



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

EDUARDO GOMES DE ARAÚJO

**USO DE *Rosmarinus officinalis* na DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA**

CUITÉ - PB

2021

EDUARDO GOMES DE ARAÚJO

**USO DE *Rosmarinus officinalis* na DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros

CUITÉ - PB

2021

A663u

Araújo, Eduardo Gomes de.

Uso de *Rosmarinus officinalis* na doença de Alzheimer: uma revisão da bibliografia. / Eduardo Gomes de Araújo. - Cuité, 2021.

41 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros".

Referências.

1. Alzheimer. 2. *Rosmarinus officinalis* - doença de Alzheimer. 3. Alzheimer - tratamento - planta medicinal. 4. Planta medicinal - Alzheimer - uso. I. Medeiros, Francinalva Dantas de. II. Título.

CDU 616.894(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900
Telefone: (83) 3372-1900
Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Eduardo Gomes de Araújo

USO DE *ROSMARINUS OFFICINALIS* NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 17/09/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros
Orientadora

Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza
Avaliadora

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes
Avaliadora



Documento assinado eletronicamente por **FRANCINALVA DANTAS DE MEDEIROS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 18/09/2021, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 20/09/2021, às 13:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 20/09/2021, às 17:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **1782257** e o código CRC **A7974530**.

AGRADECIMENTOS

Gratidão primeiramente a Deus, por ter me guiado durante todo o percurso até aqui.

Aos meus pais: Sebastiana Maria Filha e Edival Gomes de Araújo, que me deram todo o apoio possível durante todos esses anos, apesar de todos os aflições, nunca me deixaram sozinho. A história e a luta de vocês é o que me dá força e o que me impulsiona a continuar todos os dias.

A minha família, e todo o pessoal do Sítio Inês Velha, a minha segunda casa e as minhas origens, por todo o estímulo que me deram. Obrigado por sempre me receberem de braços abertos e com um sorriso no rosto.

Aos meus colegas de curso e amigos de Cuité, que compartilharam comigo inúmeros momentos, fossem eles de alegria, tristeza ou apertos. Todas as dificuldades vivenciadas com vocês me ajudaram a me tornar quem sou hoje. Agradeço demais a todos, especialmente: Thiago Silva, Karoline Gomes, Joana Nascimento, Lucas Matheus, Iago Oliveira, Igor Firmino, Anderson Azevedo, Danielle Barreto, dentre diversos outros, meu sincero obrigado!

Quero agradecer também a meu vizinho, amigo e colega de profissão Kayo César, que foi quem me apresentou o curso e a cidade de Cuité, e que dividiu comigo a minha primeira morada na cidade, juntamente com Jefferson. Vocês me ensinaram muito.

A minha orientadora, Francinalva Dantas de Medeiros, pela sua paciência e disponibilidade em todas as reuniões e fora delas. Obrigado por me ajudar a cumprir essa etapa. Você é pessoa maravilhosa! E a banca, Maria Emília da Silva Menezes) e Júlia Beatriz Pereira de Souza, por também fazerem parte dessa conquista.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de início leniente e silencioso que afeta as funções cognitivas e relacionadas a memória, sendo dita como a principal causadora de demência em idosos, representando mais da metade dos casos de senilidades. Com o avanço da doença, os sinais e sintomas característicos se mostram cada vez mais característicos e debilitantes. A atual forma de tratamento mostra uma indisponibilidade de cura ou uma forma de estabilização da doença, sendo o tratamento feito visando amenizar os sinais e sintomas clínicos assim que notados a fim de promover o retardo de sua progressão. Porém, a farmacoterapia convencional de primeira escolha não altera o avanço ou estaciona a neurodegeneração que é característica da doença. Sendo assim, a utilização de plantas medicinais como uma alternativa ou adjuvante terapêutica a medicina convencional pode servir de ferramenta para um tratamento mais efetivo, ganhando destaque também como forma de prevenção. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito da planta medicinal *Rosmarinus officinalis*, popularmente conhecida como Alecrim, sendo utilizada no tratamento da Doença de Alzheimer. O período pesquisado foi de trabalhos que partissem de janeiro de 1998 até junho de 2021. Foram encontrados um total de 50 artigos, sendo 11 destes incluídos nesta revisão. Os estudos clínicos, meta-análises e as revisões sistemáticas dos estudos clínicos mostraram a eficácia, qualidade e segurança dos extratos, óleo essenciais, chás e dos metabolitos isolados para o tratamento e prevenção da doença de Alzheimer. Sendo assim, é planta medicinal que merece destaque por sua ação no controle doença, não tendo apresentado também sinais de efeitos adversos nos estudos realizados. Porém, sempre é importante assegurar o seu uso racional, principalmente pela atuação do farmacêutico na orientação do usuário.

PALAVRAS-CHAVE: *Rosmarinus officinalis*. Doença de Alzheimer. Planta Medicinal.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease of lenient and silent onset that affects cognitive and memory-related functions, being said to be the main cause of dementia in the elderly, representing more than half of the cases of senility. As the disease advances, the characteristic signs and symptoms are increasingly characteristic and debilitating. The current form of treatment shows an unavailability of cure or a form of stabilization of the disease, and the treatment is made to alleviate the clinical signs as soon as they are noticed in order to delay its progression. However, the conventional first-line pharmacotherapy does not alter the advance or stop the neurodegeneration that is characteristic of the disease. Thus, the use of medicinal plants as an alternative or adjuvant to conventional medicine therapy can serve as a tool for a more effective treatment, also gaining prominence as a form of prevention. The objective of this work was to carry out a literature review about the medicinal plant *Rosmarinus officinalis*, popularly known as Rosemary, being used in the treatment of Alzheimer's Disease. Data were collected in electronic databases Cochrane Library (COCHRANE), PubMed / MEDLINE (Public MEDLINE), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and Scientific Electronic Library Online (SciELO), using the descriptors : Alzheimer's Disease, *Rosmarinus officinalis*, and herbal medicine. Clinical studies, meta-analyses and systemic reviews of clinical studies, in addition to the efficacy, quality and safety of extracts, essential oil, teas and metabolites necessary for the treatment and prevention of Alzheimer's Disease. Thus, it is an medicinal plant that deserves to be highlighted for its action in controlling the disease, having also shown no signs of adverse effects in the studies carried out. However, it is always important to ensure its rational use, mainly because of the pharmacist's role in guiding the user.

KEYWORDS: *Rosmarinus officinalis*. Alzheimer's Disease. Medicinal Plant.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC	Ácido Carnósico
ACH	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária
AR	Ácido Rosmarinico
BuChE	Butirilcolinesterase
DA	Doença de Alzheimer
DSM	Manual de Diagnostico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana
GBSS-J	Versão Japonesa da Escala de <i>Gottfries, Brane, Steen</i>
HDS-R	Escala de Demência de Hasegawa
IACHE	Inibidores da Acetilcolinesterase
MG	Metilglioxal
NIDNCDS	<i>National Insitute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes</i>
Mkp-1	Proteína quinase ativada por mitogéno fosfatase - 1
NDMA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAS	<i>Touch Panel Dementia Assessment Scale</i>
TST	Teste de Suspensão da Cauda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Atrofia cerebral de um cérebro humano na doença de Alzheimer em estágio avançado	Erro! Indicador não definido.
Figura 2 - <i>Rosmarinus officinalis</i>	19
Figura 3 - Folha de <i>R. officinalis</i>	19
Figura 4 - Estrutura química dos compostos (a) Ácido carnósico (b) Ácido rosmarínico	21
Figura 5 - Fluxograma da busca e seleção de artigos para revisão.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de deterioração global.....	13
Quadro 2 - Levantamento bibliográfico de estudos relacionados as evidências do uso de <i>R. officinalis</i> na Doença de Alzheimer.....	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	12
3.1 Doença de Alzheimer	12
3.1.1 Fisiopatologia	13
3.1.2 Diagnóstico	15
3.2. Tratamento convencional para DA	16
3.3 Plantas Medicinais e Fitoterapia	17
3.4 Uso de plantas medicinais na doença de Alzheimer	18
3.4.1. <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	18
3.4.2 Principais constituintes químicos	20
3.4.3 Atividades terapêuticas	21
3.4.3.1 Antidepressivo	21
3.4.3.2 Ansiolítico	22
3.3.3.3 Antioxidante	23
3.4.4 Efeitos adversos.....	23
4 METODOLOGIA	25
4.1 Perfil da pesquisa	25
4.2 Local da pesquisa	25
4.3 Procedimentos	25
4.4 Critérios de inclusão	26
4.5. Critérios de exclusão.....	26
5 RESULTADOS	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de início silencioso que afeta as funções cognitivas e relacionadas a memória, acometendo comumente adultos e idosos. É apontada como a principal causadora de demência, que é o declínio das funções motoras e mentais em idosos, e representa mais da metade dos casos de senilidade no mundo, ficando entre as 10 principais causas de morte no planeta. O avanço da doença dificulta ou impossibilita atividades cotidianas simples ou complexas, causando um impacto inicialmente leve, desde mudanças sutis de atenção, desorientação, e dificuldade para encontrar palavras e tomar decisões, podendo chegar a estágios terminais que incapacitam o paciente de exercer atividades essenciais, como a alimentação, locomoção e comunicação. A sua prevalência se mostra diretamente proporcional ao envelhecimento, sendo este o maior fator de risco para a doença, podendo variar de acordo com hábitos e o estilo de vida do paciente (BRASIL, 2017)

Devido a indisponibilidade de uma cura ou uma forma de estabilização da doença, o tratamento visa minimizar os sinais e sintomas clínicos, assim que notados, a fim de promover o retardo no avanço da doença, porém a farmacoterapia convencional não promove alteração na progressão ou estaciona a neurodegeneração. Com isso, a utilização de plantas medicinais surge como uma alternativa terapêutica a medicina convencional, ganhando destaque como forma de prevenção e como tratamento, principalmente considerando o aumento expressivo da utilização de medicamentos na psiquiatria. Nesse contexto o *Rosmarinus officinalis* é uma planta medicinal usada de forma originalmente empírica no tratamento de diversas doenças, dentre elas, vem se destacando a ênfase do seu uso como um potencial tratamento na doença de Alzheimer, sendo descrita em diversos estudos recentes (HABTEMARIAM, 2016).

Sendo assim, o presente trabalho é de grande relevância por realizar um levantamento da literatura sobre a planta *R. officinalis* a fim de fornecer subsídios aos profissionais da saúde, pacientes e usuários ocasionais, buscando amenizar as complicações relacionadas a doença de Alzheimer, que o tratamento convencional ainda provoca, além de investigar a promoção de bem-estar nos indivíduos acometidos por essa doença por meio do uso da fitoterapia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura a fim de verificar a eficácia e segurança da espécie *Rosmarinus officinalis* no tratamento e/ou prevenção da doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar as contribuições dos estudos científicos publicados nas principais bases de dados sobre *Rosmarinus officinalis*;
- caracterizar os estudos observados frente aos usos tradicionais, evidência científica de eficácia frente a doença de Alzheimer e caracterização fitoquímica de *Rosmarinus officinalis*;
- comparar os principais estudos obtidos, e
- analisar criticamente esses trabalhos, em relação a sua contribuição como uma base de dados de conhecimento.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

3.1 Doença de Alzheimer

É aceito que a DA é uma doença idade-dependente, ou seja, com o passar do tempo a sua probabilidade de acontecer aumenta consideravelmente. Por ser uma doença multifatorial pode ser desencadeada por diversos processos, como: idade, níveis de alumínio no cérebro, exposição ou ingestão a substâncias tóxicas, altos níveis de colesterol e de homocisteína, obesidade, diabetes, uso de hormônio estrogênio, tabagismo, fatores genéticos, entre outros (SAYEG, 2009).

Sua prevalência se mostra diretamente proporcional ao envelhecimento, sendo este o maior fator de risco para a doença. Até o 2012 em torno de 35 milhões de pessoas no mundo apresentavam algum sintoma de demência, tendo uma perspectiva de que em até 2050 esse número de casos poderá triplicar (OMS, 2012). Nos Estados Unidos é estimado que na faixa etária de 65 anos, 1 em 9 pessoas tem DA, aproximadamente 11,3% dessa população. Na casa dos 80 anos essa porcentagem aumenta de forma relevante, atingindo valores de até 34,6%. Com base em cálculos atualizados, estima-se que 6,2 milhões de americanos com 65 anos ou mais vivam com demência de Alzheimer em 2021 (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). No Brasil, Crisóstomo et al. (2020) em estudo epidemiológico descritivo, observaram que no período de julho de 2017 a julho de 2018 houve 1.716 internações pela DA no país. De acordo a OMS a DA e outras formas de demência estão agora entre as 10 principais causas de morte em todo o mundo, ocupando o terceiro lugar nas Américas e na Europa em 2019. Com um total de 1.112 registros, sendo afetadas de forma desproporcional: mundialmente, 65% das mortes que são ocasionadas por Alzheimer e outras formas de demência são de pessoas do sexo feminino (WHO, 2019).

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos, com morte não diretamente relacionada em razão a doença, e sim por suas complicações, como: desnutrição proveniente da dificuldade de deglutição, pneumonia pela dificuldade de movimento e longos períodos de acamação, entre outras (IZQUIERDO et al, 2015).

Quadro 1 - Escala de deterioração global.

Estágios	Sintomas clínicos
1	Ausência de sintomas clínicos visíveis
2	Sintomatologia leve, com ligeiros esquecimentos de coisas simples, como nomes ou o local de objetos
3	Sintomas leves com visualização de declínio mensural em exames neuropsicológicos, mas problemas significativos nas atividades diárias
4	Demência leve. Consciência das próprias dificuldades funcionais
5	Demência moderada. Necessidade de cuidados pessoais, irritabilidade
6	Demência grave. Agressividade, agitação, esquecimento de parentes próximos
7	Demência muito grave. Dependência total na vida cotidiana, alterações na capacidade motora, equilíbrio prejudicado, disfagia, problemas de comunicação

Fonte: Adaptado pelo autor de REISBERG et al, 1982.

A Escala de Deterioração Global (EDG) consiste na classificação mais utilizada para mensurar os estágios da DA, sendo uma das escalas mais simples e que ajuda a entender em que estágio o paciente se encontra, permitindo assim, uma previsão da progressão. A escala consiste em sete estágios, como apresentado no Quadro 1.

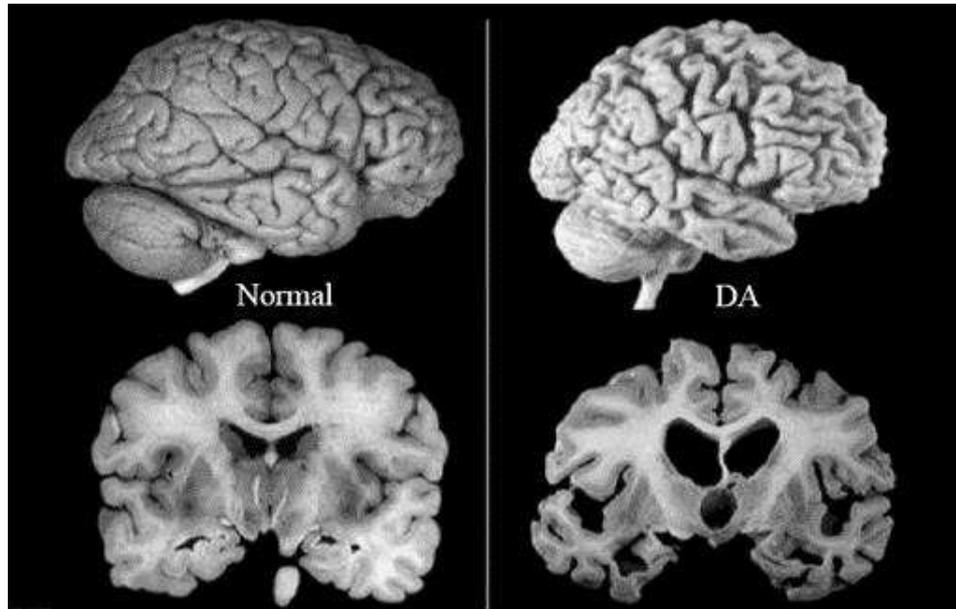
3.1.1 Fisiopatologia

A doença tem início leniente e é de caráter multifatorial, então diversos processos estão envolvidos em seu processo fisiopatológico.

Alguns achados clínicos são levados em consideração em cérebros de idosos afetados pela DA. Na literatura evidenciam-se um acúmulo de placas senis, formação de emaranhados neurofibrilares, peptídeos β -amiloides e proteínas tau hiperfosforiladas (proteínas essas que atuam em sua função normal na estabilização dos microtúbulos, que são responsáveis pelo transporte de nutrientes e informações para o corpo celular dos neurônios), a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, e a presença de inclusões intracelulares conhecida como

corpúsculos de Lewis. A figura 1 mostra o processo de atrofia apresentado em um paciente com DA avançado (BENNY, A; THOMAS, J. 2019).

Figura 1 - Atrofia cerebral de um cérebro humano na doença de Alzheimer em estágio avançado.



Fonte: Adaptado pelo autor de BAGAD; CHOWDHURY; KHAN, 2013

A fim de explicar o processo etiológico da doença foram propostas duas teorias: uma hipótese diz que pela cascata amiloida a neurodegeneração da DA inicia-se pela clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide, a qual resulta na produção e deposição da substância β -amilóide e das placas senis. Fisiologicamente a proteína tau regula a estabilidade dos microtúbulos e o transporte axonal, mas em pacientes com DA a tau hiperfosforilada não se liga mais aos microtúbulos e se acumulam no corpo celular dos neurônios e nos dendritos, formando depósitos intracelulares chamados Filamentos Helicoidais Pareados, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares. Esses emaranhados podem ser geralmente encontrados e observados no córtex entorrinal (responsável pela consolidação da memória e do reconhecimento de objetos) e no hipocampo de idosos que apresentam sintomas de demência. Contudo, é muito provável que em pacientes com demência gerada por DA esses emaranhados neurofibrilares são encontrados em maior quantidade no neocórtex dos lobos temporal e parietal. (SERENIKI, 2008; KNOPMAN, 2009; LACE et al, 2009 CORNEJO, et al 2017).

A outra hipótese diz que a disfunção na memória, observada em modelos animais, é causada por uma disfunção no sistema colinérgico, semelhante ao que acontece em modelos

humanos. Os portadores da doença apresentam uma degeneração de neurônios colinérgicos e uma redução nos marcadores colinérgicos. Por consequência dessas lesões existe uma redução do tamanho cerebral acarretado pela morte de células nervosas, que causam alterações principalmente no hipocampo, que é a região do encéfalo responsável pela memória, se espalhando pelo resto do cérebro com o decorrer da doença. Os sintomas surgem quando há uma redução da ativação dos receptores pós-sinápticos para dopamina D₁ e D₂, como a acetilcolina atua antagonizando a neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado do diencefalo, o desbalanço desses dois neurotransmissores contribuem para o avanço da doença (FALCO, 2015)

3.1.2 Diagnóstico

No Brasil, o diagnóstico para a demência segue os critérios estabelecidos no Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana (DSM), enquanto o critério de diagnóstico da DA é baseado nas diretrizes propostas pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes* (NIDNCDS) e pelo *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) (NITRINI et al, 2005)

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM) da *American Psychiatric Association* (APA) entrou em sua 5ª edição (DSM-5). Com ele os quadros de demência por DA foram absorvidos por um novo transtorno apresentado como “Transtornos Neurocognitivos” (NCD, pela sigla inglesa). Os critérios para o diagnóstico de transtornos neurocognitivos são baseados na evidência de um declínio de uma ou mais áreas de domínio cognitivo relatado e documentado através de testes padronizados. Assim, os distúrbios neurocognitivos são divididos em três categorias: delírio, distúrbio neurocognitivo menor e distúrbio neurocognitivo maior. Os domínios sintomáticos estudados para o diagnóstico são: atenção, função executiva, aprendizagem, memória, linguagem, funções visuoperceptivas e visuoespaciais, cognição social (PARMERA; NITRINI, 2015)

A anamnese clínica e o exame neurológico são indispensáveis na DA. No início do processo de anamnese deve-se fazer uma abordagem em forma de entrevista com o paciente e o informante do caso, em momentos diferentes, quando possível. Durante a entrevista podem ser observadas alterações de linguagem e memória, os antecedentes pessoais com casos de doenças sistêmicas ou neurológicas, e hábitos de vida. O próximo passo da avaliação é a realização de um exame neurológico geral e cognitivo aprofundados, buscando sinais de

parkinsonismo ou outros transtornos de movimentos ou discinesias e disautonomias. O exame neurológico cognitivo, deve abranger todos os domínios possíveis – linguagem, funções executivas, memória, funções visuoespaciais, praxias e gnosis (PARMERA; NITRINI, 2015)

De acordo com as recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, além da realização de exames de neuroimagem como a ressonância magnética do encéfalo ou uma tomografia computadorizada do crânio, alguns exames laboratoriais devem ser realizados, como, hemograma completo, avaliação das concentrações séricas de ureia, creatinina, hormônio tireoestimulante (TSH), albumina, transaminases hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12, reações sorológicas para sífilis, e, para pacientes com menos de 60 anos e quadro sugestivo, testagem para o vírus HIV (NITRINI et al, 2005).

3.2. Tratamento convencional para DA

O tratamento farmacológico usual da DA não tem por objetivo a cura da doença, visto que não há medicamentos disponíveis no mercado com essa finalidade. Sendo assim, o seu objetivo é apenas retardar de forma mais relevante possível a evolução da doença e prevenir a exacerbação dos sintomas clínicos. Em busca de um tratamento, substâncias psicoativas são propostas para o reestabelecimento da cognição ou a ação de retardo de sua perda, porém as classes aprovadas e propostas para utilização são essencialmente divididos em:

(1) Inibidores da Acetilcolinesterase (IACHE):

A sua utilização se baseia no déficit de colinérgico que ocorre durante o processo de evolução da doença. O seu mecanismo de ação está relacionado com o objetivo de aumentar a disponibilidade do neurotransmissor Acetilcolina (Ach) na fenda sináptica através da inibição das enzimas catalíticas da molécula. A principal molécula com essa função no nosso organismo é a acetilcolinesterase (AChE). Os IACHE são subdivididos com base na sua reversibilidade e duração de inibição da AChE. Tacrina, galantamina e donepezil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, respectivamente de duração curta, intermediária e longa. A rivastigmina tem sua inibição considerada de duração intermediária. Tacrina e rivastigmina inibem também a butirilcolinesterase, o que pode resultar em maior incidência de efeitos colaterais periféricos (FORLENZA, 2005).

(2) Antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NDMA):

Os receptores NDMA são receptores ionotrópicos ativados pelo glutamato ou pela glicina, e são responsáveis por diversas funções no cérebro e sistema nervoso central. Porém, na DA foi demonstrado uma neurotoxicidade do glutamato causada por uma excitação excessiva que provoca um influxo alterado de cálcio nas células neuronais e uma sequência de processos bioquímicos que podem provocar a morte celular e consequente neurodegeneração (ENGELHARDT et al, 2005). A memantina atua como substância bloqueadora de receptores NDMA, sendo um antagonista não competitivo com moderada afinidade por estes receptores, promovendo uma diminuição na excitotoxicidade do glutamato, além de permitir a neurotransmissão e os mecanismos de neuroplasticidade dos neurônios funcionais (FORLENZA, 2005; VALE, F. A. C. et al. 2011).

3.3 Plantas Medicinais e Fitoterapia

A utilização de plantas medicinais como alternativa ou complementar a medicina convencional é uma importante ferramenta de saúde, por promover autonomia das pessoas, seja devido aos elevados custos dos fármacos usados na clínica, ou ao mais fácil acesso às plantas medicinais (OMS, 2008). As ervas medicinais nesse cenário acompanharam o desenvolvimento da sociedade e tem ganhado destaque no tratamento preventivo e em tratamentos curativos de doenças agudas e crônicas.

A fitoterapia é caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diversas formas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal, conforme Portaria nº 971 de 2006, por meio do seu uso *in natura*, chás, lambedor, garrafada, ou magistrais como tinturas, xaropes, cremes, ou industrializados como medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico. De acordo com a RDC nº 261 de 13 de maio de 2014, o produto fitoterápico é aquele derivado exclusivamente de insumo ativo de origem vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples ou composto, quando o ativo é proveniente de uma ou mais de uma espécie vegetal medicinal, respectivamente (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

Em 2006, foram estabelecidas duas políticas públicas relacionadas as plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. A primeira foi a Portaria Ministerial MS/GM nº 971, de 03 de maio de 2006, que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). A segunda foi o decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que

aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e dá outras providências (BRASIL, 2006; FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR; 2014).

A Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o principal órgão regulamentador do uso de plantas medicinais, seus derivados e correlatos no Brasil, possuindo um Comitê Técnico Temático de Apoio à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. A agência foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, e tem como finalidade a promoção e proteção da saúde da população por meio do controle e fiscalização sanitária de produção, consumo e acesso a produtos e serviços (BRASIL, 1999).

Com isso, a implementação da Fitoterapia no SUS une a utilização de práticas históricas, como medicina popular e tradicional, do desenvolvimento humano que funde os conhecimentos empírico e científico, e a vantagem provinda da diversificação de mais um via terapêutica para uso da prática em saúde, além da valorização dos saberes das comunidades tradicionais e de nossa biodiversidade, e incentivo a ciência no país.

3.4 Uso de plantas medicinais na doença de Alzheimer

Algumas ervas podem desempenhar um papel promissor no tratamento precoce da DA e de outras condições que envolvem diminuição da memória e demência. Um dos principais benefícios é que apresentam baixa toxicidade em comparação aos fármacos. As plantas medicinais são uma importante prática terapêutica integrativa e complementar aos tratamentos convencionais.

A família *Lamiaceae* tem registros de estudos e uso de suas partes, especialmente as partes aéreas, desde a antiguidade em várias regiões e culturas do mundo. Esses registros são encontrados principalmente nas culturas dos povos mediterrâneos. Isso acontece devido as propriedades medicinais e culinárias da família, sendo algumas delas relatadas com um papel histórico na melhoria da cognição e da memória (GÜRBÜZ et al, 2019).

3.4.1. *Rosmarinus officinalis* L.

A *R. officinalis*, popularmente conhecida popularmente como alecrim, é originalmente oriunda da região mediterrânea, contudo, pode ser encontrada em diversas regiões do mundo. É uma planta perene e de natureza aromática, com cheiro característico, em forma de arbusto,

com folhas preenchendo o seu caule, e que pode atingir até dois metros de altura. Essas características são visualizadas nas figuras 2 e 3.

Figura 2 - *Rosmarinus officinalis*.



Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

Figura 3 - Folha de *R. officinalis*.



Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

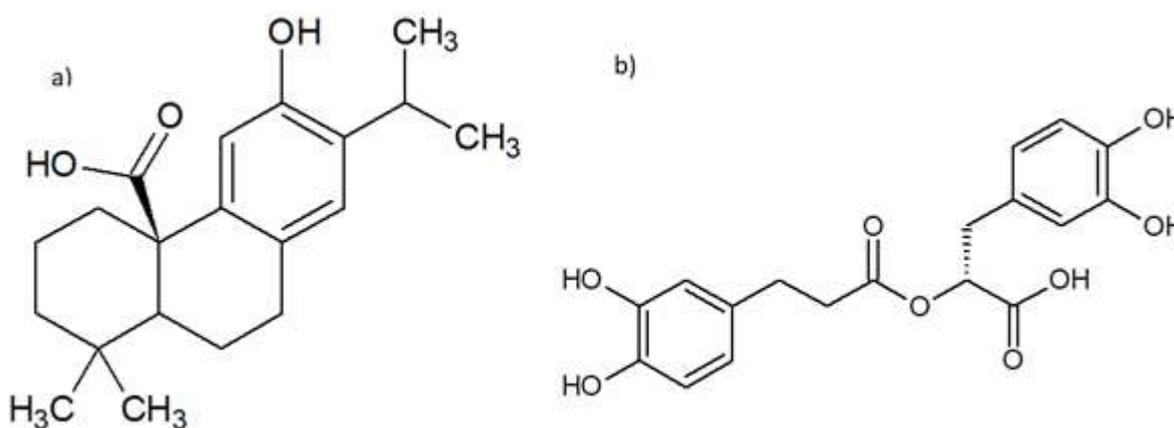
É reconhecida e utilizada por suas atividades antioxidantes, antimicrobianas, anti-hiperglicemiante, anti-inflamatórios, ansiolíticos e antidepressivos. A planta pode ser usada na sua forma *in natura*, como droga vegetal (planta seca), como extrato ou óleo essencial, pela riqueza dos seus compostos bioativos (GANDRA, et al, 2013; ABDELHALIM, et al, 2015; SELMI, et al, 2017; OLIVEIRA; NEVES, NEVES, OLIVEIRA, 2018; CAMARGO; OLIVEIRA, 2019).

3.4.2 Principais constituintes químicos

Vários fitocompostos que apresentam alguma atividade farmacológica podem ser isolados de óleos essenciais e extratos de *R. officinalis*. A partir de diferentes extratos de plantas pode-se obter diversos compostos bioativos, dentre eles, destaca-se o carnosol, o ácido carnósico (AC) e o ácido rosmarínico (Figura 4), além de diversas moléculas de triterpenos podem ser encontrados. Há também variados compostos fenólicos em seus extratos, que em sua maioria são flavonoides, ácidos fenólicos e terpenóides (SHARMA et al, 2020).

Nematolahi et al (2018) fizeram um estudo com os extratos, tendo a recuperação dos compostos bioativos do resíduo sólido de *R. officinalis*, realizada por extração assistida por ultrassom, devido a boa relação entre a eficiência da extração e a economia de solvente e tempo deste método. Após análise os componentes polifenólicos majoritários encontrados no extrato da planta foram o carnosol, o ácido carnósico, cirsimaritina e a genkwanina.

Figura 4 - Estrutura química dos compostos (a) Ácido carnósico (b) Ácido rosmarínico.



Fonte: Própria, 2021.

Os aspectos quantitativos e qualitativos dos compostos bioativos dependem de muitos fatores, como a variedade da espécie, parte da planta, condições edafoclimáticas, condições de secagem (se aplicável) e metodologias de extração e análise (FALLARINI et al, 2009) (CORNEJO et al, 2017).

3.4.3 Atividades terapêuticas

3.4.3.1 Antidepressivo

Efeitos antidepressivos são relatados em estudos relacionados ao uso da *R. officinalis* e seus componentes. Machado et al (2009) analisaram o efeito de um extrato hidroalcolólico dos caules e folhas de *R. officinalis* em comparação com o tratamento utilizando a fluoxetina, um antidepressivo convencional da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Os testes foram realizados em camundongos machos. Foram realizados o teste de natação forçada

e o teste de suspensão pela cauda e teste de campo aberto nos camundongos. O extrato de *R. officinalis* foi dissolvido em água destilada e administrado por via oral 60 minutos antes de cada teste. O grupo controle recebeu fluoxetina utilizando água destilada como veículo em uma concentração de 10 mg/kg por via oral. Nos resultados foram observados que houve uma diminuição significativa na imobilidade no teste de suspensão de cauda e no de natação forçada, comparável aos observados aos do grupo controle produzidos pela fluoxetina. O efeito foi observado em uma dose baixa no teste de suspensão de cauda (10 mg/kg), já no de natação forçada essa concentração foi mais elevada (100 mg/kg).

Kondo et al (2015), conduziram testes comparativos entre fármacos comumente utilizados no tratamento da depressão e o ácido rosmarínico (AR) buscando compreender o mecanismo molecular dos efeitos do AR, para isso foram realizados testes *in vivo* utilizando camundongos do tipo ICR. Em um grupo dos camundongos foi administrado bupropiona (20 mg/kg/dia) e outro grupo foi administrado AR (5 a 10 mg/kg/dia) por 7 dias via oral. Ambos os grupos foram submetidos ao Teste de Suspensão da Cauda (TST). Mudanças no nível de corticosterona sérica e no nível do cérebro de catecolaminas: dopamina, noradrenalina e adrenalina foram analisadas. Além disso, fator neurotrófico derivado do cérebro, proteína ativada por proteína quinase ativada por mitógeno fosfatase-1 (Mkp-1), tirosina hidroxilase e piruvato carboxilase, a expressão no cérebro de camundongos foi investigada usando PCR em tempo real. Foi demonstrado atividade antidepressiva por redução significativa do tempo de imobilidade no TST. Este efeito foi acompanhado por um *downregulation* do Mkp-1 para alcançar o nível de grupo sem estresse, houve uma regulação positiva no sistema límbico. Além disso, AR diminuiu significativamente o nível de corticosterona sérica e aumentou o nível de dopamina no sistema límbico no cérebro de camundongos. Tais efeitos teriam relação com a modulação de ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, e outros mecanismos,

3.4.3.2 Ansiolítico

Nematolahi et al (2018) avaliaram o efeito do alecrim utilizado por via oral na memória, ansiedade, depressão e qualidade no sono em universitários. Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego randomizado com 68 participantes. Eles receberam aleatoriamente 500 mg de alecrim (partes secas da planta em pó e encapsuladas) e placebo (amido) duas vezes ao dia durante um mês. Memória prospectiva e retrospectiva, depressão, ansiedade e qualidade do

sono foram avaliados utilizando os testes: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. Os resultados mostraram que houve uma diminuição na pontuação de todos os componentes analisados, exceto latência e duração do sono, o que indica que o alecrim teve efeitos significativos na melhoria do desempenho da memória, reduzindo ansiedade e depressão, e melhorando a qualidade do sono nos universitários.

3.3.3.3 Antioxidante

Santana-Méridas et al (2014) determinaram a capacidade antioxidante de uma preparação de extrato hidroalcolico feitos a partir das partes aéreas da espécie *R. officinalis*. A atividade foi determinada a partir de métodos *in vitro*, como o sistema modelo β -caroteno/linoleato, poder redutor, eliminação do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e quelação de íons de ferro e cobre. O extrato de resíduo sólido apresentou atividade antioxidante muito alta, comparável a um extrato de bagaço de uva vermelha, usada como padrão antioxidante natural. Essas atividades mais elevadas do extrato apontaram uma contribuição intensificadora do restante dos polifenóis e / ou compostos não fenólicos também presentes no extrato.

3.4.4 Efeitos adversos

Gallardo (2015) realizaram estudos pré-clínicos por meio de semiológica que visaram a avaliação de toxicidade aguda de extratos de *R. officinalis* em camundongos *Sprague Dawley*. Esses estudos visaram a obtenção de informações sobre o uso seguro dos extratos da planta e seus possíveis efeitos de toxicidade aguda depois de uma única exposição. Depois de 30 minutos de administrado o extrato os parâmetros analisados foram:

- Perda de peso
- Aspecto: se a pelagem tem aspecto normal, em mau estado, com secreções oculares e / ou nasais ou se apresenta postura anormal
- Comportamento espontâneo: se é normal, se apresenta pequenas alterações, inatividade, automutilação, vocalização anormal, hiperatividade

- Comportamento em resposta à manipulação: se é normal, se apresenta pequenas alterações, alterações moderadas, agressividade ou animal em coma
- Sinais vitais: se normais, se houver mudanças perceptíveis na temperatura corporal, frequência cardíaca ou respiração
- Mortalidade

Após realização do exame semiológico nos ratos controle e aqueles que receberam o tratamento com o extrato, não foram observadas nenhuma diferença significativa em nenhum dos parâmetros medidos.

4 METODOLOGIA

4.1 Perfil da pesquisa

O referente estudo trata-se de uma integrativa que consiste em um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação de resultados de estudos significativos, sendo feita em bases nacionais e internacionais da literatura científica. Diante da necessidade de assegurar uma prática embasada em evidências científicas, este método de revisão tem sido apontado como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, direcionando a prática fundamentando-se em conhecimento científico (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010)

Nesse processo é feito de forma imprescindível o registro de todas as etapas da pesquisa, com o intuito de tornar o trabalho replicável e para mostrar que o processo investigativo ocorre com etapas previamente definidas e respeitadas (RAMOS; FARIA; FARIA, 2014).

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado com o acesso de material disponível na internet nas bases de dados: *Cochrane Library* (COCHRANE), PubMed/MEDLINE (*Public MEDLINE*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), o acesso foi realizado usando o acesso remoto ao Portal de Periódicos CAPES com acesso por meio da plataforma da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe).

4.3 Procedimentos

Na etapa de elaboração do trabalho foi inicialmente feito a escolha do tema estudado, em seguida foi feita a elaboração da questão norteadora: “A *R. officinalis* tem funções benéficas para o indivíduo acometido pela DA?”.

A extração de dados dos estudos primários foi realizada nas bases de dados nacionais e internacionais, por meio de uma estratégia de busca baseada no objeto de estudo.

Para a composição da estratégia de busca, utilizaram-se os termos doença de Alzheimer, *Rosmarinus officinalis* e fitoterápico. Utilizaram-se operadores lógicos de busca (parênteses,

tracagem e aspas), além de delimitadores booleanos (*AND*, *OR* e *NOT*). As palavras-chave (“Alzheimer” e/ou “Alzheimer disease” e/ou “*Rosmarinus officinalis*”) foram pesquisadas em inglês e português e o período da busca foi de janeiro de 1998 a junho de 2021.

4.4 Critérios de inclusão

O critério de inclusão na elaboração do trabalho foram estudos: a) quantitativos ou qualitativos relacionados ao uso da *R. officinalis* na doença de Alzheimer, b) utilizando modelos humanos e/ou animais e/ou cultura celular; c) sobre o uso popular e tradicional da planta; d) escritos nas línguas inglês, português e espanhol. Dando prioridade a publicações do intervalo do ano de 1998 a 2021.

4.5. Critérios de exclusão

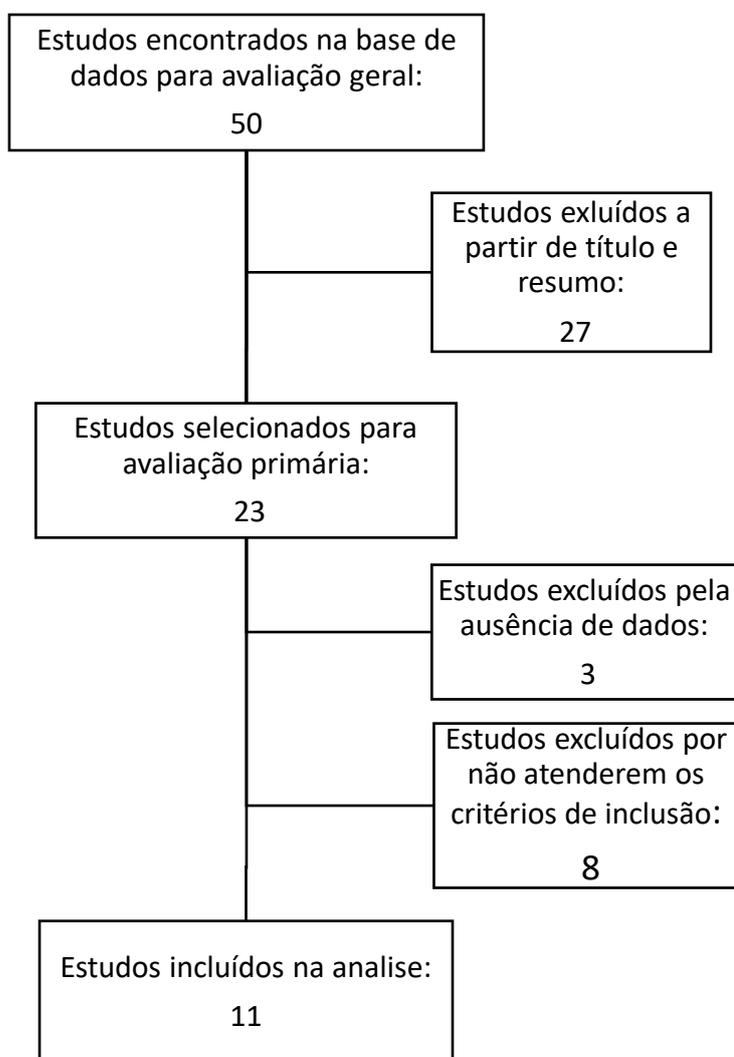
Foram critérios de exclusão: normas técnicas, manuais, leis, resoluções, editoriais, cartas, comentários, publicações ou receptores duplicados, e artigos com datação inferior a 1998.

Para a análise matemática das informações citadas foram selecionados apenas os trabalhos que continham as informações necessárias para análise, delimitando o trabalho ao número de artigos encontrado.

5 RESULTADOS

Em soma, 11 artigos foram incluídos na revisão, disponíveis *on-line* em texto completo. A figura 5 mostra o fluxograma da busca e seleção de artigos. Após a leitura seletiva dos textos escolhidos, as informações úteis foram extraídas e registradas. A maioria dos ensaios clínicos indicou eficácia para essa espécie quando comparados ao placebo e aos medicamentos convencionais para tratamento da doença. No quadro 2 é representado todo os dados utilizados nesse levantamento bibliográfico de estudos relacionados as evidências do uso de *R. officinalis* na Doença de Alzheimer.

Figura 5 - Fluxograma da busca e seleção de artigos para revisão.



Fonte: Próprio autor, 2021.

Diego et al. (1998) utilizaram o óleo essencial de *R. officinalis* diluído a 10% em óleo de semente de uva em estudo clínico com 40 pacientes. A aromaterapia foi ministrada em uma cadeira especial de massagem. Três gotas de óleo essencial de lavanda ou alecrim diluído a uma concentração de 10% em óleo de semente de uva foram colocadas em um cotonete dental e apresentadas em um frasco de plástico de 100 ml que os indivíduos seguraram a cerca de 3 polegadas do nariz por um período de três minutos. Os indivíduos foram instruídos a respirar normalmente pelo nariz e sentar-se calmamente com os olhos fechados.

A partir dos dados obtidos da eletroencefalografia se observou que houve uma melhora no estado de alerta dos pacientes. Além disso, foi relatado pelos participantes da pesquisa uma condição de melhora nos estados de ansiedade e aumento do estado de alerta. Outro ponto notificado foi o de evolução nos testes de aptidão de cálculos matemáticos, em que os pacientes tiveram um melhor tempo de reação em comparação a aplicação do teste sem o uso do óleo essencial. Em um trabalho semelhante, Moss et al. (2003) em um estudo simples-cego utilizaram os óleos essenciais de alecrim e lavanda em 140 participantes, para tanto, criaram um ambiente aromático com dispositivos difusores e fizeram testes de humor e avaliaram a função cognitiva, que inclui uma série de medições para aspectos específicos de atenção, memória de trabalho e memória a longo prazo. Como resultados obtidos, eles relataram que aqueles que passaram pela terapia aromática com o óleo essencial de alecrim obtiveram uma melhora significativa na memória relacionada a tarefas, porém, em contrapartida, tiveram uma diminuição na velocidade no mesmo teste. Os resultados do teste de humor visualizaram uma melhora subjetiva no estado de alerta e no contentamento dos pacientes em comparação a aqueles que participaram dos testes sem a utilização dos aromas.

Jimbo et al. (2009), também fez o uso do óleo essencial, porém, utilizou-se também a uso concomitante de diferentes óleos. Foram analisados os efeitos da aromaterapia em 28 idosos, dos quais 17 eram previamente diagnosticados com DA. A aromaterapia consistia no uso de óleos essenciais de alecrim e limão pela manhã e de lavanda e laranja à noite. Para determinação dos efeitos da aromaterapia, os pacientes foram avaliados usando a versão japonesa da escala de *Gottfries, Brane, Steen* (GBSS-J), que é baseada em uma entrevista semiestruturada e na observação do paciente. Avaliação Funcional do Estadiamento da doença de Alzheimer (FAST), uma versão revisada da Escala de Demência de Hasegawa (HDS-R) e o *Touch Panel Dementia Assessment Scale* (TDAS). Todos os pacientes apresentaram melhora significativa na orientação pessoal relacionada à função cognitiva em ambos a pós-terapia GBSS-J e TDAS. Em particular, os pacientes com DA mostraram melhora significativa nos

escores totais do TDAS, podendo-se ressaltar que houve uma melhora nas condições relacionadas ao reconhecimento nas funções cognitivas, nos pacientes com a DA. Ainda foram realizados uma série de exames laboratoriais de rotina, em que não houve alterações significativas, sugerindo que não houve efeitos colaterais associados ao uso da aromaterapia.

Hongratanaworakit (2009) avaliou o efeito do óleo essencial de *R. officinalis* em parâmetros autonômicos humanos e as respostas emocionais em indivíduos saudáveis após absorção transdérmica do óleo. O experimento foi realizado com 35 indivíduos saudáveis. Os parâmetros autonômicos testados foram: pressão sanguínea, taxa de respiração, temperatura e frequência cardíaca. As respostas emocionais foram avaliadas por meio de escalas de avaliação. Em comparação com o placebo, o óleo essencial de *R. officinalis* causou aumentos significativos na frequência respiratória, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica, o que indica um aumento na estimulação autonômica. Foi ressaltado que no nível emocional os indivíduos testados se sentiram mais atentos, mais alertas, mais vigorosos e mais alegres do que antes da administração do óleo, sugerindo um aumento excitatório do sistema nervoso em termo de autoavaliação.

Perry et al. (2018) avaliaram a eficácia de fitoterápicos tradicionais, no aprimoramento da memória em indivíduos saudáveis normais usando uma combinação de um extrato alcoólico de *Salvia officinalis* L., *Rosmarinus officinalis* L. e *Melissa officinalis* L. (sálvia, alecrim e melissa). O estudo consistiu na avaliação de 44 indivíduos saudáveis normais com idade média de 61 anos. Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. A concentração do extrato utilizado foi de 0.5 g/ml em 45% de etanol. Os indivíduos receberam 5 ml de extrato contendo as três espécies ou 5 ml de placebo (extrato hidroalcoólico de *Myrrhis odorata* L.), diluído em água morna, 2 vezes por dia durante 2 semanas. Após administração dos extratos e do placebo aos participantes do estudo, e verificação dos sinais e sintomas analisados nos testes, no geral, notou-se que não houve diferenças significativas entre o tratamento e o placebo para os parâmetros, lembrança de palavras imediata ou tardia. No entanto, a análise de subgrupo mostrou melhorias significativas na evocação tardia de palavras no grupo de menores de 63 anos, demonstrando que o extrato foi mais eficaz que o placebo na memória episódica verbal.

Em relação a utilização de extratos, o estudo realizado por Ozarowski et al. (2013) teve o intuito de avaliar os efeitos de uma administração subcrônica de um extrato hidroalcoólico vegetal feito a partir das folhas de *R. officinalis* nas respostas comportamentais e cognitivas de ratos. A concentração utilizada foi de 200 mg/kg. Os resultados do teste de esquiwa passiva

mostraram que extrato melhorou a memória de longo prazo em ratos com amnesia induzida por escopolamina. O extrato inibiu a atividade da AChE (acetilcolinesterase) e mostrou um efeito estimulador sobre o BuChE (butirilcolinesterase) em ambas as partes do cérebro do rato. Além disso, o extrato produziu uma menor expressão de mRNA BuChE no córtex e, simultaneamente, um aumento no hipocampo, em comparação ao grupo controle, os quais foram tratados com metilcelulose a uma concentração de 0,5%, e água para injetáveis como veículo. Sendo assim, o estudo sugere que o extrato levou a uma melhora da memória de longo prazo em ratos, o que pode ser parcialmente explicado por sua inibição da atividade da AChE no cérebro dos ratos.

Sobre a utilização da planta em forma por infusão, Ferlemi et al. (2015) realizaram a administração de uma infusão de folhas *R. officinalis* em uma concentração de 2% peso/volume. A infusão foi administrada em camundongos por um período de 4 semanas. Para avaliar os seus comportamentos perante o uso da infusão foram realizados os testes de Labirinto positivo elevado (*elevated plus maze test*), o Teste do desespero comportamental (*Forced swimming test*) e teste de Evasão Passiva (*Step-Through Passive Avoidance*). Os resultados obtidos mostraram que houve uma melhora significativa na atividade motora e de exploração entre os camundongos do grupo controle, onde estes consumiram apenas água potável, e aqueles com administração da infusão de *R. officinalis*, além de demonstrar por meio do teste do labirinto positivo e do teste de desespero comportamental que o chá apresenta efeitos ansiolíticos e antidepressivos. No entanto, foi observado que o consumo da infusão não teve efeito significativo (embora positivo) na memória / capacidade de aprendizagem dos camundongos.

Além das formas já apresentadas, a utilização das substâncias e compostos bioativos derivados da *R. officinalis* também são apontados por diversos autores:

Em estudos realizados por Borrás-Linares et al. (2014), feitos a partir da caracterização da composição de folhas de *R. officinalis*, demonstrou os que diferentes extratos da planta podem ser utilizados como fontes de compostos bioativos, especialmente carnosol, ácido carnósico e triterpenos, corroborando com Sharma et al (2020), que também detectou os compostos fenólicos nos extratos da planta, sendo em sua maioria flavonoides, ácidos fenólicos e terpenóides.

Nas análises realizadas por Farr et al. (2016) foram administrados, em camundongos SAMP8 (camundongos de senescência acelerada), extratos de *R. officinalis* contendo ácido carnósico e ácido rosmarinico. O extrato continha ácido carnósico, foram usadas concentrações de 60% ou 10% do mesmo. Três doses foram testadas: 32, 16, 1,6 ou 0mg/kg. O extrato de *R. officinalis* contendo 60% de ácido carnósico melhorou a aquisição e retenção no choque do pé

do labirinto em T, reconhecimento de objeto e pressão de alavanca. Houve uma melhora significativa nos testes de labirinto em T e a memória de reconhecimento de objetos. O 4-hidroxinonenal foi reduzido no córtex cerebral após o tratamento com todos os extratos, em comparação com o SAMP8 tratado com veículo. As carbonilas de proteínas foram reduzidas no hipocampo após a administração de *R. officinalis* com ácido carnósico a 10%. Esses resultados indicaram efeitos benéficos no aprendizado e na memória e nos marcadores de oxidação do tecido cerebral que ocorrem com a idade em camundongos SAMP8.

Oliveira et al. (2015), afirmam que o ácido carnósico possui uma característica citoprotetora contra a neurotoxicidade induzida pelo metilglioxal (MG), cujo aumento no organismo humano é associado com o declínio cognitivo relacionado a DA e induz a morte de diversos tipos de células. Foi analisado se um pré-tratamento com AC poderia exercer efeitos benéficos sobre toxicidade induzida por MG em células da linhagem SH-SY5Y. A toxicidade foi induzida utilizando MG a 500 μ M. O ácido carnósico foi usado em uma escala de concentrações entre 0,1 até 2 μ M por diferentes períodos. Os resultados obtidos mostraram que o ácido carnósico provocou efeitos citoprotetores e antioxidantes contra a neurotoxicidade induzida. O AC promoveu esse efeito devido a ativação da via de sinalização PI3K/Akt/Nrf2, diminuindo o estresse oxidativo, e consequentemente, a apoptose de células (ANGELONI, ZAMBONIN, HRELIA, 2014)

Cornejo et al (2017) investigaram o efeito de quatro diterpenos fenólicos e um derivado do cafeoil, isolado de *R. officinalis* a fim de avaliar Agregação da Proteína tau Induzida com Heparina, *in vitro*, usando o ensaio de tioflavina T, Microscopia de Força Atômica, e Espectroscopia de Raman. Foi notado que os compostos citados atuaram inibindo a fibrilação de proteínas tau. O ácido carnósico foi relatado como um potente ativador de fatores de transcrição relacionados ao Fator nuclear eritroide 2, que é considerado um importante regulador da homeostase da resposta antioxidante do organismo (KASPAR; NITURE; JAISWAL, 2009).

Quadro 2 - Levantamento bibliográfico de estudos relacionados as evidências do uso de *R. officinalis* na Doença de Alzheimer.

Autor	Ano	Delineamento da pesquisa	Substância estudada	Método de avaliação	Efeitos e resultados
Diego et al.	1998	Estudo experimental em humanos	Óleo essencial diluído a 10%	Eletroencefalografia teste de aptidão e autoavaliação	Melhora no estado de alerta, estados de ansiedade; melhora no tempo de reação
Moss et al.	2003	Estudo experimental em humanos	Óleo essencial	Escalas de avaliação e teste de humor	Melhora na memória; diminuição na velocidade de realização de tarefas; melhora no estado de alerta e humor.
Ferlemi et al.	2015	Estudo experimental com camundongos	Infusão com folhas de <i>R. officinalis</i>	Análises comportamentais	Melhora na atividade motora e de exploração; efeitos ansiolíticos e antidepressivos
Ozarowski et al.	2013	Estudo experimental com camundongos	Extrato padronizado de <i>R. officinalis</i> com 50% de etanol	Análises comportamentais	Melhora nos processos de memória e aprendizado
Jimbo et al.	2009	Estudo experimental em humanos	Óleo essencial de <i>R. officinalis</i> conjunto a outros óleos	Escalas de avaliação	Melhora das funções cognitivas
Hongratana worakit	2009	Estudo experimental em humanos	Óleo essencial	Escalas de avaliação e parâmetros autonômicos e autoavaliação	Aumentos na frequência respiratória, na pressão arterial; Melhora na atenção, alerta e vigor.
Perry et al.	2018	Estudo experimental em humanos	Extrato alcoólico de alecrim, sálvia e melissa	Escalas de avaliação	Melhora no teste de evocação tardia de palavras, indicando melhora na memória episódica verbal.
Ozarowski et al.	2013	Estudo experimental com camundongos	Extrato vegetal hidroalcoólico	Escalas de avaliação e análises comportamentais	Melhora na memória a longo prazo;

Farr et al.	2016	Estudo experimental com camundongos	Extrato vegetal	Teste de comportamento estresse oxidativo; análise de <i>Slot Blot</i> e triglicérides	efeitos benéficos no aprendizado e na memória e nos marcadores de oxidação do tecido cerebral que ocorrem com a idade em camundongos SAMP8.
Oliveira et al.	2015	Testes em células <i>in vitro</i>	Ácido carnósico isolado de <i>R. officinalis</i>	Análises de viabilidade celular, citotoxicidade e parâmetros de apoptose; quantificação de Nrf2 nuclear; proteína Akt; imunoabsorção enzimática Nrf2; Níveis de ATP	efeitos citoprotetores e antioxidantes; diminuição do apoptose celular
Cornejo	2017	Testes em células <i>in vitro</i>	Extrato etanoico de <i>R. officinalis</i> , ácido ursólico, ácido rosmarínico	Imagens de microscopia de força atômica; Espectros Raman; Docking molecular; Análises estatísticas	Dos 5 compostos isolados, todos demonstraram potencial para inibição da agregação de proteínas tau

Fonte: Próprio autor, 2021.

O presente estudo de revisão apresenta os artigos com comprovação de eficácia, qualidade e segurança do uso fitoterápico da espécie *R. officinalis*. Os estudos clínicos, meta-análises e as revisões sistemáticas dos estudos clínicos apresentaram a eficácia e segurança dos extratos e outros produtos, além de substâncias isoladas a base de *R. officinalis* para o tratamento da doença de Alzheimer.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é uma doença de alta incidência em idosos, podendo ser ocasionado por diversos fatores e de sintomatologia diversa, sendo seu início leniente e por vezes pouco perceptivo, o que ocasiona um diagnóstico geralmente tardio, tendo o seu impacto não somente nos portadores da doença quanto nos cuidadores ou familiares. Os medicamentos e esquemas de tratamento convencionais encontrados atualmente, agem apenas como forma paliativa, além de deter de diversos efeitos colaterais.

Os estudos científicos publicados têm contribuído para o fornecimento de evidências e limitações dos usos da *Rosmarinus officinalis* e seus metabólitos como alternativa e/ou complemento no tratamento da doença de Alzheimer.

Os estudos observados incluem análises pré-clínicas e clínicas para a avaliação dos efeitos da *R. officinalis* aplicada como aromaterapia e fitoterapia.

A *Rosmarinus officinalis* é uma planta medicinal de uso fitoterápico abrangente que, como observado na literatura, apresenta uma atividade comprovada tanto frente a sintomatologia, quanto o progresso da doença de Alzheimer, além de não apresentar efeitos adversos consideráveis.

Porém, como toda droga deve ser utilizada com cautela, observando o uso racional de fitoterápicos, sendo imprescindível um maior aprofundamento em estudos sobre seus possíveis efeitos colaterais e eficácia. É indispensável que a sua utilização seja somente realizada sob orientação de um profissional de saúde.

REFERÊNCIAS

- ABDELHALIM, A.; KARIM, N.; CHEBIB, M.; ABURJAI, T.; KHA, I.; JOHNSTON, GA.; HANRAHAN J. Antidepressant, Anxiolytic and Antinociceptive Activities of Constituents from *Rosmarinus Officinalis*. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 18, n. 4, p. 448, 21 set. 2015.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimers Dement.**;17(3). 2021.
- ANGELONI, C.; ZAMBONIN, L.; HRELIA, S. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. **BioMed research international**, Italy, 2014, 238485.
- BAGAD, M.; CHOWDHURY, D.; KHAN, Z. A. (2013). Towards understanding Alzheimer's Disease: An Overview. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4. 286-298.
- BORRÁS-LINARES, Isabel; STOJANOVIĆ, Zorica; QUIRANTES-PINÉ, Rosa; et al. *Rosmarinus Officinalis* Leaves as a Natural Source of Bioactive Compounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 11, p. 20585–20606, 2014.
- BRASIL 1999. Congresso Nacional. **Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília (DF); 1999.
- BRASIL 2006. Ministério da Saúde. **Portaria no. 971, de 03 de maio de 2006**. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília (DF); 2006.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução N° 26 de 13 de maio de 2014**. Conselho Federal de Farmácia. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília (DF); 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **PORTARIA CONJUNTA N° 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017**. BRASIL, 2017.
- BENNY, A.; THOMAS, J. Essential Oils as Treatment Strategy for Alzheimer's Disease: Current and Future Perspectives. **Planta Médica**, v. 85, n. 03, p. 239–248, fev. 2019.
- CARVALHO, ANA C. B.; BALBINO, EVELIN E.; MACIEL, ARTUR.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314–319, jun. 2008.
- COOK, D. J; MULROW, C. D. HAYNES, R.B. Systematic Reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, 1997. Vol. 126 no. 5.

CORNEJO, A.; AGUILAR SANDOVAL, F.; CABALLERO, L.; et al. Rosmarinic acid prevents fibrillization and diminishes vibrational modes associated to β sheet in tau protein linked to Alzheimer's disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 945–953, 2017.

CRISÓSTOMO, G.F., MENEZES, A., SILVA, J.F., SALES, N.J., AGOSTINHO, P.L., NUNES, A.L., BARROS, A.N., COSTA, A.L., OLIVEIRA, D.F., CAMPOS, M.L., & COSTA, N.M. Influência da faixa etária, sexo e número de óbitos na prevalência de hospitalizações pela doença de alzheimer no brasil. **Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa** 5. 1. ed. [s.l.] Atena Editora. p. 100–105.ss 2020

DIEGO, M. A., JONES, N. A., FIELD, T., HERNANDEZ-REIF, M., SCHANBERG, S., KUHN, C., MCADAM, V., GALAMAGA, R., & GALAMAGA, M. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. **International Journal of Neuroscience**, 96(3-4), 217–224 1998.

ENGELHARDT, E.; BRUCKI, S. M.T.; CAVALCANTI, JOSÉ LUIZ S.; et al. Tratamento da doença de alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. Vol. 63, N. 4 São Paulo, 2005.

FALLARINI, S.; MIGLIO, G.; PAOLETTI, T.; et al. Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death. **British journal of pharmacology**, v. 157, n. 6, p. 1072-1084, 2009.

FARR, S. A.; NIEHOFF, M. L.; CEDDIA, M. A.; et al. Effect of botanical extracts containing carnosic acid or rosmarinic acid on learning and memory in SAMP8 mice. **Physiology & Behavior**, v. 165, p. 328–338, out. 2016.

FERLEMI, A. V., KATSIKOUDI, A., KONTOGIANNI, V. G., KELLICI, T. F., IATROU, G., LAMARI, F. N., TZAKOS, A. G., & MARGARITY, M. Rosemary tea consumption results to anxiolytic- and anti-depressant-like behavior of adult male mice and inhibits all cerebral area and liver cholinesterase activity. **Phytochemical Investigation and in sílico studies. Chemico-Biological Interactions**. 237, 47-57 2015.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; et al. ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Química Nova**, 2015.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, Idê G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: construção, perspctivas e desafios. **Physis**, Rio de Janeiro. v.24, n.2, p.381- 400, 2014.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**. Vol 32 N. 3 São Paulo 2005.

FORLENZA, O. V., DE-PAULA, V. J. R., AND DINIZ, B. S. O. (2014). Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. **ACS Chem. Neurosci**. 5, 443–450. doi: 10.1021/cn5000309.

GANDRA, E. A. *et al.* Potencial antimicrobiano y antioxidante de extractos vegetales de romero, hinojo, estragón y orégano. **Revista de Ciencia y Tecnología**. ed. 15 n° 20 24–29 2013.

GÜRBÜZ, P. *et al.* Potential anti-Alzheimer effects of selected Lamiaceae plants through polypharmacology on glycogen synthase kinase-3 β , β -secretase, and casein kinase 1 δ . **Industrial Crops & Products**. 138 111431 2019.

GALLARDO GARRIDO, Carlos Andrés. Actividad antioxidante y efecto ansiolítico de extractos secos estandarizados de *Melissa officinalis* y *Rosmarinus officinalis* en ratas Sprague Dawley. 2015. Disponível em: <<http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/134921>>. Acesso em: 25 jun. 2021.

HABTEMARIAM, S. The Therapeutic Potential of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) Diterpenes for Alzheimer's Disease. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Hindawi Limited, 2016

IZQUIERDO, Ivan *et al.* Envelhecimento, memória e doença de Alzheimer. **EDIPUCRS**, 2015.

HONGRATANAWORAKIT T. Simultaneous aromatherapy massage with rosemary oil on humans. **Sci. Pharm.** 77, 375–387. 10.3797/scipharm.090312. 2009.

JIMBO, D. *et al.* (2009). Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. **Psychogeriatrics**. 9(4), 173–179, 2009.

KASPAR, J. W.; NITURE, S. K.; JAISWAL, A. K. Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 47, n. 9, p. 1304–1309, nov. 2009.

KONDO, S. *et al.* Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neurotrophic factor modulation. **Journal of functional foods**. 14 758–766 2015.

LACE, G. *et al.* Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. **Brain. A journal of neurology**, 132(Pt 5), 1324–1334 2009.

MACHADO, D. G. *et al.* Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: Involvement of the monoaminergic system. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 33, n. 4, p. 642–650, jun. 2009.

MOSS, M., COOK, J., WESNES, K., DUCKETT, P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affects cognition and mood in healthy adults. **International Journal of Neuroscience** 113, 15–38 2003.

NEMATOLAH, P.; MEHRABANI, M.; KARAMI-MOHAJERI, S.; DADAGHZADEH, F. Effects of *Rosmarinus officinalis* L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice** 30 24–28 2018.

NEVES, J.A; NEVES, J.A; OLIVEIRA, R.C.M. Pharmacological and biotechnological advances with *Rosmarinus officinalis* L. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**. Vol 28 No. 5. 399-413 2018.

NITRINI, R. *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**. vol.63, n.3a, pp.713-719. ISSN 1678-4227 2005.

OLIVEIRA J.R; CAMARGO S. E. A; OLIVEIRA L.D. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. **Journal of Biomedical Science**. 9;26(1):5 2019.

OLIVEIRA, M, R. *et al.* Role for the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in the protective effects of carnosic acid against methylglyoxal-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells. **Chemico-Biological Interactions**, 242, 396–406 (2015).

OZAROWSKI, M. *et al.* *Rosmarinus officinalis* L. leaf extract improves memory impairment and affects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain. **Fitoterapia** 91 261–271 2013.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Revista de Medicina**, 94(3):179-84, 2015.

PERRY, N. S. L. *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age. **Phytomedicine**, v. 39, p. 42–48, jan. 2018.

RAMOS, A; FARIA, P. M; FARIA, A. Revisão sistemática de literatura: contributo para a inovação na investigação em Ciências da Educação. **Revista de Diálogo Educacional**, Curitiba, Vol. 14, No. 41. p. 17-36. 2014.

REISBERG, B. *et al.* The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. **American Journal of Psychiatry**, 139: 1136-1139 1982.

SANTANA-MÉRIDAS, O.; POLISSIOU, M.; IZQUIERDO-MELERO, M.E.; *et al.* Polyphenol composition, antioxidant and bioplaguicide activities of the solid residue from hydrodistillation of *Rosmarinus officinalis* L. **Industrial Crops and Products**, v. 59, p. 125–134, 2014.

SAYEG, Norton. **Alzheimer: Diagnóstico e tratamento**. 1ª ed. São Caetano do Sul, SP, Yedis Editora, 2009.

SHARMA, Y.; VELAMURI, R.; FAGAN, J.; *et al.* Full-Spectrum Analysis of Bioactive Compounds in Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) as Influenced by Different Extraction Methods. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4599, 2020.

SELMI, S.; RTIBI, K.; GRAMI, D.; et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) essential oil components exhibit anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and antioxidant effects in experimental diabetes. **Pathophysiology**, v. 24, n. 4, p. 297–303, 2017.

SERENIKI, A; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: Aspectos Fisiopatológicos e Farmacológicos**. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. V. 30, nº 1. Porto Alegre, 2008.

SHARMA, Y.; SCHAEFER, J.; STREICHER, C.; et al. Qualitative Analysis of Essential Oil from French and Italian Varieties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Grown in the Midwestern United States. **Analytical Chemistry Letters**, v. 10, n. 1, p. 104–112, 2020.

SOUZA, M; SILVA, M; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

VALE, F. A. C. *et al.* **Tratamento da doença de Alzheimer**. Dementia e Neuropsychologia. V. 5 (1):34-48. 2011.

World Health Organization. **WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019**. Geneva: WHO; 2019 [acesso em 20 dez 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.

World Health Organization. **Dementia: a public health priority**. Geneva: WHO, 2012.