

Artigo de Revisão

Potencial terapêutico de fitoconstituintes de *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew. e da própolis na doença de Alzheimer: uma Revisão Integrativa*Therapeutic potential of phytoconstituents from Pilocarpus microphyllus Stapf ex Wardlew. and propolis in Alzheimer's disease: an Integrative Review***José Gustavo Queiroz do Nascimento¹, Izadora Alves Coelho², Francisco das Chagas Sousa Rocha³, Maria Francilene Souza Silva⁴, Jociane Sthefanny Tavares Silva⁵, João Antônio Leal de Miranda⁶**

Nascimento JGQ, Coelho IA, Rocha FCS, Silva MFS, Silva JST, Miranda JAL Potencial terapêutico de fitoconstituintes de *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew. e da própolis na doença de Alzheimer: uma Revisão Integrativa / *Therapeutic potential of phytoconstituents from Pilocarpus microphyllus Stapf ex Wardlew. and propolis in Alzheimer's disease: an Integrative Review*. Rev Med (São Paulo). 2024 mar.-abr.;103(2):e-218782.

RESUMO | Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa irreversível, caracterizada pela deterioração das funções cognitivas, cuja farmacoterapia disponível não é capaz de efetivar a cura. **Objetivos:** Averiguar as propriedades neuroprotetoras dos fitoconstituintes do Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) e da própolis como possíveis agentes na terapêutica da DA. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa da literatura, em que seguiu a estratégia PICO na formulação da pergunta norteadora. Utilizou-se cinco bases de dados: *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e *Lilacs*. A análise foi conduzida com os descritores “epiisopiloturine”, “episopilosin”, “pilocarpine”, “macaubine”, “propolis”, “alzheimer” extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do Medical Subject Headings (MeSH). As palavras-chave foram isoladas e combinadas entre si por meio dos operadores *booleanos* AND e OR. **Resultados:** A busca resultou em 602 estudos identificados nos bancos de dados, 337 eram duplicados, restando 265 para leitura do título e resumo, os quais 250 foram excluídos. Ao final, 10 estudos foram lidos na íntegra e 08 estudos incluídos no escopo da revisão. A pesquisa evidenciou atividade neuroprotetora para a própolis, através de ação antioxidativa, anti-inflamatória e anticolinesterásica, configurando-se com potencial terapêutico na DA. Para a pilocarpina, substância com diversas aplicabilidades clínicas, poucos trabalhos demonstraram correlação com a DA, na melhora cognitiva e de comportamento. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, benefícios para o uso da própolis nas disfunções cognitivas, enquanto para a pilocarpina não se estabeleceu essa relação. Faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que elucidem os possíveis papéis funcionais para essas substâncias.

ABSTRACT | Introduction: Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disorder characterized by the deterioration of cognitive functions, for which the available pharmacotherapy is not capable of effecting a cure. **Objectives:** To investigate the neuroprotective properties of phytoconstituents from Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) and propolis as potential agents in the therapy of AD. **Methodology:** This is an integrative literature review study, in which the PICO strategy was followed in formulating the guiding question. Five databases were used: PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, and Lilacs. The analysis was conducted with the descriptors “epiisopiloturine”, “episopilosin”, “pilocarpine”, “macaubine”, “propolis”, “alzheimer” extracted from the DeCS (Health Sciences Descriptors) and Medical Subject Headings (MeSH). Keywords were isolated and combined using boolean operators AND and OR. **Results:** The search resulted in 602 studies identified in the databases, 337 were duplicates, leaving 265 for title and abstract reading, of which 250 were excluded. In the end, 10 studies were read in full and 08 studies were included in the scope of the review. The research evidenced neuroprotective activity for propolis, through antioxidative, anti-inflammatory, and anticholinesterase action, configuring it with therapeutic potential in AD. For pilocarpine, a substance with various clinical applications, few studies demonstrated a correlation with AD, in cognitive and behavioral improvement. **Conclusion:** Therefore, benefits for the use of propolis in cognitive dysfunctions are concluded, while for pilocarpine, this relationship was not established. It is necessary to develop research that elucidates the possible functional roles for these substances.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer; Jaborandi; Neuroproteção; Propolis; Pilocarpina.

KEY WORDS: Alzheimer; Jaborandi; Neuroprotection; Propolis; Pilocarpine.

¹ Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3918-137X>. E-mail: jgustavoqueiroz@ufpi.edu.br.

² Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7899-7981>. Email: izadoracoelho36@gmail.com.

³ Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6616-1291>. Email: franciscorocha@ufpi.edu.br.

⁴ Universidade Federal do Ceará, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Laboratório de Neuropsicofarmacologia e psiquiatria translacional, Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-1159>. Email: lenolysilva@hotmail.com.

⁵ Universidade Federal da Paraíba, Campus II, Areia, Paraíba, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8385-5109>. Email: jociane.sthelfanny@academico.ufpb.br.

⁶ Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4169>. Email: joaoantonio@ufpi.edu.br.

Endereço para correspondência: José Gustavo Queiroz do Nascimento. Rua Cícero Duarte, 349 – Bairro Junco. Picos, PI. CEP: 64607-670. E-mail: jgustavoqueiroz@ufpi.edu.br.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pela deterioração da cognição e do comportamento. Clinicamente, a DA é compreendida por demência, definida como um déficit da função de memória (amnésia) e perda de pelo menos um outro domínio cognitivo¹. Atualmente, a DA afeta 50 milhões de pessoas, com expectativa de triplicar até 2050 devido ao envelhecimento da população, principalmente em países de menor renda, acarretando altos custos de saúde e perda de funcionalidade².

Com uma fisiopatologia complexa e não elucidada totalmente, a doença de Alzheimer caracteriza-se por alterações neuropatológicas, onde acredita-se envolver o acúmulo de proteínas, como a β -amiloide (A β) e a hiperfosforilação da proteína tau, bem como a atrofia neuronal e sináptica. Além disso, fatores como inflamação, estresse oxidativo, infecção e neurônios colinérgicos podem contribuir para o desenvolvimento da doença³⁻⁵.

Nesse cenário, a busca de produtos naturais com propriedades neuroprotetoras ganha destaque como uma promissora abordagem para o tratamento e a prevenção da DA, o que se deve à natureza multifatorial desta patologia, que tem sugerido a necessidade de explorar múltiplos alvos terapêuticos e possivelmente abordagens combinadas⁶, bem como às propriedades farmacológicas dos produtos naturais e fitoconstituintes devido à sua capacidade de interagir com moléculas biológicas e proporcionar uma interação otimizada com proteínas-alvo, além de boa tolerância e ampla segurança⁷.

Dito isso, fitoconstituintes do Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew.), como a pilocarpina, e produtos da colmeia, como a própolis destacam-se como potenciais alvos terapêuticos para a DA. O Jaborandi é uma planta nativa do Norte e Nordeste do Brasil, fonte de substâncias como pilocarpina, epiisopiloturina, epiisopilosina e macaubina, com propriedades terapêuticas como anti-helmínticas, anti-inflamatórias e antiapoptóticas^{8,9}. A pilocarpina, estudada extensivamente, é usada no tratamento de glaucoma e xerostomia, atuando como agonista muscarínico não seletivo, sugerindo potencial para neutralizar o declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento¹⁰.

Além disso, a própolis, produto das abelhas, têm histórico de uso como alimentos e medicamentos, com ampla gama de atividades benéficas¹¹. Essa é uma substância complexa usada pelas abelhas para proteger a colmeia, com propriedades antioxidantes, destacando-se no combate a doenças degenerativas¹². Pesquisas têm explorado seu potencial no tratamento de doenças neurológicas, reduzindo marcadores inflamatórios e oxidativos¹³⁻¹⁵.

Diante da complexidade desse cenário e da ausência de tratamentos eficazes para a Doença de Alzheimer (DA), este estudo tem como objetivo avaliar as propriedades neuroprotetoras de componentes naturais do Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) e própolis na DA, com o intuito de explorar seu potencial terapêutico, considerando a ausência de tratamentos eficazes e as propriedades biológicas dessas substâncias.

MÉTODOS

Este estudo se caracteriza como uma revisão integrativa da literatura, adotando uma abordagem descritiva e quantitativa. A revisão integrativa é uma metodologia que viabiliza a análise abrangente de um fenômeno, permitindo a inclusão tanto de estudos experimentais quanto não-experimentais. Tal abordagem se apoia em uma seleção criteriosa de métodos, visando uma compreensão ampla e profunda do tema em análise¹⁶.

A pesquisa foi desenvolvida entre novembro de 2022 e agosto de 2023, seguindo as seis etapas típicas da revisão integrativa: formulação da pergunta de pesquisa, busca sistemática de artigos na literatura, coleta de dados, análise dos estudos selecionados, discussão dos resultados e apresentação da revisão¹⁷.

Na formulação da pergunta norteadora, utilizou-se a estratégia PICO. Seus caracteres referem-se respectivamente: P – problema/população; I – Intervenção; C – Comparação; O – *Outcomes* (desfecho)¹⁸. Assim, a organização dos caracteres ficou: P – Alzheimer (animais induzidos à demência ou pacientes com DA), I – fitoconstituintes no tratamento do Alzheimer/demência, C – Inibidores da colinesterase / Modulador do sistema glutamatérgico; O – redução da demência/melhora cognitiva/ retardamento da DA. Ao final, a pergunta elaborada constituiu em: De que maneira atua os fitoconstituintes de *Pilocarpus microphyllus* e a própolis no tratamento da Doença de Alzheimer?

Para a realização da pesquisa, foram seguidas as recomendações PRISMA para os principais itens relatados em revisões sistemáticas integrativa¹⁹. Utilizou-se cinco bases de dados: *Medline/Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e *Lilacs*. A análise foi conduzida com os seguintes descritores e seus respectivos termos sinônimos “epiisopiloturine”, “episopilosin”, “pilocarpine”, “macaubine”, “propolis”, “alzheimer”, extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do Medical Subject Headings (MeSH). As palavras-chave foram isoladas e combinadas entre si por meio dos operadores booleanos AND e OR. Na seleção dos artigos, foram considerados àqueles que cumpriram os seguintes critérios de inclusão: publicados na íntegra em um periódico revisado por pares; estudos experimentais com animais e/ou humanos; e publicados na língua inglesa. Foram desconsiderados anais de congresso, relato de casos, revisão de literatura, estudos de teses, dissertações e de conferências, além de trabalhos inacessíveis na íntegra. A triagem e seleção dos artigos foram realizadas de forma independente por dois autores, sendo os conflitos dirimidos por um terceiro pesquisador, quando necessário. Além disso, foi estabelecido o período de 2002 a 2022.

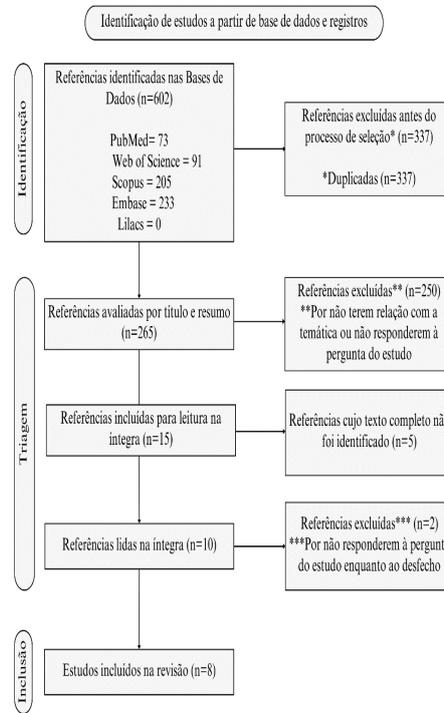
RESULTADOS

Conforme evidenciado na Figura 1, a busca inicial resultou em um total de 602 estudos identificados nos bancos de dados, após aplicação dos filtros de tempo e linguagem. Dentre esses, 337 referências eram duplicadas, restando 265 para a leitura dos títulos e resumos. Destes, 250 foram excluídos por não estarem relacionados à temática ou não responderem

à pergunta de pesquisa. Assim, 15 estudos foram selecionados, entretanto, em 05 casos, o texto completo não foi encontrado. Ao final, 10 estudos foram revisados na íntegra, dos quais 02 foram descartados por não estabelecerem uma relação entre a

substância pesquisada e seus benefícios na doença de Alzheimer. Consequentemente, 08 estudos foram incluídos no escopo desta revisão.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca, triagem e inclusão dos estudos na revisão integrativa.



A análise qualitativa dos oito artigos incluídos foi realizada e separada conforme as substâncias analisadas. Dentre as substâncias pesquisadas, “propolis” e “pilocarpine” apresentaram resultados nos bancos de dados, com 75%

(n=6) e 25% (n=2) dos artigos incluídos, respectivamente, enquanto “epiisopiloturine”, “episopilosin”, “macaubine” não apresentaram resultados.

Tabela 1 - Principais aspectos dos estudos sobre o efeito da pilocarpina e própolis em modelos de doença de Alzheimer, em ordem cronológica, em artigos publicados de 2003 a 2022 nas bases de dados *Medline/Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e *Lilacs*. SCO: escopolamina; AChE: acetilcolinesterase; MSG: glutamato monossódico; AIS: salicilato de alumínio.

N	Dados do Estudo	Objetivo	População	Número Amostral	Grupo de Comparação	Intervenção	Dose	Frequência de exposição	Desfecho
1	WANG, 2003	Avaliar terapêutica da pilocarpina em demência induzida por SCO	Camundongos Kunning	60	Solução salina	Tratamento com pilocarpina	20 mg/kg e 40 mg/kg Intraperitoneal	2x/dia por 11 dias	Pilocarpina atenuou declínio cognitivo induzido por ESC pela ação muscarínica
2	PREDIGER, 2006	Avaliar efeito da pilocarpina sobre o déficit cognitivo relacionado a idade	Ratos Wistar	32	Solução salina	Tratamento com pilocarpina	30 mg/kg Intraperitoneal	Diária por 21 dias	Pilocarpina atenuou os déficits de reconhecimento social e a discriminação olfativa relacionados a idade pela ação muscarínica
3	CHEN, 2008	Avaliar efeito Protetor da própolis na amnésia induzida por SCO	Camundongos Kunning	50	Piracetam 100mg/kg	Tratamento com extrato hidroetanólico de própolis	50 mg/kg e 100 mg/kg Oral	Diária por 4 dias;	Própolis conseguiu mitigar a amnésia através da inibição da AChE

continua

continuação

N	Dados do Estudo	Objetivo	População	Número Amostral	Grupo de Comparação	Intervenção	Dose	Frequência de exposição	Desfecho
4	NANAWARE, 2008	Avaliar efeito protetor da própolis na demência induzida por peptídeo β -amiloide	Ratos Wistar	56	Donezepil 0,75mg/kg	Tratamento com extrato etanólico de própolis	100, 200 e 300mg/kg Oral	Diária por 21 dias	Própolis mitigou demência induzida pelo peptídeo β -amiloide pela inibição da AChE, regulação das monoaminas, do estresse oxidativo
5	HUSSEIN, 2017	Avaliar o efeito neuroprotetor da própolis na demência induzida por MSG	Ratos Wistar	28	Solução salina	Tratamento com própolis não especificado	600 mg/kg Oral	Diárias por 2 meses	Própolis conseguiu atenuar os prejuízos causados pelo glutamato, ao diminuir o estresse oxidativo, tamanho das placas β -amiloide e a atividade da AChE
6	ZHU, 2018	Avaliar os efeitos da própolis na prevenção do declínio cognitivo em idosos vivendo em grandes altitudes	Seres humanos	60	Placebo	Tratamento com cápsulas de própolis (extrato etanólico)	0,83g Oral	Diária por 24 meses	Própolis conseguiu atenuar o declínio cognitivo após 24 meses, ao controlar os níveis de citocinas sistêmicas
7	OMAR, 2019	Avaliar efeito protetor da própolis na neurointoxicação induzida por AIS	Ratos (<i>Rattus norvegicus</i>)	40	Solução salina	Tratamento com extrato hidroetanólico de própolis	200ml/kg Oral	Dias alternados por 8 semanas	Própolis atenuou toxicidade induzida pelo alumínio, através da preservação de organelas internas, conteúdo de macromoléculas
8	MORIGUGHI, 2022	Avaliar efeitos da própolis em animais geneticamente modificados para demência	Camundongos APP-KI e selvagens	30	Memantina 1mg/Kg	Tratamento com própolis não especificado	1mg, 10mg e 100mg/kg Oral	Diária por 8 semanas;	Própolis conseguiu aprimoramento da memória em camundongos APP-KI testados, via aumento do conteúdo de ATP e inibição do canal Kir6.2 na região CA1.

A Tabela 1 ilustra os tipos de estudos incluídos, conforme referência, objetivo, população de estudo e número amostral, intervenção desenvolvida, composto bioativo das substâncias, dose, frequência de exposição, via de administração, tratamento padrão e principais resultados obtidos.

A partir da busca literária, obteve-se a análise final de 8 estudos, sendo 25% (n=2) em relação a pilocarpina e 75% (n=6) sobre a própolis. Os estudos analisados abrangiam o período de 2003 a 2022.

No que diz respeito aos objetivos dos estudos, a avaliação dos efeitos terapêuticos da pilocarpina e da própolis em modelos experimentais de demência de Alzheimer foi o foco. Dentre os estudos, 25% (n=2) utilizaram a Escopolamina (SCO) como modelo, enquanto 12,5% (n=1) empregaram o peptídeo β -amiloide, Glutamato Monossódico (MSG), Salicilato de Alumínio (AIS), animais transgênicos e, por fim, 25% (n=2) utilizaram um modelo de déficit cognitivo relacionado à idade.

A amostra predominante nos estudos foi de animais, com 37,5% (n=3) sendo camundongos, 50% (n=4) sendo ratos e 12,5% (n=1) sendo humanos, totalizando uma média de 44,5 indivíduos por estudo.

No que concerne aos grupos de comparação, 25% dos estudos (n=2) utilizaram tratamento padrão para o Alzheimer, sendo eles a Donezepila (Inibidor da acetilcolinesterase) e Memantina (Inibidor Glutamatérgico). Um estudo (n=1) 12,5% utilizou o Piracetam (Droga nootrópica). Os demais (n=5) utilizaram como método de comparação grupo salina ou placebo em modelos de demência já relatados, perfazendo 62,5%.

Os tipos de extratos de própolis utilizados variaram, com 33,3% para extrato hidroetanólico, 33,3% para extrato etanólico e 33,3% para formas não especificadas. Quanto à origem geográfica da própolis, 25% vieram do Brasil, 12,5% da China, 12,5% da Índia, 12,5% do Egito, e 12,5% não tiveram a origem especificada.

Dentre os principais fitoconstituintes da própolis de

distintas diversidades geográficas, 50% dos estudos (n=3) fizeram análise dos compostos bioativos, com resultado apresentando destaque para o Ácido Cafeico, Artepillina C, Galargina, Pinocebrina e Culifolina. A outra metade (n=3) dos estudos não especificou ou realizou esse tipo de ensaio.

Quanto à pilocarpina, constituinte químico do Jaborandi, sua origem nos dois estudos presentes não foi especificada. Em relação à dose de administração, os estudos com ratos ou camundongos que utilizaram a própolis variaram entre 1 mg/kg a 600mg/kg. Já em se tratando de dose utilizada em seres humanos, o único estudo aqui relatado foi o de Zhu et al.²⁰, com a administração de 0,83g de própolis/dia, presentes em seis cápsulas. Ainda para a própolis, a única via de administração foi a via oral (n=6). E em relação a frequência de exposição, a maioria dos estudos (83,3%) teve administração única diária (n=5), e 16,7% dias alternados (n=1). A duração do tratamento variou entre 4 dias e 24 meses, entretanto, obteve-se predominância de estudos com 8 semanas (n=3), perfazendo 37,5%.

Ao analisar a posologia da pilocarpina, os ensaios foram mais restritos, variando entre 20-40mg/kg através da via intraperitoneal, com frequência de administração de uma ou duas vezes diária e com período de tempo de 11 a 21 dias.

A análise dos desfechos relacionados à pilocarpina e sua relação com modelos de demência revelou sua capacidade de atenuar o déficit cognitivo em ratos idosos de 24 meses de idade, além de melhorar a capacidade de reconhecimento social e discriminação olfativa, em comparação com roedores da mesma idade sem tratamento¹⁰. O estudo de Wang et al.²¹ corrobora os benefícios da pilocarpina sobre a demência de ratos em testes cognitivos, através da sua atividade muscarínica sobre os receptores M1 – mais presentes no Sistema Nervoso Central (SNC). Entretanto, há de se destacar que efeitos colinérgicos periféricos foram relevantes, como aumento da salivação, da propulsão intestinal (diarreia) e bradicardia. No mesmo estudo, a associação do antagonista muscarínico, anisodamina, é apontada como adjuvante para atenuar os efeitos colaterais e manter a seletividade sobre o SNC²¹.

Na avaliação dos resultados sobre o uso da própolis para modelos de demência, foi evidenciado diversos benefícios através de mecanismos fisiológicos variáveis. Destacou-se a via colinérgica, apontada em 50% (n=3) dos seis estudos com própolis, através de estudos histopatológicos do córtex, que demonstraram inibição da acetilcolinesterase dose dependente, comparáveis ou superior a tratamento padrão ou à solução salina²²⁻²⁴.

Além disso, outra via de ação elucidada foi sobre o estresse oxidativo, relatadas em 2 estudos, perfazendo 33,3%. Assim, em estudos anatomopatológicos com animais, a própolis demonstrou consistentemente reduzir a expressão de marcadores oxidativos, como malondialdeído (MDA) e óxido nítrico (NO), ao mesmo tempo que preveniu o decréscimo de antioxidantes, à exemplo da glutatona (GSH), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Além disso, demonstrou ativar o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e reduzir biomarcadores de estresse, como a do 8-OHdG (marcador de oxidação de DNA) e MDA (biomarcador de peroxidação lipídica)^{23,24}. Esses resultados são compatíveis aos encontrados por outros trabalhos envolvendo a própolis com finalidade antioxidativa^{25,26}.

Os estudos de Hussein et al.²⁴ e Nanaware et al.²³ demonstraram também outro importante mecanismo de ação da própolis sobre a fisiopatologia da DA: evidenciou a redução do tamanho das placas β -amiloide no córtex e hipocampo de roedores. Além disso, Omar et al.²⁷ constataram atividade neuroprotetora da própolis ao preservar conteúdos de macromoléculas (glicogênio, carboidrato e proteínas) e organelas celulares após toxicidade induzida por alumínio, evitando a maior deterioração do tecido.

No modelo de demência com animais geneticamente modificados, a própolis associada ao tratamento com memantina conseguiu aumentar o conteúdo de ATP intracelular e mitigar os déficits cognitivos através da inibição do canal Kir6.2 na região CA1. Entretanto, o uso da própolis separadamente não foi suficiente para mitigar os prejuízos de memória para esses animais²⁸. O canal Kir6.2 é principalmente encontrado em neurônios e possui uma função crucial na detecção de glicose e na regulação da excitabilidade neuronal dentro do ciclo metabólico²⁹.

Vale destacar, ainda, que importantes resultados para a própolis foram explicitados em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo em seres humanos. No estudo de Zhu et al.²⁰, a própolis demonstrou atenuar o declínio cognitivo significativamente em idosos após 24 meses. Para isso, os pesquisadores avaliaram os pacientes através do teste cognitivo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), comparando os resultados entre o grupo placebo e própolis. O estudo correlacionou a melhora cognitiva ao controle dos níveis sistêmicos de citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-10.

DISCUSSÃO

É relevante observar que a literatura já documentou amplamente o uso da pilocarpina para diversas finalidades. Por exemplo, a pilocarpina tem sido amplamente estudada em modelos de estado de mal epilético em ensaios experimentais com animais, bem como em aplicações oftalmológicas, como dilatador de pupila, tratamento do glaucoma, síndrome do olho seco e xerostomia, frequentemente associada à Síndrome de Sjögren^{30,31}. Essa maior disponibilidade de resultados em outras áreas pode explicar a escassez de pesquisas que associam a pilocarpina à terapia da doença de Alzheimer.

Quanto ao desenvolvimento de modelos experimentais, esses desempenham um papel fundamental no estudo terapêutico de doenças. No caso da doença de Alzheimer, que envolve diversos mecanismos fisiopatológicos, os experimentos buscam simular os efeitos sobre a função cognitiva, muitas vezes utilizando drogas com ação neurodegenerativa colinérgica, neurotóxica, oxidativa ou que levam ao acúmulo da proteína A β . Entre os principais modelos de indução química de demência, destacam-se a escopolamina, estreptoizotocina, álcool, metais e peptídeo β -amiloide³². Além disso, animais de idade avançada podem servir como modelos experimentais de demência, com a vantagem de serem não invasivos e não envolverem o uso de produtos químicos. Também é promissor o uso de animais transgênicos, que são geneticamente modificados para expressar

mutações genéticas responsáveis pelas alterações patológicas da doença de Alzheimer em humanos³³.

Assim, a demência induzida por produtos químicos foi a abordagem preferencial nesse estudo, provavelmente devido à facilidade de reprodução. No entanto, vale destacar que modelos espontâneos relacionados à idade podem ser mais fidedignos, uma vez que são naturais, especialmente em estudos que visam testar em seres humanos.

No que diz respeito às características da amostra, é importante considerar que a utilização de animais em pesquisas científicas pode variar, mas os roedores são frequentemente escolhidos devido à facilidade de reprodução e manejo, tamanho reduzido e comportamento amplamente estudado e reconhecido³⁴. No entanto, o fato de apenas uma pesquisa ter utilizado seres humanos evidencia a escassez de informações envolvendo a pilocarpina e a própolis no tratamento da DA.

Atualmente, o tratamento padrão para a doença de Alzheimer consiste no uso de drogas sintomáticas, seguindo a hipótese colinérgica como principal referência. De acordo com essa teoria, a doença de Alzheimer leva a uma diminuição na biossíntese de acetilcolina (ACh). Portanto, a inibição da acetilcolinesterase (AChE) aumenta a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, o que melhora as funções cognitivas. Entre os fármacos dessa classe, destacam-se a Donepezila e a Rivastigmina^{35,36}. Além disso, acredita-se que os antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA) desempenham um papel significativo na fisiopatologia da doença de Alzheimer, sendo a Memantina um representante usado em casos moderados a graves da doença³⁷. A utilização do Piracetam (um medicamento nootrópico) para a doença de Alzheimer não está bem esclarecida, e alguns ensaios clínicos falharam em demonstrar alguma melhoria cognitiva, com algumas evidências desaprovando seu uso na doença de Alzheimer^{38,39}.

Neste estudo, a maioria dos trabalhos não utilizou o tratamento padrão para a doença de Alzheimer como grupo de comparação com a própolis e a pilocarpina, o que limita a avaliação dos efeitos positivos encontrados para essas substâncias.

Quanto aos solventes orgânicos (extrato hidroetanólico e extrato etanólico), esses são frequentemente empregados devido à capacidade de interagir com moléculas bioativas tanto lipofílicas quanto hidrofílicas. Entre eles, o etanol se destaca como a opção favorita devido à sua natureza atóxica, vantagens econômicas e possibilidade de reutilização⁴⁰. Portanto, a descrição do tipo de solvente orgânico utilizado é um parâmetro importante a ser considerado, mas muitas pesquisas falham em caracterizar os tipos de extratos empregados.

Nesse contexto, observa-se que a própolis brasileira obteve destaque nas pesquisas, seguida pela própolis de origem asiática. Zülhendri et al.¹⁵ também destacaram a relevância dos estudos com a própolis brasileira em uma revisão sistemática, que apresentou o segundo maior número de trabalhos encontrados. Isso demonstra o reconhecimento a nível mundial dos benefícios da própolis brasileira e de seus fitoconstituintes, especialmente em relação à atividade neuroprotetora⁴¹.

Como muitos artigos não especificaram os principais fitoconstituintes da própolis de diferentes regiões geográficas, a análise das substâncias presentes e sua relação com os resultados

apresentados são limitadas, uma vez que as propriedades terapêuticas estão diretamente correlacionadas com seus diversos compostos orgânicos.

Com relação à dose de administração de própolis em ratos ou camundongos, a literatura não apresenta registros de pesquisas que tenham estabelecido doses exatas ou específicas para o uso da própolis na doença de Alzheimer ou em outras doenças neurodegenerativas. A pesquisa nesse campo ainda é bastante limitada e há uma grande variabilidade na posologia e nos esquemas terapêuticos utilizados. No entanto, observou-se uma prevalência de resultados positivos e o uso de doses na faixa de 100-300 mg/kg em roedores.

Além disso, a administração do extrato de própolis mostrou-se segura durante os ensaios clínicos avaliados, inclusive em doses muito elevadas, como 2000 mg/kg, não apresentando efeitos colaterais, sinais de toxicidade ou morte^{20,23}. Da mesma forma, em outros ensaios clínicos com seres humanos em diversas áreas de pesquisa relacionadas à própolis, foi indicada a segurança em seu uso^{42,43}.

Quanto à posologia da pilocarpina, diferentes estudos apresentam diferentes doses. Wang et al.²¹ relataram que a dose de 40mg/kg apresentou os melhores resultados em comparação com a de 20mg/kg. Prediger et al.¹⁰ utilizou uma dose de 30mg/kg, que também levou a desfechos satisfatórios, alinhando-se com a dose empregada por De Sarno et al.⁴⁴. Por outro lado, De-Mello et al.⁴⁵ optaram por doses mais elevadas, atingindo 300mg/kg, consideradas subconvulsivas, para avaliar o efeito profilático a longo prazo sobre o declínio cognitivo. No entanto, as características peculiares deste estudo, como a frequência de aplicação em dose única, podem complicar a comparação das concentrações, a avaliação dos resultados e a definição de um limiar terapêutico para essa substância.

Ainda em relação à pilocarpina, é importante destacar que a aplicabilidade de agonistas muscarínicos na atividade neuroprotetora tem sido avaliada em outros estudos que correlacionam a via colinérgica. O estudo de De Sarno et al.⁴⁴ elucidou que substâncias como a pilocarpina podem estimular a fosforilação de serina em GSK3, servindo como um possível agente terapêutico em doenças neurodegenerativas. No entanto, pesquisas com agonistas muscarínicos não obtiveram resultados satisfatórios quando testados para a doença de Alzheimer, avançando apenas em algumas fases clínicas. Entre as principais razões, destaca-se a prevalência de efeitos colaterais diversos devido à baixa seletividade por receptores do sistema nervoso central. Isso pode explicar a escassa disponibilidade de estudos que correlacionam a pilocarpina e a doença de Alzheimer. Além disso, alguns trabalhos, sem muito sucesso, procuram desenvolver agonistas M1 seletivos, com menos efeitos colaterais periféricos, visando melhorar os distúrbios cognitivos e comportamentais, o que poderia representar uma opção de tratamento para a doença de Alzheimer⁴⁶⁻⁴⁸.

Ao avaliar a capacidade neuroprotetora da própolis, obteve-se resultados consistentes provenientes de mecanismos diversos. O maior escopo de evidências foi em relação à capacidade anticolinesterásica, antioxidativa e anti-inflamatória. A inibição da AChE configura-se como importante via terapêutica para a DA, e esse fato pode ser corroborado em demais estudos envolvendo a própolis^{49,50}. Além disso, os achados de Taysi et

al.²⁵, além de Shang et al.²⁶, envolvendo a própolis é compatível aos achados encontrados por esse estudo e corroboram com a capacidade antioxidativa. No que diz respeito à atividade anti-inflamatória, o estudo de Zhu et al.²⁰, que apontou para a melhora cognitiva associada ao controle dos níveis sistêmicos de citocinas inflamatórias, é corroborado por outras pesquisas que sugerem melhorias em outras comorbidades associadas à diminuição da atividade inflamatória pelo uso da própolis^{26,43}.

Em função disso, deduz-se que os resultados extraídos da literatura demonstraram atividade neuroprotetora da própolis e de seus fitoconstituintes através de diversas vias, podendo configurar no cenário das substâncias terapêuticas das doenças neurodegenerativas, em especial a doença de Alzheimer. Para a pilocarpina, um agonista muscarínico, os benefícios são limitados em se tratando da DA, apesar de estudos apontarem alguma melhora cognitiva em modelos experimentais.

CONCLUSÃO

Com base na análise da literatura, pode-se inferir que a própolis demonstrou atividade neuroprotetora por meio de diversas vias, o que pode torná-la relevante no contexto das substâncias terapêuticas para as doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer. Quanto à pilocarpina, um agonista muscarínico, seus benefícios parecem ser limitados no tratamento da doença de Alzheimer, embora alguns estudos tenham indicado alguma melhora cognitiva em modelos experimentais. Assim, diante da falta de padronização nos estudos e da necessidade de investigações mais aprofundadas sobre as propriedades terapêuticas da própolis e da pilocarpina, torna-se imperativo o desenvolvimento de novas pesquisas que possam elucidar os possíveis papéis funcionais dessas substâncias.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) pela bolsa concedida.

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: José Gustavo Queiroz do Nascimento, Izadora Alves Coelho, Francisco das Chagas Sousa Rocha, Maria Francilene Souza Silva, Jociane Sthefanny Tavares Silva - Concepção e desenho do estudo, pesquisa bibliográfica, análise e interpretação dos dados e construção do manuscrito; João Antônio Leal de Miranda – Orientação e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, et al. Role of amyloid- β and tau proteins in Alzheimer's disease: confuting the amyloid cascade. *J Alzheimer's Dis*. 2018;64(s1):S611-S631. Doi: <https://doi.org/10.3233/jad-189015>
- Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8:313-21. Doi: <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-25. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):107. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Habtemariam S. Natural products in Alzheimer's disease therapy: would old therapeutic approaches fix the broken promise of modern medicines? *Molecules*. 2019;24(8):1519. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24081519>
- Singh AK, Rai SN, Maurya A, Mishra G, Awasthi R, Shakya A, et al. Therapeutic potential of phytoconstituents in management of Alzheimer's disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1-19. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5578574>
- Sabá RT, Lameira OA, Luz JM, Gomes AP, Innecco R. Micropropagação do jaborandi. *Hortic Bras*. 2002;20(1). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-05362002000100021>
- Rocha JA, Andrade IM, Vêras LM, Quelemes PV, Lima DF, Soares MJ, et al. Anthelmintic, antibacterial and cytotoxicity activity of imidazole alkaloids from *Pilocarpus microphyllus* leaves. *Phytother Res*. 2017;31(4):624-30. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5771>
- Prediger RD, De-Mello N, Takahashi RN. Pilocarpine improves olfactory discrimination and social recognition memory deficits in 24-month-old rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;531(1-3):176-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.032>
- Escobar AL, Xavier FB. Propriedades fitoterápicas do mel de abelhas. *Revista Uningá*. 2013;37(1). Doi: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.37.eUJ1115>
- Citó AM, Barros ED, Moura AK, Cruz ES, Lima JS Neto. Caracterização de compostos voláteis e da fração apolar do mel, própolis e cera de abelha (*Apis mellifera*) de Picos – Piauí. In: Oliveira-Junior JM, Calvão LB, organizators. *A interface do conhecimento sobre abelhas 2*. Ponta Grossa, PR: Atena; 2020. p. 139-153. Doi: <https://doi.org/10.22533/at.ed.368200110>
- Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res*. 2016;30(6):894-905. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>
- Ni J, Wu Z, Meng J, Zhu A, Zhong X, Wu S, et al. The neuroprotective effects of Brazilian green propolis on neurodegenerative damage in human neuronal SH-SY5Y cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7984327>
- Zulhendri F, Perera CO, Tandean S. Can propolis be a useful adjuvant in brain and neurological disorders and injuries? A systematic scoping review of the latest experimental evidence.

- Biomedicines. 2021;9(9):1227. Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091227>
16. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo). 2010;8:102-6. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
 17. Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. Texto & Contexto Enferm. 2019;28:e20170204. Doi: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
 18. Santos CM, Pimenta CA, Nobre MR. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev Latino-Am Enfermagem. 2007;15:508-11. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
 19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;71:1-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2021.105906>
 20. Zhu A, Wu Z, Zhong X, Ni J, Li Y, Meng J, et al. Brazilian green propolis prevents cognitive decline into mild cognitive impairment in elderly people living at high altitude. J Alzheimers Dis. 2018;63(2):551-60. Doi: <https://doi.org/10.3233/jad-170630>
 21. Wang H, Lu Y, Chen H-Z. Differentiating effects of anisodamine on cognitive amelioration and peripheral muscarinic side effects induced by pilocarpine in mice. Neurosci Lett. 2003;344(3):173-6. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00444-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00444-0)
 22. Chen J, Long Y, Han M, Wang T, Chen Q, Wang R. Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(3):441-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.029>
 23. Nanaware S, Shelar M, Sinnathambi A, Mahadik KR, Lohidasan S. Neuroprotective effect of Indian propolis in β -amyloid induced memory deficit: Impact on behavioral and biochemical parameters in rats. Biomed Pharmacother. 2017;93:543-53. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.072>
 24. Hussein UK, Hassan NE, Elhalwagy ME, Zaki AR, Abubakr HO, Venkata KC, et al. Ginger and propolis exert neuroprotective effects against monosodium glutamate-induced neurotoxicity in rats. Molecules. 2017;22(11):1928. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22111928>
 25. Taysi S, Demir E, Cinar K, Tarakcioglu M. The Radioprotective effects of Propolis and Caffeic acid Phenethyl Ester on radiation-induced oxidative/nitrosative stress in brain tissue. Free Radic Biol Med. 2016;100:S111. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.286>
 26. Shang H, Bhagavathula AS, Aldhalei WA, Rahmani J, Karam G, Rinaldi G, et al. Effect of propolis supplementation on C-reactive protein levels and other inflammatory factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J King Saud Univ Sci. 2020;32(2):1694-701. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.01.003>
 27. Omar NA, Abu-Almaaty AH, El-Aziz YM, Abdeen AM, Mohamed FE, Hashem MM, et al. Impacts of Egyptian propolis extract on rat cerebellum intoxicated by aluminum silicate: histopathological studies. Environ Sci Pollut Res. 2019;26:22061-8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05469-4>
 28. Moriguchi S, Inagaki R, Saito T, Saido TC, Fukunaga K. Propolis promotes memantine-dependent rescue of cognitive deficits in APP-KI mice. Mol Neurobiol. 2022;59(7):4630-46. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02876-6>
 29. Thomzig A, Laube G, Prüss H, Veh RW. Pore-forming subunits of K-ATP channels, Kir6.1 and Kir6.2, display prominent differences in regional and cellular distribution in the rat brain. J Comp Neurol. 2005;484(3):313-30. Doi: <https://doi.org/10.1002/cne.20469>
 30. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury III PL, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. Arch Intern Med. 1999;159(2):174-81. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.2.174>
 31. Juvale II, Has AT. The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus. Heliyon. 2020;6(7). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04557>
 32. Rios AT. Síndrome demencial e modelos experimentais para o estudo de doenças neurodegenerativas [undergraduate thesis]. Fortaleza. Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Ceará; 2017. 69 p. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/48178>
 33. Neha, Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. Life Sci. 2014;109(2):73-86. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.05.017>
 34. Balmus IM, Ciobica A, Negura A, Negura L, Anton E. Basic aspects in selecting a suitable transgenic rodent model for Alzheimer's disease. Psychiatr Danub. 2015;27(4):338-45.
 35. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(3):303-33. Doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.s12160181>
 36. Müller T. Rivastigmine in the treatment of patients with Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(2):211-8. Doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.S32211>
 37. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdager E, et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. J Alzheimers Dis. 2018;62(3):1223-40. Doi: <https://doi.org/10.3233/jad-170672>
 38. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, Mauguière F, Billardon M. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology. 1993;43(2):301. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.301>
 39. Flicker L, Grimley EJ; Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Syst Rev. 1996;2012(2). Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001011>
 40. Gonçalves AC, Rodrigues M, Santos AO, Alves G, Silva LR. Antioxidant status, antidiabetic properties and effects on Caco-2 cells of colored and non-colored enriched extracts of sweet cherry fruits. Nutrients. 2018;10(11):1688. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111688>
 41. Shimazawa M, Chikamatsu S, Morimoto N, Mishima S, Nagai H, Hara H. Neuroprotection by Brazilian green propolis against in vitro and in vivo ischemic neuronal damage. Evid Based Complement Alternat Med. 2005;2:201-7. Doi: <https://doi.org/10.1093/ecam/neh078>
 42. El-Sharkawy HM, Anees MM, Van Dyke TE. Propolis improves periodontal status and glycemic control in patients with type 2

- diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(12):1418-26. Doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150694>
43. Silveira M, Teles F, Melo E, Borges V, Miranda F, Dutra F, et al. Effects of Brazilian green propolis extract (Epp-Af) on inflammation in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(suppl. 3):1894. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1574>
44. De Sarno P, Bijur GN, Zmijewska AA, Li X, Jope RS. In vivo regulation of GSK3 phosphorylation by cholinergic and NMDA receptors. *Neurobiol Aging.* 2006;27(3):413-22. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.003>
45. De-Mello N, Souza IQ Junior, Carobrez AP. Pilocarpine prevents age-related spatial learning impairments in rats. *Behav Brain Res.* 2005;158(2):263-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.09.006>
46. Messer WS. Cholinergic agonists and the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem.* 2002;2:353-8. Doi: <https://doi.org/10.2174/1568026024607553>
47. Foster DJ, Choi DL, Conn PJ, Rook JM. Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:183-91. Doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S55104>
48. Scarpa M, Hesse S, Bradley SJ. M1 muscarinic acetylcholine receptors: a therapeutic strategy for symptomatic and disease-modifying effects in Alzheimer's disease? *Adv Pharmacol.* 2020;88:277-310. Doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.12.003>
49. Tamfu AN, Tagatsing FM, Talla E, Ozturk M, Mbafor JT, Duru ME. Chemical composition and evaluation of anticholinesterase activity of essential oil from Cameroonian propolis. *Issues Biol. Sci. Pharm. Res.* 2019;7(3):58-63. Doi: <https://doi.org/10.15739/ibspr.19.007>
50. Boulechfar S, Zellagui A, Chemsas AE, Bensouici C, Segueni N, Lahouel M, et al. Investigation of Antioxidant and Anticholinesterase Potential of Essential Oil and Methanolic Extract of Propolis from Mila Region. *Journal of Biologically Active Products from Nature.* 2019 Nov 2;9(6):434-44. Doi: <https://doi.org/10.1080/22311866.2019.1703816>

Recebido: 14.11.2023

Aceito: 16.04.2024