

Propriedades neurogênicas de plantas da família Lamiacea em roedores: uma revisão de literatura

Thiago Maldonado e Débora Afonso Silva Rocha¹

¹Universidade Santa Úrsula, Rua Fernando Ferrari, 75 – Botafogo - CEP: 22231-040.

Rio de Janeiro, Brasil.

*Autor correspondente: debora.rocha@usu.edu.br

RESUMO

Doenças neurológicas afetam cerca de um bilhão de pessoas no mundo, das quais 24 milhões são classificadas como neurodegenerativas. Até o momento, não existe uma cura para a maioria destas patologias, somente tratamentos paliativos que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura disponível sobre possíveis substâncias encontradas em plantas da família botânica Lamiacea que auxiliam o processo de neurogênese adulta em roedores, visando utilizar os resultados para ampliar as capacidades e limites do campo farmacológico de substâncias utilizadas para tratamento das doenças neurodegenerativas humanas. Foram utilizadas palavras-chave “neurogenesis; ethnobotany; medicinal; Lamiacea; rodent; mice; rats; neurodegeneration; neurodegenerative; neuroprotector; prevention; mentha; excitotoxicity; oxidative stress; neurotoxicity; neurotrophic; neurogenic; alzheimer; parkinson; *Ocimum*; *Lavandula*; *Melissa*; *Rosmarinus*; *Salvia*” nos bancos de dados online Pubmed, Google Scholar, Research Gate, Academia.edu e Scopus publicados nos últimos 11 anos. 19 artigos preencheram os critérios da pesquisa. Foram encontrados estudos sobre os gêneros *Ocimum*, *Mentha*, *Lavandula*, *Salvia*, *Melissa* e *Rosmarinus* utilizando diferentes modelos de neurodegeneração e apresentando resultados diversos como: melhora de funções motoras; atividades anti-apoptóticas; indução de fatores neurotróficos cerebrais; com a maioria evidenciando efeito neuroprotetor antioxidante após administração dos extratos. Foi possível verificar a atividade neurogênica e neuroprotetora de algumas espécies pertencentes à família botânica Lamiacea em roedores. São necessários outros estudos para que se possa confirmar os efeitos e resultados relacionados a esses extratos. Além disso, destaca-se a necessidade de se realiza estudos em seres humanos, pois existem diferenças bioquímicas e fisiológicas entre estes roedores e a espécie humana.

Palavras-Chave: neurogênese; Lamiacea; roedores

ABSTRACT

Neurological diseases affect about one billion people worldwide, of which 24 million are classified as neurodegenerative. So far, there is no cure for most of these pathologies, only palliative treatments that aim to improve the quality of life we desire. The aim of this work is to review the available literature on substances found in plants of the botanical family Lamiacea that help the process of adult neurogenesis in rodents, to use the results to expand the limits of the pharmacological field of substances

necessary for the treatment of human neurodegenerative diseases. Keywords “neurogenesis; ethnobotany; medicinal; lamiacea; rodent; mice; mice; neurodegeneration; neurodegenerative; neuroprotective; prevention; mentha; excitotoxicity; oxidative stress; neurotoxicity; neurotrophs; neurogenic; Alzheimer's; parkinson; ocimum; lavandula; Melissa; rosmarinus; salvia” were searched within the Pubmed, Google Scholar, Research Gate, Academia.edu, and Scopus online databases published over the past 11 years. 19 articles met the search criteria. Studies were found on the genera *Ocimum*, *Mentha*, *Lavandula*, *Salvia*, *Melissa* and *Rosmarinus* using different models of neurodegeneration and presenting diverse results such as: improvement of motor functions; anti-apoptotic activities; induction of brain neurotrophic factors; with the majority showing an antioxidant neuroprotective effect after administration of the extracts. **Conclusion:** It was possible to verify the neurogenic and neuroprotective activity of some species belonging to the botanical family Lamiacea in rodents. Other studies are needed to confirm the effects and results related to these extracts. In addition, the need for studies in humans is highlighted, as there are biochemical and physiological differences between these rodents and the human species.

Keywords: neurogenesis; Lamiacea; rodents

1. Introdução

As plantas são utilizadas para o melhoramento da qualidade de vida humana há milênios em todas as partes do mundo que se tem registro da atividade de indivíduos da nossa espécie. Sua aplicação é extensiva, principalmente na forma de alimento, como medicamentos e em construções (Franco et al., 2011). Como medicina, cerca de 35% dos fármacos utilizados no mundo possuem origem vegetal (Calixto, 2019). Todas as etnias possuem alguma formulação medicinal contendo matéria-prima vegetal, como observado amplamente na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), considerada uma das principais vertentes mundiais atualmente (Cheung, 2011). Dentre os diversos tipos de patologias que afligem os seres humanos, as de origem neurológica ainda não foram totalmente elucidadas e estão sendo amplamente estudadas.

Doenças neurológicas afetam cerca de um bilhão de pessoas no mundo, das quais 24 milhões são classificadas como neurodegenerativas. (Reitz et al., 2011 ; Sosa-Ortiz et al., 2012) Estas doenças têm em comum como principal sintoma a demência, caracterizada pela perda progressiva de neurônios, comprometendo amplamente as capacidades cognitivas. Até o momento, não existe uma cura para a maioria destas patologias, somente tratamentos paliativos que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida desses indivíduos (OMS, 2007 ; Sairazi & Sirajudeen, 2020). Uma das

principais teorias para possíveis causas dessas desordens são de que a deposição de certas proteínas nas redes neuronais dos pacientes afetados formam bloqueios que impedem a passagem de eletricidade, ou seja, o funcionamento regular das sinapses, causando assim a morte dos neurônios afetados (Huang & Adachi, 2016). Outra hipótese prevalente principalmente no caso da doença de Parkinson, uma das mais comuns neurodegenerações, é de que receptores de monoaminas (principalmente dopamina) em todo o sistema nervoso são destruídos principalmente devido à toxicidade. Esse processo causa uma deficiência na função de neurotransmissores e do gradiente acetilcolina para dopamina, resultando em um aumento drástico da acetilcolina presente em todo o sistema nervoso, já que a presença da dopamina em seus receptores naturais causa uma inibição da liberação de acetilcolina. Esse sistema necessita ter um equilíbrio preciso e regula movimentos periféricos e centrais (Rizzi & Tan, 2017 ; Aosaki et al., 2010).

Como não há tratamento de cura específico para a neurodegeneração, a opção mais tangível é o tratamento paliativo e a prevenção de alguns fatores genéticos e ambientais que influenciam este processo. A neuroplasticidade, capacidade do sistema nervoso de se modificar funcional e estruturalmente ocorrendo em resposta à experiência ou trauma (Benharti et al., 2016), é um dos principais mecanismos envolvidos na patogênese destas doenças e pode ser estimulada positivamente por níveis elevados de fator neurotrófico cerebral derivado (BDNF) e serotonina (Mattson et al., 2004) e atividade física (Toricelli et al., 2021). Alguns fatores que afetam negativamente este processo são o estresse oxidativo causado aos neurônios por radicais livres como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (Pizzino et al., 2017), podendo danificar a estrutura do DNA das células atingidas (Chen et al., 2016), e a excitotoxicidade, caracterizada pelo aumento da quantidade de neurotransmissores excitatórios no cérebro, como o glutamato e a acetilcolina, causando danos às bainhas de mielina dos neurônios, o que os impossibilita de realizar sinapses nervosas (Lewerenz et al., 2015 ; Rizzi & Tan, 2017).

As espécies de animais mamíferos possuem diversas similaridades físicas e fisiológicas entre suas estruturas nervosas. Camundongos são similares à seres humanos, sendo considerados ótimos modelos para pesquisas visando a melhoria da qualidade de vida humana principalmente na área de pesquisa farmacêutica e biomédica

(Weber et al., 2019). Diversas pesquisas foram feitas para tentar elucidar os mecanismos e estruturas envolvidas no processo de neurogênese adulta em roedores para desenvolvimento de moléculas que beneficiem as patologias neurológicas que acometem humanos (Dawson et al., 2018 ; Forster, 2006 ; Ibáñez et al., 2018). Foi reportado que a zona subventricular e subgranular do hipocampo de roedores e homens são muito similares, tendo sido descobertos caminhos e fluxos neuronais compartilhados (Jin et al., 2001; Seaberg & van der Kooy, 2002). Essas zonas são identificadas como os principais locais onde ocorre a neurogênese adulta (Levy et al., 2018).

O objetivo deste trabalho é verificar a capacidade de algumas plantas da família botânica Lamiacea de auxiliar o processo de neurogênese adulta em roedores, visando utilizar os resultados para ampliar as capacidades e limites do campo farmacológico de substâncias utilizadas para tratamento das doenças neurodegenerativas humanas.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura disponível sobre a capacidade de algumas plantas da família Lamiacea de auxiliar a neurogênese de roedores. Foram utilizadas palavras-chave “neurogenesis; ethnobotany; medicinal; Lamiacea; rodent; mice; rats; neurodegeneration; neurodegenerative; neuroprotector; prevention; mentha; excitotoxicity; oxidative stress; neurotoxicity; neurotrophic; neurogenic; Alzheimer; Parkinsons; Ocimum; Lavandula; Melissa; Rosmarinus; Salvia” nos bancos de dados online Pubmed, Google Scholar, Research Gate, Academia.edu e Scopus publicados nos últimos 11 anos (2010-2021). Os critérios de seleção incluíram somente estudos *in vivo* em roedores.

3. Resultados

Foram encontrados 22 artigos que corresponderam aos critérios utilizados para a pesquisa. Os estudos utilizaram diferentes modelos de roedores para os diversos parâmetros de análise, como estresse crônico, demência induzida por fármacos, demência induzida por injeção de proteínas beta-amilóides no cérebro, neurodegeneração induzida por estresse, entre outros. Pode-se observar na maior parte dos estudos que o mecanismo de ação dos extratos ocorre pela neuroproteção

antioxidante, caracterizada como uma proteção dos neurônios contra danos provocados pelo estresse oxidativo (Pal, 2015 ; Hassan et al., 2012 ; Fathi et al., 2015 ; Rabiei & Rafieian-Kopaei, 2014 ; Akermi et al., 2020 ; Hancianu et al., 2013 ; Shamnas et al., 2014 ; Khodagholi & Ashabi, 2013 ; Tran et al., 2021 ; Bayat et al., 2012 ; Hassanzadeh et al., 2011 ; Rasoul et al., 2016).

Os tipos de extratos utilizados nos estudos analisados foram variáveis, sendo os principais aquoso, hidroalcolico, metanólico e óleo essencial destilado, dependendo da planta em questão e das frações químicas de interesse de cada. Os métodos de administração também foram distintos, desde a inalação de óleos essenciais até injeções intra peritoneais, o que contribui diretamente para determinado mecanismo de ação de cada extrato, uma vez que altera-se a biodisponibilidade e a distribuição física das substâncias ingeridas. Logo, o método de administração de cada planta infere diretamente na atividade descrita pelos autores e não são intercambiáveis.

As plantas utilizadas nos estudos selecionados foram dos gêneros *Melissa* (Hosseini et al., 2017 ; Bayat et al., 2012 ; Hassanzadeh et al., 2011) *Ocimum* (Ayuob et al., 2020, Ayuob et al, 2018, Le et al., 2021, Ali et al, 2017), *Salvia* (Shamnas et al., 2014 ; Smach et al., 2014 ; Khodagholi & Ashabi, 2013 ; Foolad & Khodagholi, 2013 ; Tran et al., 2021) *Lavandula* (Kaka et al., 2016 ; Rabiei & Rafieian-Kopaei, 2014 ; Akermi et al., 2020 ; Hancianu et al., 2013) *Mentha* (Pal, 2015 ; Hassan et al., 2012, Fathi et al., 2015) e *Rosmarinus* (Zanella et al., 2012 ; Rasoul et al., 2016 ; Ozarowski et al., 2013) que são possivelmente os mais utilizados medicinalmente da família Lamiaceae devido às suas amplas áreas de distribuição e descrições de suas espécies e efeitos em farmacopéias de diversos países.

Três artigos foram encontrados sobre espécies do gênero *Mentha* (*Mentha piperita*, *Mentha aquatica* e *Mentha longifolia*), e todos mostraram que o principal mecanismo de ação foi a neuroproteção antioxidante (Pal, 2015 ; Hassan et al., 2012 ; Fathi et al., 2015). Foram utilizados modelos de radiação gamma em camundongos (Hassan et al., 2012) , modelo de derrame cerebral em ratos (Fathi et al, 2015) e modelo de Parkinsons em ratos (Pal, 2015) . No estudo de Pal (*Mentha aquatica*), estados de catatonia e disfunção motora geral causada pela neurotoxina 6-hidroxidopamina, que simula a patogenia causada por Parkinsons foram revertidos. Já no estudo de Fathi et al. (*Mentha Longifolia*), a administração do extrato causou uma

proteção aos danos neuronais e uma diminuição da penumbra isquêmica causados pelo derrame, protegeu a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) e diminuiu significativamente a peroxidação de lipídeos no cérebro e no sêrum. O estudo de Hassan et al. propôs (*Mentha piperita*) que as substâncias que causaram a neuro-rádioproteção são antioxidantes como flavonóides, ácido caféico, polifenóis e alpha-tocoferol (Quadro 1).

Quadro 1. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Mentha*

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Pal – 2015	<i>Mentha aquatica</i>	Modelo de Parkinsons em ratos	Hidroalcólico - via oral	Aumento da dopamina em regiões centrais do cérebro / Neuroproteção antioxidante
Hassan et al. – 2012	<i>Mentha piperita</i>	Modelo de radiação gamma em camundongos	Aquoso - via oral	Neuroproteção antioxidante / Atividade anti-apoptótica
Fathi et al. – 2015	<i>Mentha longifolia</i>	Modelo de derrame cerebral em ratos	Hidroalcólico - injeções intraperitoniais	Neuroproteção antioxidante

Em relação a espécies do gênero *Lavandula*, quatro artigos foram encontrados (*Lavandula angustifolia* [2] & *Lavandula officinalis* [2]). Três estudos mostraram que o principal mecanismo de ação foi a neuroproteção antioxidante (Rabiei & Rafieian-Kopaei, 2014 ; Akermi et al., 2020 ; Hancianu et al., 2013) e um estudo demonstrou que a neuroproteção não foi especificada (Kaka et al., 2016). Os modelos utilizados foram de demência induzida por escopolamina (Hancianu et al., 2013), modelo de estresse oxidativo (Akermi et al., 2019), de derrame cerebral (Rabiei & Rafieian-Kopaei, 2014) & de contusão da medula espinal (Kaka et al., 2016). As vias de administração dos extratos também foi variada, com alguns estudos utilizando a inalação de vapores do óleo essencial e outros por via oral. O estudo de Kaka et al (*Lavandula angustifolia*) demonstrou que injeções intraperitoniais do extrato hidroalcólico melhorou a locomoção e aumentou o número de “ventral horn motor

neurons”, resultado que foi associado à neuroproteção. No estudo de Rabiei et al (*Lavandula officinalis*), o extrato etanólico demonstrou efeito antiinflamatório, redução da permeabilidade da BHE & efeito contra malondialdeído (MDA, um radical livre que causa diversos danos aos neurônios), e também foi constatado que doses altas são tóxicas aos rins. O estudo de Akermi et al. (*Lavandula officinalis*) propõe que o mecanismo de ação do óleo essencial é a potente capacidade antioxidante, tendo em vista o preservação de estruturas que seriam degradadas pelo peróxido de hidrogênio, radical livre que foi utilizado para o modelo de estresse oxidativo. Já no estudo de Hancianu et al., é proposto que o mecanismo antioxidante não é de ação direta, e sim da inibição da peroxidação de lipídeos apresentada pelo extrato, causando um aumento indireto das enzimas antioxidantes endógenas (**Quadro 2**).

Quadro 2. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Lavandula*.

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADO
Kaka et al. – 2016	<i>Lavandula angustifolia</i>	Modelo de contusão da medula espinhal em ratos	Hidroalcólico - injeções intraperitoniais	Recuperação estrutural e funcional após o trauma / Neuroproteção (mecanismo não definido)
Rabiei & Rafieian-Kopaei – 2014	<i>Lavandula officinalis</i>	Modelo de derrame cerebral em ratos	Etanólico - injeções intraperitoniais	Melhora da função cerebral / Redução da permeabilidade da BHE / Neuroproteção antioxidante
Akermi et al. - 2020	<i>Lavandula officinalis</i>	Modelo de estresse oxidativo em camundongos	Óleo essencial - via oral	Neuroproteção antioxidante
Hancianu et al. - 2013	<i>Lavandula angustifolia</i>	Modelo de demência induzida por escopolamina	Óleo essencial - vapor inalado	Neuroproteção antioxidante / Atividade anti-apoptótica

No gênero *Salvia*, cinco artigos foram encontrados sobre as espécies *Salvia officinalis*, *Salvia sahendica* e *Salvia miltiorrhiza*. Os modelos utilizados foram de demência por injeção de proteína beta amiloide (Khodagholi & Ashabi, 2013 ; Foolad & Khodagholi, 2013). modelo de ratos saudáveis (Smach et al., 2015) & modelo de demência induzida por cobre e alumínio (Shamnas et al., 2014). No estudo de Shamnas et al (*Salvia officinalis*), o extrato normalizou os níveis alterados de enzimas antioxidantes & moléculas reativas de resquícios metabólicos encontrados no controle de demência induzida por cobre e alumínio. O estudo de Smach et al. (*Salvia officinalis*) demonstrou que o extrato possui efeito contra a acetilcolinesterase, molécula que degrada o neurotransmissor acetilcolina. Os estudos de Khodagholi & Ashabi e Foolad & Khodagholi investigaram os efeitos de *Salvia sahendica* em modelos de demência induzida por injeção de beta amiloide, e constatou que o tratamento com o extrato por uma semana antes da injeção demonstrou atividade protetora contra a apoptose de neurônios. Também foi constatada atividade anti-acetilcolinesterase e a normalização de níveis de enzimas antioxidantes. No estudo de Tran et al., o extrato de *Salvia miltiorrhiza* demonstrou proteção contra os prejuízos de memória de curto e longo prazo causados pela injeção de beta amiloide & também previniu o acúmulo de MDA (malondialdeído) (**Quadro 3**).

Quadro 3. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Salvia*.

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Shamnas et al. – 2014	<i>Salvia officinalis</i>	Modelo de demência induzida por cobre e alumínio	Metanólico - via oral	Neuroproteção antioxidante
Smach et al. – 2015	<i>Salvia officinalis</i>	Modelo de ratos saudáveis	Aquoso - via oral	Melhora da memória / Atividade anti-acetilcolinesterase
Khodagholi & Ashabi – 2013	<i>Salvia sahendica</i>	Modelo de demência induzida por injeção de beta amiloide	Metanólico - via oral	Neuroproteção (mecanismo não definido) / Atividade anti-apoptótica

Foolad & Khodagholi – 2013	<i>Salvia sahendica</i>	Modelo de demência induzida por injeção de beta amilóide	Metanólico - via oral	Neuroproteção antioxidante / Atividade anti-acetilcolinesterase
Tran et al. – 2021	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Modelo de demência induzida por injeção de beta amilóide	Etanólico - via oral	Atividade anti-amnésica / Neuroproteção antioxidante

No gênero *Ocimum*, quatro artigos foram encontrados sobre a espécie *Ocimum basilicum*. Os modelos utilizados foram de estresse crônico imprevisível (Ayuob et al., 2020 ; Ali et al., 2017), neurodegeneração induzida por estresse crônico (Ayuob et al., 2018) & modelo de ratos bulbectomizados (Le et al., 2021). Os resultados foram: atividade anti-apoptótica, regulação positiva da proteína BDNF (Fator neurotrófico derivado cerebral), regulação negativa da caspase-3 (papel central na apoptose celular), alívio da depressão e perda de memória recente, atividade anti-acetilcolinesterase, melhora da expressão do VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular). O estudo de Ayuob et al. 2020 constatou que o óleo essencial de *Ocimum basilicum* melhorou a morte neuronal no bulbo olfatório induzida pelo modelo de estresse crônico imprevisível & diminuiu a atividade da caspase-3. Em seu estudo de 2017, Ayuob et al. afirmou que o óleo essencial de *Ocimum basilicum* aliviou o prejuízo de memória & as mudanças neurodegenerativas no hipocampo causadas por neurodegeneração induzida por estresse crônico. Le et al. examinou os efeitos do extrato de *Ocimum sanctum* em um modelo ratos bulbectomizados e constatou atividade anti-acetilcolinesterase e melhora da expressão de VEGF, que é uma molécula sinalizadora que induz proliferação, migração e resistência à apoptose de células endoteliais (**Quadro 4**).

Quadro 4. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Ocimum*.

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Ayuob et al. – 2020	<i>Ocimum basilicum</i>	Modelo de estresse crônico imprevisível	Óleo essencial - vapor inalado	Atividade anti-apoptótica/ Downregulation gênica da caspase-3

Ayuob et al. – 2018	<i>Ocimum basilicum</i>	Modelo de neurodegeneração induzido por estresse crônico	Óleo essencial - vapor inalado	Alívio da depressão e perda de memória recente / Upregulation do BDNF
Le et al. – 2021	<i>Ocimum sanctum</i>	Modelo de ratos bulbectomizados	Hidroalcolico - via oral	Atividade anti-acetilcolinesterase / Melhora da expressão de VEGF
Ali et al. - 2017	<i>Ocimum basilicum</i>	Modelo de estresse crônico imprevisível	Óleo essencial - vapor inalado	Redução de corticosterona / Atividade anti-apoptótica / Upregulation do BDNF

Em relação ao gênero *Melissa*, três artigos foram encontrados sobre a espécie *Melissa officinalis*. Os modelos utilizados foram de contusão espinal, indução de danos por isquemia hipocámpica & neurotoxicidade induzida por MDMA. O estudo de Hosseini et al. realizou a administração combinada de dexametasona, um corticóide, e o extrato hidroalcolico de *Melissa officinalis* em um modelo de contusão da medula espinal em ratos e observou que a combinação diminuiu a perda de neurônios motores e a astrogliose na “ventral horn” da medula espinal. Além disso, foi constatado aumento no recrutamento eletromiográfico, aumento do diâmetro da mielina e “upregulation” de proteína básica de mielina. Bayat et al. estudou os efeitos de *Melissa officinalis* em um modelo de indução de danos por isquemia no hipocampo e verificou que o extrato utilizado atenuou o déficit de capacidade antioxidante no hipocampo após a isquemia, reduzindo o nível de estresse oxidativo na área, resultando em uma neuroproteção com atividade anti-apoptótica. Hassanzadeh et al. utilizou um modelo de neurotoxicidade induzida por MDMA (metilenedioximetanfetamina, também conhecida como a droga psicoativa ecstasy) em ratos, visto que uma dose alta da droga pode causar disfunção mitocondrial profunda de até 40% do valor controle & e aumentar a apoptose neuronal em 35% ou mais. A co-administração do extrato aquoso de *Melissa officinalis* reverteu o valor dos danos para 15 e 20%, respectivamente (**Quadro 5**).

Quadro 5. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Melissa*.

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Hosseini et al. – 2016	<i>Melissa officinalis</i>	Modelo de contusão da medula espinhal em ratos	Hidroalcolico - injeções intraperitoniais	Melhora da função motora e sensorial / Neuroproteção (mecanismo não definido)
Bayat et al. – 2012	<i>Melissa officinalis</i>	Modelo de indução de danos por isquemia hipocámpica	Não especificado - via oral	Neuroproteção antioxidante / Atividade anti-apoptótica
Hassanzadeh et al. – 2010	<i>Melissa officinalis</i>	Modelo de neurotoxicidade induzida por MDMA em ratos	Aquoso - via oral	Neuroproteção antioxidante / Atividade anti-apoptótica / Inibição da Monoamine Oxidase (MAO)

O último gênero analisado foi *Rosmarinus*, no qual três artigos foram encontrados sobre a espécie *Rosmarinus officinalis*. Os modelos utilizados foram de camundongos saudáveis, ratos lesionados por injeção intranigral de 6-OHDA (6-hidroxidopamina) e de ratos saudáveis. Os resultados foram: melhora da memória de curta e longo prazo, neuroproteção antioxidante, atividade anti-acetilcolinesterase, estimulação da butirilcolinesterase & melhora da memória de longo prazo. O estudo de Zanella et al. demonstrou que o extrato hidroalcolico de *Rosmarinus officinalis* melhorou a memória de curto e longo prazo em reconhecimento social e step-down inhibitory avoidance tasks. Rasoul et al. pesquisou os efeitos de um extrato de *Rosmarinus officinalis* em um modelo de ratos lesionados por injeção intranigral de 6-hidroxidopamina, uma neurotoxina utilizada para simular a patogênese da doença de Parkinson's. Após o uso do extrato, houve um aumento no nível de enzimas antioxidantes e um declínio significativo de espécies radicais de oxigênio no hipocampo dos ratos tratados em relação ao grupo de controle. O estudo de Ozarowski et al. verificou os efeitos antiamnésicos do extrato hidroalcolico oral em ratos tratados com escopolamina, uma droga anticolinérgica com efeitos amnésicos, obtendo como

resultados a melhora da memória de longo prazo possivelmente pela inibição da acetilcolinesterase, enzima que degrada a acetilcolina e estimulação da butirilcolinesterase (**Quadro 6**).

Quadro 6. Principais resultados dos artigos sobre o gênero *Rosmarinus*.

AUTOR	ESPÉCIE	MODELO	EXTRATO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Zanella et al. - 2012	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Modelo de camundongos saudáveis	Hidroalcólico - via oral	Melhora da memória de curto e longo prazo
Rasoul et al. - 2016	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Modelo de ratos lesionados por injeção intranigral de 6-OHDA	Extrato não especificado - via oral	Neuroproteção antioxidante
Ozarowski et al. - 2013	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Modelo de demência induzida por escolpolamina em ratos	Hidroalcólico - via oral	Atividade anti-acetilcolinesterase / estimulação da butirilcolinesterase / melhora da memória de longo prazo

4. Discussão

Até 30 anos atrás, acreditava-se que a neurogênese não ocorria em níveis suficientes após a puberdade. O processo foi descoberto nos anos 1960 mas só foi aceito cientificamente no final dos anos 90. (Eriksson et al., 1998 ; Altman et al., 1963). Desde então, diversas pesquisas foram realizadas com o objetivo de elucidar os mecanismos fisiológicos e bioquímicos que fazem parte deste processo. Em relação às zonas cerebrais, estudos têm mostrado que a neurogênese adulta central ocorre em grande parte dos mamíferos principalmente em duas regiões: a subventricular e subgranular (Shaffer et al. 2016).

Estudos têm mostrado que algumas substâncias apresentam funções moduladoras positivas da neuroplasticidade cerebral (Shaffer et al, 2016). Dentre estas, destacam-se enzimas como o fator neurotrófico derivado cerebral (BDNF) e neurotransmissores como a acetilcolina serotonina e anandamida (Ferreira et al., 2018 – 16; Maurer et al., 2017 ; Nishida, 2017 ; Prenderville et al., 2015). Fatores neurotróficos

vêm recebido atenção especial na prevenção e tratamento de processos neurodegenerativos, como o BDNF. Esta proteína é encontrada principalmente no hipocampo e no córtex cerebral, áreas consideradas vitais para memória, aprendizado e cognição (Yamada et al., 2003).

O aumento crônico do estresse oxidativo é implicado como agente responsável por diferentes doenças neurodegenerativas, processo caracterizado pela elevação dos níveis de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio no sangue, responsáveis por causar danos às células quando expostas (Gandhi & Abramov, 2012 ; Zhao & Zhao, 2013 ; Stack & Ferrante, 2008). Esse desequilíbrio ocorre principalmente pela incapacidade das substâncias anti-oxidantes endógenas em neutralizar estas espécies reativas (Chen et al., 2016). Nos dias atuais, os seres humanos estão expostos à uma quantidade mais alta de estresse oxidativo provenientes de diversas fontes, como radiação eletromagnética, certas substâncias químicas utilizadas em alimentos como pesticidas e conservantes, fumaça, entre outros (Pizzino et al., 2017 ; Aseervatham et al., 2013).

Os mecanismos utilizados nos artigos citados nesta revisão foram variados, como de derrame cerebral (Fathi et al, 2015), radiação gamma (Hassan et al., 2012), estresse oxidativo crônico (Akermi et al, 2019), demência induzida por escopolamina (Hancianu et al, 2013), demência induzida por cobre e alumínio (Shamnas et al - 2014), demência induzida por injeção de beta amiloide, estresse crônico imprevisível (Ayuob et al 2020), neurotoxicidade induzida por MDMA (Hassanzadeh et al - 2010), indução de danos por isquemia hipocámpica (Bayat et al, 2012) entre outros.

À partir do levantamento bibliográfico aqui realizado, o resultado mais consistente destas diferentes espécies é a neuroproteção antioxidante, citada em 10 dos 19 artigos como possível mecanismo pelo qual estas exerceram seus efeitos (Rasoul et al., 2016 ; Bayat et al., 2012 ; Hassanzadeh et al, 2010 ; Tran et al, 2021 ; Khodagholi & Ashabi, 2013 ; Rabiei & Rafieian-Kopaei, 2014 ; Akermi et al., 2019 ; Hancianu et al.- 2013 ; Pal, 2015 ; Hassan et al., 2012 ; Fathi et al., 2015) . As plantas da família Lamiacea costumam ser ricas em polifenólicos (Tzima et al, 2018), principalmente derivados do ácido hidroxicinâmico, substâncias com alto poder antioxidante (Aprotosoai et al., 2013). Como a melatonina (Kilic et al., 2008 ; Masilamoni et al., 2008) e outras substâncias antioxidantes já demonstraram efeitos neuroprotetores (Lee et al, 2020 ; Teimouri & Sanchooli, 2020), é plausível associar parte dos resultados aqui

relatados diretamente à atividade antioxidante que estes extratos possuem e aos polifenóis neles existentes, já que essas moléculas possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Figueira et al., 2017).

É importante notar que foram utilizadas diferentes vias de administração dos extratos para cada estudo, como por exemplo extratos hidroalcólicos por via oral [Pal, 2015 ; Le et al., 2021; Zanella et al., 2012 ; Ozarowski et al, 2013), óleo essencial por via oral (Akeremi et al., 2019), óleo essencial inalado (Hancianu et al., 2013 ; Ayuob et al., 2020 ; Ayuob et al., 2017 ; Ali et al., 2017) entre outros. A principal diferença entre os diferentes tipos de extratos é que possuem diferentes substâncias em concentrações variáveis devido à diferentes afinidades dos solventes utilizados e também pelo método empregado na extração, mudando assim significativamente o resultado exibido.

Os tratamentos disponíveis utilizados para doenças neurodegenerativas atualmente focam em cuidados paliativos, melhorando a qualidade de vida do paciente mas não são efetivos ao impedir a progressão da patologia (Poddar et al, 2021). Novos métodos farmacológicos promissores estão sendo testados com a intenção de provocar a remissão do processo neurodegenerativo, como a terapia gênica, mas até o momento, os resultados são inconclusivos, possuindo diversos obstáculos sobre a metodologia de administração sistemática, preço monetário, entre outros (Sun & Roy, 2021). Fatores genéticos e ambientais afetam a prevalência e probabilidade destas patologias se desenvolverem, e estudos epidemiológicos demonstram a importância de uma qualidade de vida saudável na prevenção da neurodegeneração (Perneczy, 2019).

Dentre os antioxidantes que são conhecidos e utilizados em pesquisas farmacológicas, uma substância que vêm recebido atenção nos últimos anos é a melatonina, uma triptamina endógena possui importante papel na regulação do ciclo circadiano de diversos seres vivos. Nos mamíferos, é considerada um hormônio endógeno com importante ação antioxidante (Zhao et al., 2019). Um estudo relatou que após a indução de isquemia cerebral em camundongos, o uso de melatonina 24h após o dano por 29 dias seguidos foi capaz de melhorar a taxa de sobrevivência neuronal e aprimorar o processo de neurogênese, com efeitos benéficos de longo prazo nos déficits de coordenação motora (Kilic et al., 2008). Devido a sua capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica, a ação antioxidante desta molécula foi citada como um dos

principais mecanismos responsáveis pelos benefícios observados nestes estudos (Tan, 2010).

O presente trabalho efetuou a revisão e constatação dos efeitos de algumas plantas pertencentes à família botânica *Lamiacea*, que possui mais de 200 gêneros e milhares de espécies, em modelos de neurodegeneração induzida em roedores. Os resultados demonstram a efetividade do uso destes extratos em amenizar ou em alguns casos reverter os estados neurodegenerativos provocados. É importante ressaltar que as vias de administração e tipos de extratos foram variados, e como com qualquer fármaco (Kim & De Jesus, 2021 ; Jeong et al., 2020), essas diferenças interagem diretamente com o resultado obtido em cada estudo. Como roedores são utilizados há décadas no campo da pesquisa farmacológica para a saúde humana com resultados satisfatórios (Bryda, 2013), pode-se teorizar que a extrapolação dos resultados aqui achados para aplicações em humanos seja válida, principalmente no que se diz respeito à neurogênese no hipocampo, processo que é de fisiologia semelhante entre seres humanos e outros mamíferos, como roedores e primatas (Weber et al., 2019). Fica clara a necessidade de se realizar mais pesquisas neste campo, pois os possíveis benefícios sociais, monetários e psicológicos seriam de valor imensurável para todos os seres humanos, visto que este problema aflinge a todos os países de forma similar.

Também é válido notar que outras substâncias mostraram efeitos de aumento da neurogênese e neuroplasticidade em mamíferos, como a quetamina, antagonista de receptores de glutamato. Esta substância demonstrou o aumento da neurogênese e diminuição da inflamação em um estudo utilizando camundongos como modelos de estresse crônico e agudo (Clarke et al., 2017). Substâncias serotoninérgicas como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI's) também demonstraram efeitos neurogênicos no hipocampo de humanos [Boldrini et al., 2009] e de roedores (Malberg et al., 2000). Outros psicoativos também foram pesquisados em um trabalho de 2018, evidenciando seu efeito promotor da neuroplasticidade estrutural e funcional em graus variados, com a ação das fenetilaminas DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoamanfetamina) e MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), as triptaminas DMT (Dimetilriptamina) e psilocina e a ergolina LSD (dietilamida de ácido lisérgico) (Ly et al., 2018).

5. Conclusão

Foi possível verificar a atividade neurogênica e neuroprotetora de algumas espécies pertencentes à família botânica Lamiacea em roedores, destacando-se sua atividade anti-apoptótica, aumento dos níveis de fatores neurotróficos cerebrais, melhora da função cerebral, entre outros, sendo o mais evidente na maioria dos trabalhos utilizados a neuroproteção antioxidante. São necessários outros estudos para que se possa confirmar resultados relacionados a esses extratos. Além disso, destaca-se a necessidade de se realizar estudos em seres humanos, pois existem diferenças bioquímicas e fisiológicas entre estes roedores e a espécie humana.

6. Referências Bibliográficas

Akermi S, Almeida J R G S, Kheder, A, Bouzenna H, Dhibi S, Ferania A, Mufti A, Daoud A, Elfeki A, Hfaideh N. Neuroprotective Effect of the Essential Oil of *Lavandula officinalis* against Hydrogen Peroxide-induced Toxicity in Mice. *Phcog Mag* 2020, vol. 16, pág 464-470,

Ali S, Wahab M G A E, Ayuob N N, Suliaman M. The antidepressant-like effect of *Ocimum basilicum* in an animal model of depression. *Biotech Histochem* 2017, vol. 92, n. 6, pág 390-401.

Altman J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *The Anatomical Record* 1963, vol 145, n. 573.

Aosaki T, Miura M, Suzuki T, Nishimura K, Masuda M. M. Acetylcholine–dopamine balance hypothesis in the striatum: An update. *Geriatrics & Gerontology International* 2010, Tóquio, v.10, n.1, pág. 148-157.

Aseervatham G S B, Sivasudha T, Jeyadevi R, Ananth D A. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans—an overview. *Environmental Science and Pollution Research* 2013, vol. 20, n. 7. Aprotosoie, A C, Raileanu E, Trifan A, Cioanca O. The polyphenolic content of common lamiaceae species available as herbal tea products in Romanian pharmacies. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013, vol. 117, n.1, pág 233-237.

Ayuob N N, Balgoon M J, Ali S, Alnoury I S, Almohaimeed H M, Abdelfattah, A A. *Ocimum basilicum* (Basil) Modulates Apoptosis and Neurogenesis in Olfactory Pulp of Mice Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress. *Frontiers in Psychiatry* 2020, vol. 11, n. 569711.

Ayuob N N, Wahab M G A E, Ali S S, Abdel-Tawab H S. *Ocimum basilicum* improve chronic stress-induced neurodegenerative changes in mice hippocampus. *Metabolic Brain Disease* 2018, vol. 33, n. 3, pág 795-804.

Bayat M, Tameh A A, Ghahremani M H, Akbari M, Mehr S E, Khanavi M, Hassanzadeh G. Neuroprotective properties of *Melissa officinalis* after hypoxic-ischemic injury both *in vitro* and *in vivo*. *Daru* 2012, vol. 20, n. 1

Bernhardi R V, Bernhardi L E, Eugenin J. What is Neural Plasticity?. *Adv Exp Med Biol*. 2017, vol. 1015, pág 1-15

Boldrini M, Underwood M D, Hen R, Rosoklija G B, Dwork A J, Mann J J, Arango V. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009, vol 34, n. 11, pág 2376-2389

Bryda E C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research. *Mo Med*, vol. 110, n. 3, pág 207-211

Calixto J B. The role of natural products in modern drug discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2019. v. 91, n.3

Cova & Armantero. 1980-2011 Parkinson's Disease and Advance in Stem Cell Research. Toward New Therapies for Parkinson's Disease 2011. Part 5, n. 15, pág. 315-318

Cheung F. TCM: Made in China. Nature 2011, vol. 480, n. 7378, pág S82-S83

Chen W, Jia Z, Pan M H, Babu P V A. Natural Products for the Prevention of Oxidative Stress-Related Diseases: Mechanisms and Strategies. Oxidative Medicine and Celullar Longevity 2015, vol. 2016, n. 4628502

Clarke M, Razmjou S, Prowse N, Dwyer Z, Littlejohn D, Pentz R, Anisman H, Hayley S. Ketamine modulates hippocampal neurogenesis and pro-inflammatory cytokines but not stressor induced neurochemical changes. Neuropharmacology 2017, vol. 112, pág 210-220

Dawson T M, Golde T E, Lagier-Tourenne C. Animal Models of Neurodegenerative Diseases. Nat Neurosci. 2018, vol. 21, n. 10, pág 1370-1379

Eriksson P S, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson D A, Gage F H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Medicine 1998, vol. 4, n. 11

Fathi F, Oryan S, Rafieian-Kopael M, Eidi A. NEUROPROTECTIVE EFFECT OF PRETREATMENT WITH MENTHA LONGIFOLIA L. EXTRACT ON BRAIN ISCHEMIA IN THE RAT STROKE MODEL. Arch. Biol. Sci. 2015, vol. 67, n. 4, pág 1151-1163

Ferreira F F, Ribeiro F F, Rodrigues R S, Sebastião A M, Xapelli S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Role in Cannabinoid-Mediated Neurogenesis. Frontiers in Cellular Neuroscience 2018, vol. 12, n. 441

Foolad F, Khodagholi F. Dietary supplementation with *Salvia sahendica* attenuates acetylcholinesterase activity and increases mitochondrialtranscription factor A and antioxidant proteins in thehippocampus of amyloid beta-injected rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013, vol. 65, pág 1555-1562

Forster MJ. Rodent models of brain aging and neurodegeneration. *Age* 2006, vol. 28, n. 3, pág 219-220

Franca F, Lamano-Ferreira APN, Ferreira ML. Etnobotânica: Aspectos Históricos e Aplicativos Desta Ciência. *Caderno de Cultura e Ciência* 2011, v. 10, n.2

Figueira I, Garcia G, Pimpão RC, Terrasso AP, Costa I, Almeida AF. Polyphenols journey through blood-brain barrier towards neuronal protection. *Scientific Reports* 2017, vol. 7, n. 11456

Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2012, vol. 2012, n. 428010

Hancianu M, Cioanca O, Mihasan M, Hritcu L. Neuroprotective effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induceddementia via anti-oxidative activities in rats. *Phytomedicine* 2013, vol. 20, pág 446-452

Hassan HA, Hafez HS, Goda MS. *Mentha piperita* as a pivotal neuro-protective agent against gamma irradiation induced DNA fragmentation and apoptosis. *Cytotechnology* 2012, vol. 65, pág 145-156

Hassanzadeh G, Pasbakhsh P, Akbari M, Shokri S, Ghahremani M, Amin G, Kashani I, Tameh AA. Neuroprotective Properties of *Melissa Officinalis* L. Extract Against Ecstasy-Induced Neurotoxicity. *Cell J*. 2011, vol. 13, n. 1, pág 25-30

Hosseini SR, Kaka G, Joghatei MT, Hooshmandi M, Sadraie SH, Yaghoobi K, Mansoori K, Mohammadi A. Coadministration of Dexamethasone and *Melissa officinalis* Has Neuroprotective Effects in Rat Animal Model with Spinal Cord Injury. *Cell J.* 2017, vol. 19, n. 1, pág. 102-116

Huang Z, Adachi H. Natural Compounds Preventing Neurodegenerative Diseases Through Autophagic Activation , *Journal of UOEH* 2016, v. 38, n.139-148

Ibáñez A, Sedeño L, Garcia AM, Deacon RMJ, Cogram P. Editorial: Human and Animal Models for Translational Research on Neurodegeneration: Challenges and Opportunities From South America. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018, vol. 10, n. 95

Jeong S, Jang J, Lee Y. Pharmacokinetic Comparison of Three Different Administration Routes for Topotecan Hydrochloride in Rats. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020, vol. 13, n .231

Jin K, Minami M, Lan JQ, Mao XO, Batteur S, Simon RP, Greenberg D. A.Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, vol. 98, n. 8, pág 4710-4715

Kaka G, Yaghoobi K, Davoodi S, Hosseini SR, Sadraie SH, Mansouri K. Assessment of the Neuroprotective Effects of *Lavandula angustifolia* Extract on the Contusive Model of Spinal Cord Injury in Wistar Rats. *Frontiers in Neuroscience* 2016, vol. 10, n. 25

Khodagholi F, Ashabi G. Dietary supplementation with *Salvia sahendica* attenuates memory deficits,modulates CREB and its down-stream molecules and decreases apoptosis inamyloid beta-injected rats. *Behavioural Brain Research* 2013, vol. 241, pág. 62-69

Kilic E, Kilic U, Bacigaluppi M, Guo Z, Abdallah NB, Wolder DP, Reiter RJ, Hermann D, Bassetti CL. Delayed melatonin administration promotes neuronal survival, neurogenesis and motor recovery, and attenuates hyperactivity and anxiety after mild focal cerebral ischemia in mice. *J Pineal Res* 2008, vol. 45, n. 2, pág 142-148

Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. StatPearls Publishing, Florida Jan/2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677>

Le XT, Nguyen HT, Nguyen TV, Pham HTN, Nguyen PT, Nguyen KM, Nguyen BV, Matsumoto K. *Ocimum sanctum* Linn. Extract Improves Cognitive Deficits in Olfactory Bulbectomized Mice via the Enhancement of Central Cholinergic Systems and VEGF Expression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021, vol. 2021, n. 6627648

Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence?. *Frontiers in Neuroscience* 2015, vol. 9, n. 469

Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci* 2020, vol. 21(19), n. 7152

Levy M, Bouille F, Steinbush HW, Van der Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2018, vol. 235, n. 8, pág 2195-2220

Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Zarandi SS, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MW, Mcallister AK, Ori-Mckenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep.* 2018, vol. 23, n. 11, pág 3170-3182

MALBERG, J. E. ; EISCH, A. J. ; NESTLER, E. J. ; DUMAN, R. S. Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *J Neurosci.*, vol 20, n. 24, pág 9104-9110, Dez/2000.

MASILAMONI, J. G. ; JESUDASON, E. P. ; DHANDAYUTHAPANI, S. ; ASHOK, B. S. ; VIGNESH, S. ; JEBARAJ, W. C. E. ; PAUL S. F. D. ; JAYAKUMAR, R. The neuroprotective role of melatonin against amyloid b peptide injected mice. *Free Radic Res.*, vol. 42, n. 7, pág 661-673, Jul/2008.

MATTSON, M. ; MAUDSLEY, S. ; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci, vol. 27, n. 10, pág 589-594, 2004

Maurer SV, Williams CL. The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity *via* Its Interactions with Non-Neuronal Cells. Frontiers in Immunology 2017, vol. 8, n. 1489

Ozarowski M, Mikolajczak PL, Bogacz A, Gryszczynska A, Kujawska M, Jodynisi-Liebert J, Piasecka A, Napieczynska H, Szulc M, Kujawski R, Bartkowiak-Wieczorek J, Cichoka J, Bobkiewicz-Kozłowska T, Czerny B, Mroziakiewicz PM. Rosmarinus officinalis L. leaf extract improves memory impairment and affects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain. Fitoterapia 2013, vol. 91, pág 261-271

Pal B. Anti-Parkinson's and Neuroprotective Activity of *Mentha Aquatica* in 6-Hydroxy Dopamine Lesioned Rat Model. Journal of Medical Science and Clinical Research 2015, vol. 3, n. 5

Pernecky R. Dementia prevention and reserve against neurodegenerative disease. Dialogues Clin Neurosci. 2019, vol. 21. n.1, pág 53-60

Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino G, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017, Itália, vol. 2017, n. 8416763

Poddar M, Chakraborty A, Banerjee S. Neurodegeneration: Diagnosis, Prevention, and Therapy. Oxidoreductase 2021.

Prenderville JA, Kelly AM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. British Journal of Pharmacology 2016, vol. 172, n. 16, pág. 3950-3963

Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M. Neuroprotective effect of pretreatment with Lavandula officinalis ethanolic extract on blood-brain barrier permeability in a rat stroke model. Asian Pac J Trop Med 2014, vol. 7, n. 1, pág S421-S426

Rasoul A, Maryam Hg, Taghi GM, Taghi L, Dehghan R. A. Antioxidant activity of oral administration of *Rosmarinus officinalis* leaves extract on rat's hippocampus which exposed to 6-Hydroxydopamine. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2016, vol. 59

Reitz C, Brayane C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.*, vol. 7, n. 3, pág. 137-152

Rizzi G, Tan KR. Dopamine and Acetylcholine, a Circuit Point of View in Parkinson's Disease. *Neural Circuits* 2017, v.11, n. 110

Sairazi NSM, Sirajudeen KNS. Natural Products and Their Bioactive Compounds: Neuroprotective Potentials against Neurodegenerative Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020, v. 2020, n. 30

Segi-Nishida E. The Effect of Serotonin-Targeting Antidepressants on Neurogenesis and Neuronal Maturation of the Hippocampus Mediated via 5-HT1A and 5-HT4 Receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2016, vol. 11, n. 142

Seaberg RM, Van der Kooy D. Adult Rodent Neurogenic Regions: The Ventricular Subependyma Contains Neural Stem Cells, But the Dentate Gyrus Contains Restricted Progenitors. *The Journal of Neuroscience* 2002, vol. 22, n. 5, pág 1784-1793

Shaffer J. Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. *Frontiers in Psychology* 2016, vol. 7, n. 1118

Shamnas M, Kumar R, Teotia UVS. Neuroprotective activity of methanol extract of *Salvia officinalis* flowers in dementia related to Alzheimer disease. *Der Pharmacia Sinica* 2014, vol. 5, n. 2, pág 29-38

Smach MA, Hafsa J, Charfeddine B, Dridi H, Limem K. Effects of sage extract on memory performance in mice and acetylcholinesterase activity. *Ann Pharm Fr* 2015, vol. 73, n. 4, pág 281-288

Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research* 2012, vol. 43, n. 8

Stack EC, Matson WR, Ferrante RJ. Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: translational strategies using antioxidants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008, vol. 1147, pág 79-92

Sun J, Roy S. Gene-based therapies for neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2021, vol. 24, n. 3, pág 297-311

Tan D. Melatonin and Brain. *Curr Neuropharmacol.* 2010, vol. 8, n. 3, pág 161

Teimouri M, Sanchooli T. Antioxidants Can Mitigate Decreased Neurogenesis of Neural Stem Cells During Noise Stress. *Gene Cell Tissue* 2020, vol.7, n. 2

Toricelli M, Pereira AAR, Abrao GS, Malerba HN, Maia J, Buck HS, Viel TA. Mechanisms of neuroplasticity and brain degeneration: strategies for protection during the aging process. *Neural Regen Res.* 2021, vol. 16, n. 1, pág 58-67

Tran TL, Nguyen TH, Pham NHT, Phuong TT, Nguyen TT, Tran HL, Dao TV. Neuroprotective effects of the ethanol extract of *Salvia miltiorrhiza* in Northern Vietnam against amyloidbeta 25-35-induced learning and memory impairment in vivo and cytotoxicity in vitro. *Pharm Sci Asia* 2021, vol. 48, n. 3, pág 231-238

Tzima K, Brunton NP, Rai DK. Qualitative and Quantitative Analysis of Polyphenols in Lamiaceae Plants—A Review. *Plants (Basel)* 2018, vol. 7, n. 2

Weber B, Lackner I, Haffner-Luntzer M, Palmer A, Pressmar J, Scharffetter-Kochanek K, Knoll B, Schrezenemeier H, Relja B, Kalbitz M. Modeling trauma in rats: similarities to humans and potential pitfalls to consider. *Journal of Translational Medicine* 2019, vol. 17, n. 305

WORLD HEALTH ORGANIZATION Geneva: World Health Organization. The ASSIST project – Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test – ASSIST Questionnaire, 2007 Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2007-neurological-disorders-affect-millions-globally-who-report>

Yamada K, Nabeshima T. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. *Journal of Pharmacological Sciences* 2003, Japão, vol 91, pág. 267-270.

Zanella CA, Treichel H, Cansian RL, Roman SS. The effects of acute administration of the hydroalcoholic extract of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) (Lamiaceae) in animal models of memory. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2012, vol. 48, n.3

Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Frontiers in Endocrinology*

Zhao Y, Zhao B. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2013, vol. 2013, n. 316523.