al. Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by aged garlic extract and S-allyl-L-cysteine treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. **J Neurochem**; 117 (3): 388-402, 2011.
41. TSAI, S.J. et al. s-Allyl cysteine, s-ethyl cysteine, and s-propyl cysteine alleviate β -amyloid, glycation, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose. **J Agric Food Chem**; 59 (11): 6319-25, 2011.
42. CHIN, D. et al. Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease – merits and limitations. **Curr Med Chem**; 20 (32): 3955-85, 2013.
43. BELKACEMI, A. et al. Challenges associated with curcumin therapy in Alzheimer disease. **Expert Ver Mol Med**; 13: e34, 2011.
44. MITHU, V.S. et al. Curcumin alters the salt bridge-containing turn region in amyloid β (1-42) aggregates. **J Biol Chem**; 289 (16): 11122-31, 2014.
45. MATHEW, A. et al. Curcumin Loaded-PLGA Nanoparticles Conjugated with Tet-1 Peptide for Potential Use in Alzheimer's Disease. **PLoS ONE**; 7 (3): e32616, 2012.
46. HOPPE, J.B. **Mecanismos celulares e moleculares envolvidos no efeito neuroprotetor da curcumina em modelos experimentais da doença de Alzheimer**. 2013. 216p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.