

Potencial da planta *Psidium guajava* L. contra a doença de Alzheimer pela reversão do déficit de memória induzido por escopolamina

Potential of the plant *Psidium guajava* L. against Alzheimer's disease by reversing scopolamine-induced memory deficit

Potencial de la planta *Psidium guajava* L. contra la enfermedad de Alzheimer al revertir el déficit de memoria inducido por escopolamina

Recebido: 05/10/2022 | Revisado: 18/10/2022 | Aceitado: 20/10/2022 | Publicado: 25/10/2022

Wildson Max Barbosa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-7605>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: wmaxbs@hotmail.com

Jhenifer Macena dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5106-669X>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: Jhenifermacena@hotmail.com

Laura de Paula Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5535-766X>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: Laura_costa18@hotmail.com

Lucas Silva de Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6418-4097>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: lucas.holanda.ke@gmail.com

João Batista de Andrade Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3012>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: joao.neto@unichristus.edu.br

Alexandre Penido Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-3503>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: penidoufma@gmail.com

Selene Maia de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-3790>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: selenemaiademoraes@gmail.com

Carolina de Melo Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0403-8500>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: Carolbio31@gmail.com

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) representa a principal causa de demência em todo o mundo. Exemplos de abordagens promissoras na investigação de produtos contra a DA é a avaliação *in vitro* da inibição da enzima acetilcolinesterase e da proteção contra o stress oxidativo induzido em células neuronais por H₂O₂, já utilizadas em extratos de *P. guajava*. Este trabalho tem o objetivo de avaliar *in vivo* a eficácia do extrato da folha de *P. guajava* na reversão do déficit de memória de trabalho induzida por escopolamina. Para tanto foram utilizados 33 camundongos Swiss, machos, albinos (35-45g). Animais controle (Ctr) receberam salina, o déficit de memória foi induzido por escopolamina 5 mg/kg (Esc). O extrato etanólico da folha de *P. guajava* (EEPG) foi diluído em etanol 5% em salina e administrado em duas diferentes concentrações (EEPG 1 e 10 mg/kg). A administração de escopolamina promoveu o déficit na memória de trabalho (alterações espontâneas: Ctr: 69,2 ± 4,9; Esc: 51,8 ± 5,0). Na dose de 10 mg/kg do EEPG, observou-se um bloqueio parcial do déficit de memória (Esc + EEPG 10: 62,6 ± 3,1). Não foram observadas alterações estatisticamente significativas entre os grupos quando se avaliou o número de entradas nos braços durante o teste (Eventos: Ctr: 22,9±2,7; Esc: 28,1±2,9; Esc + EEPG 1: 25,2±3,1; Esc + EEPG 10: 23,6±2,6). Como para o extrato da folha de *P. guajava* foi relatada atividade anticolinesterásica *in vitro*, o presente trabalho contribui para adicionar evidências do seu potencial terapêutico para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; *Psidium guajava* L.; Atividade anticolinesterásica; Escopolamina; Memória de trabalho.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) represents the leading cause of dementia worldwide. Examples of promising approaches in the investigation of products against AD is the in vitro evaluation of acetylcholinesterase enzyme inhibition and protection against oxidative stress induced in neuronal cells by H₂O₂, already used in *P. guajava* extracts. In this work, the in vivo efficacy of *P. guajava* leaf extract in reversing scopolamine-induced working memory deficit will be evaluated. For that, 33 Swiss mice, male, albino (35-45g) were used. Control animals (Ctr) received saline, the memory deficit was induced by scopolamine 5 mg/kg (Esc). The ethanolic extract of *P. guajava* leaf (EFPG) was diluted in 5% ethanol in saline and administered at two different concentrations (EFPG 1 and 10 mg/kg). Scopolamine administration promoted the deficit in working memory (spontaneous changes: Ctr: 69.2 ± 4.9; Esc: 51.8 ± 5.0). At a dose of 10 mg/kg of EEPG, a partial block of memory deficit was observed (Esc + EEPG 10: 62.6 ± 3.1). No statistically significant changes were observed between the groups when the number of entries in the arms during the test was evaluated (Events: Ctr: 22.9±2.7; Esc: 28.1±2.9; Esc + EEPG 1: 25.2±3.1; Esc + EEPG 10: 23.6±2.6). As anticholinesterase activity in vitro was reported for *P. guajava* leaf extract, the present work contributes to add evidence of its therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's Disease.

Keywords: Alzheimer's Disease; *Psidium guajava* L.; Activity anticholinesterase; Scopolamine; Working memory.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la principal causa de demencia en todo el mundo. Ejemplos de enfoques prometedores en la investigación de productos contra la EA es la evaluación in vitro de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa y la protección contra el estrés oxidativo inducido en células neuronales por H₂O₂, ya utilizado en extractos de *P. guajava*. En este trabajo, se evaluará la eficacia in vivo del extracto de hoja de *P. guajava* para revertir el déficit de memoria de trabajo inducido por escopolamina. Para ello se utilizaron 33 ratones suizos, machos, albinos (35-45g). Los animales de control (Ctr) recibieron solución salina, el déficit de memoria fue inducido por escopolamina 5 mg/kg (Esc). El extracto etanólico de hoja de *P. guajava* (EFPG) se diluyó en etanol al 5% en solución salina y se administró a dos concentraciones diferentes (EFPG 1 y 10 mg/kg). La administración de escopolamina promovió el déficit de memoria de trabajo (cambios espontáneos: Ctr: 69,2 ± 4,9; Esc: 51,8 ± 5,0). A la dosis de 10 mg/kg de EEPG se observó un bloqueo parcial del déficit de memoria (Esc + EEPG 10: 62,6 ± 3,1). No se observaron cambios estadísticamente significativos entre los grupos cuando se evaluó el número de entradas en los brazos durante la prueba (Eventos: Ctr: 22,9±2,7; Esc: 28,1±2,9; Esc + EEPG 1: 25,2±3,1; Esc + EEPG 10: 23,6±2,6). Como se reportó actividad anticolinesterásica in vitro para el extracto de hoja de *P. guajava*, el presente trabajo contribuye a agregar evidencia de su potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; *Psidium guajava* L.; Actividad anticolinesterasa; Escopolamina; Memoria de trabajo.

1. Introdução

Demência pode ser caracterizada como uma síndrome, de natureza crônica e progressiva, e caracterizada pelo declínio das funções cognitivas. Especificamente, indivíduos afetados apresentam déficits de memória e aprendizado, de orientação, de compreensão, e de fala e julgamento (Organização Mundial de Saúde (OMS), 2020). Demência está contribuindo para a carga global de doenças não transmissíveis e é uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população em envelhecimento sendo cerca de 40 milhões de pessoas, a maioria com mais de 60 anos, têm demência (Correia et al., 2021; Meyer et al., 2016). A demência é resultado de uma variedade de danos primários e secundários que afetam o cérebro, sendo a Doença de Alzheimer a principal causa, correspondendo de 60 a 70% deles (OMS, 2020).

A DA, que se caracteriza como uma doença neurodegenerativa e irreversível, começa insidiosamente e causa uma diminuição constante nas funções motoras e cognitivas (Ilha et al., 2016). Existem diversos mecanismos descritos para o desenvolvimento da DA, como, fatores genéticos, epigenéticos, metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, desregulação de proteínas cerebrais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) e de proteínas plasmáticas, deficiências de estrogênio, além de fatores ambientais (Cavalcanti., 2012). A presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β-amiloide (Aβ) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau, são os dados mais relevantes neuropatológicos (Serrano-Pozo., 2011).

A importância da função colinérgica nos processos de aprendizagem e memória é conhecida desde o início da década de 70, e as pesquisas a respeito da importância do sistema colinérgico na DA demonstraram diversas características, como a diminuição na concentração da colina acetiltransferase (ChAT), enzima responsável pela síntese da acetilcolina (ACh), no córtex e no hipocampo, assim como uma redução variável dos neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert (Davies & Maloney, 1976; De Falco et al., 2016; Sharma, 2019).

Uma abordagem promissora no tratamento da doença de Alzheimer (DA) é o uso de produtos naturais que, ao inibir a enzima acetilcolinesterase, aumentam níveis de acetilcolina e, conseqüentemente, reverterem o déficit de memória, por tanto, medicamentos que têm a inibição da AChE como mecanismo de ação são chamados de anticolinesterase ou indiretamente colinérgicos (Morais de et al., 2021; Barbosa et al., 2006). Portanto, plantas que tenham de atividades acetilcolinesterásica, anti-inflamatória e antioxidante são potenciais fontes de tratamento para DA.

Psidium guajava L. pertence à família Myrtaceae, sendo nativa das Américas e extensamente cultivada nos países tropicais e subtropicais. Conhecida popularmente como goiabeira, possui grande números de variedades com mais de 160 cultivares ao redor do mundo. Além de importante valor nutricional é um potencial fonte de fenóis, flavonóides, carotenóides, triterpenos, e constituintes de óleos essenciais (de Souza et al., 2018; Elizalde-González & Segura-Rivera., 2018). Na literatura, a *P. guajava* é amplamente estudada para tratamento de várias doenças como: infecções gastrointestinais, malária, diabetes, antifúngica, antiparasitária, antibacterianas, antivirais, problemas renais e vários outros (Daswani et al., 2017; Uribe-Beltrán et al., 2017; Massunari et al., 2017).

Penido e colaboradores (2017) investigaram plantas encontradas no nordeste do Brasil com potencial fitoterápico contra a DA, com enfoque nas propriedades antioxidante e anticolinesterasica. De sessenta espécies de plantas avaliados, o extrato das folhas de *Psidium guajava* foi um dos seis que se destacou como melhores atividades antioxidantes e anticolinesterásicas *in vitro*. Além disso, os autores demonstraram que através de análise fitoquímica que o extrato etanólico da folha de *P. guajava* possui alto teor de compostos fenólicos.

Em um ensaio de viabilidade de células neuronias usando o brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il) -2,5-difenil-tetrazólio (MTT), os extratos obtidos com água quente de frutas e folhas de *P. guajava* protegeram contra a neurotoxicidade induzida por radicais livres produzidos por H₂O₂. Estes dados *in vitro* sugerem que extratos aquosos e folhas da goiabeira, ricos em compostos fenólicos que são antioxidantes, podem ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (Jeong et al., 2011).

O objetivo do presente estudo é avaliar se o extrato etanólico da folha de *P. guajava* reverteria *in vivo* o déficit de memória de trabalho induzida por escopolamina e conseqüentemente estaria contribuindo para tratamento da Doença de Alzheimer.

2. Metodologia

2.1 Coleta e Preparação do Extrato das folhas da goiabeira

As folhas da planta foram coletadas na cidade de Imperatriz no Maranhão, secas, moídas em moinhos de corte, maceradas com etanol 70% por 7 dias, filtradas, o solvente extrator for eliminado em evaporador rotativo sob pressão reduzida, e o material restante foi congelado e liofilizado. A espécie foi identificada morfológicamente pela Professora Ana Zélia Silva, do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, e amostras foram depositadas no Herbário Atticus Seabra (814.666).

2.2 Animais

Foram utilizados para o presente estudo 33 camundongos albinos *Swiss*, machos, pesando entre 35 e 45g. Os animais eram provenientes do Biotério do Centro Universitário Unichristus/Sede Parque Ecológico. O biotério mantinha ciclo claro/escuro de 12h/12h, boa climatização, ar refrigerado e exaustor. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas apropriadas, forradas com raspas de madeira, ambientados em grupos de 20 animais por caixa e alimentados com ração padrão e água à vontade.

O protocolo experimental seguiu as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa com Animais (CEUA), nº do protocolo 026/17.

2.3 Produtos utilizados

Os seguintes produtos foram utilizados: Hidroclorato de escopolamina (Sigma – S1013) e Cetamina (Vertanacol®). O hidroclorato de escopolamina foi diluído em salina. O extrato etanólico da folha de *P. guajava* (EEPG) foi diluído em etanol 5% em salina.

2.4 Protocolo experimental

Para a realização do experimento, foram administrados fármacos ou veículos, por via intraperitoneal, 30 minutos antes do início dos testes (tabela 1). A escopolamina foi utilizada na dose de 5 mg/kg e o EEPG foi utilizado nas doses de 1 e 10 mg/kg (Tabela 1).

Tabela 1 – Tratamento com escopolamina para cada grupo.

Grupo	Tratamento	N
Cotrole	Salina + veículo	9
Escopolamina	Escopolamina 5mg/kg + veículo	9
Esc + EEPG 1	Escopolamina + EEPG 1 mg/kg	8
Esc + EEPG 10	Escopolamina + EEPG 10 mg/kg	7

ESC = Escopolamina, EEPG = Extrato etanólico de *Psidium guajava*. Fonte: Autoria própria.

Logo após a administração os animais foram levados para a sala de comportamento animal localizada no biotério e, após 30 minutos de ambientação, foi iniciado o teste do labirinto em Y.

2.5 Memória de Trabalho - Teste do Labirinto em Y

Avaliou-se a memória de trabalho através do teste do labirinto em Y. Nesse teste o animal é colocado em um labirinto com os três braços iguais (5 x 8 x40 cm). Os animais apresentam forte tendência de alternar a entrada nos diferentes braços (Sarter et al., 1988).

Antes do teste, os braços são numerados e o animal é colocado em um deles e deixado para explorar o ambiente por 8 minutos. O número e a sequência dos braços nos quais o animal entra é anotada e as informações analisadas de forma a determinar o número de alternâncias. Uma alternância é considerada correta se o animal visita um novo braço e não retorna aos dois braços anteriormente visitados. Assim, a porcentagem das alternâncias é calculada como: (número de alternâncias corretas) / (número de visitas realizadas durante o período de observação menos 2), multiplicado por 100. Entre cada sessão, o labirinto deve ser higienizado com uma solução de álcool a 20% e secado com toalhas de papel.

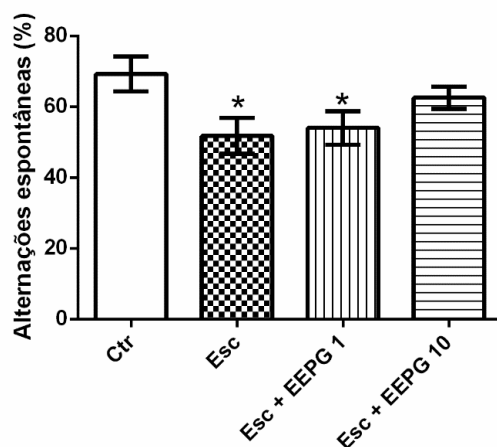
2.6 Análise estatística

Inicialmente foram realizados teste de normalidade. Foram realizados testes paramétricos (ANOVA e teste de Dunnet) para a análise estatística dos testes comportamentais, sendo os resultados expressos como média \pm erro padrão da média. O critério de significância utilizado foi de $p < 0,05$. O programa de computador usado foi oGraphPadInstat® 5.0.

3. Resultados

A administração de escopolamina (5 mg/kg) promoveu o déficit na memória de trabalho, indicado por diminuição no percentual de acertos se comparado ao grupo controle (alternações espontâneas: Ctr: $69,2 \pm 4,9$; Esc: $51,8 \pm 5,0$). O tratamento com EEPG (1 mg/kg) não foi capaz de inibir o déficit de memória induzido por escopolamina (Esc + EEPG 1: $54,0 \pm 4,7$). Entretanto, na dose de 10 mg/kg do EEPG, observou-se um bloqueio parcial do déficit de memória pois esse grupo não apresentou diferença significativa, tanto quando comparado ao controle, quanto em comparação com o grupo escopolamina (Esc + EEPG 10: $62,6 \pm 3,1$). (Figura 1)

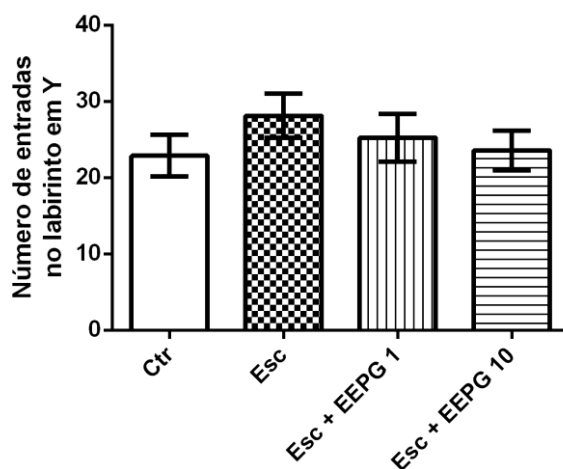
Figura 1 - Avaliação da memória de trabalho através do teste do labirinto em Y. Efeito do EEPG (1 e 10 mg/kg) sobre o déficit na a memória de trabalho induzido por escopolamina.



Os valores representam a média \pm EPM. * vs. Ctr, ANOVA seguido de teste de Dunnett. N = 7-9 / grupo. Fonte: Autoria própria.

A partir desses dados, observa-se que o modelo animal escolhido foi capaz de promover o prejuízo na memória de trabalho, mimetizando um dos sintomas observados em pacientes com a Doença de Alzheimer. Além disso, os dados demonstraram que o extrato etanólico da folha de *P. guajava* foi eficaz em prevenir esse deficit de memória, de maneira dose-dependente. Nesse context, também devem ser investigadas possíveis alterações locomotoras durante a realização dos testes comportamentais. Não foram observadas alterações estatisticamente significativas entre os grupos quando se avaliou o número de entradas nos braços durante o teste do labirinto em Y (Eventos: Ctr: $22,9 \pm 2,7$; Esc: $28,1 \pm 2,9$; Esc + EEPG 1: $25,2 \pm 3,1$; Esc + EEPG 10: $23,6 \pm 2,6$ (Figura 2).

Figura 2 - Número de braços visitados durante o teste do labirinto em Y.



Os valores representam a média \pm EPM. ANOVA. N = 7-9 / grupo. Fonte: Autoria própria.

A partir desses dados, observa-se que no teste realizado os animais de todos os grupos apresentaram atividade locomotora semelhante, ou seja, não foram observadas alterações locomotoras que pudessem interferir no desempenho dos grupos.

4. Discussão

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela destruição neuronal irreversível, o que leva à perda de determinadas funções do sistema nervoso com conseqüente incapacitação (De Falco, 2016). O paciente com Alzheimer apresenta demência progressiva com envolvimento da linguagem, comportamento e memória (Katzman & Jackson 1991; Kivipelto et al., 2006; Luchsinger & Mayeux, 2004). A disfunção mnemônica parece ser causada, pelo menos em parte, devido à morte de neurônios colinérgicos. Os medicamentos donepezil, rivastigmina e galantamina, utilizados para tratar os sintomas da DA, aumentam a disponibilidade sináptica de acetilcolina por inibir a ação da enzima acetilcolinesterase (AChE).

Penido e colaboradores (2017), observaram que o extrato etanólico das folhas de *P. guajava* apresentavam elevada atividade antioxidante provavelmente devido ao alto teor de compostos fenólicos como também inibiram a acetilcolinesterase *in vitro*.

A relação entre a presença de compostos fenólicos da *P. guajava* e seu amplo potencial terapêutico tem sido observada, destacando-se doenças como: Infecções gastrointestinais; Malária; Infecções respiratórias; Infecções orais / dentárias; Infecções da pele; Diabetes; Cardiovascular / hipertensão; Câncer; Desnutrição; Dor; Febre; Problemas renais (Daswani., 2017). Apesar da *Psidium guajava* representar uma fonte natural, de fácil acesso e viável economicamente, há uma escassez de estudos acerca de seu potencial neuroprotetor e/ou de seu efeito sobre processos de aprendizagem e memória.

Tandon et al., (2012) demonstraram que o extrato etanólico das folhas de *P. guajava*, administrado na dose de 100 mg/kg por via oral, apresentou efeito protetor contra a toxicidade induzida por alumínio em ratos. O extrato da planta preveniu o estresse oxidativo em eritrócitos, no rim, no fígado e no cérebro e atenuou as alterações histológicas reproduzidas no modelo.

Entre os compostos constituintes da *P. guajava* com potencial terapêutico destacam-se os seguintes compostos fenólicos quercetina, catequina e resveratrol.

A quercetina (3,3',4',5,7-penta-hidroxi-flavona) é um dos principais flavonoides que fez parte da dieta humana, encontrada também em vegetais e frutas como, cebolas, maçãs e vinho tinto (Babaei, et al., 2018; Sabogal-Guáqueta, et al.,

2015). É uma molécula com propriedade neuroprotetora, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e que pode aumentar a resistência neuronal por possuir atividade antioxidante (Vargas-Restrepo, et al., 2018; Moreno et al., 2017). Além disso, a quercetina possui efeito ansiolítico e melhora a cognição, modulando vias de sinalização e diminuindo a inflamação (Sabogal-Guáqueta et al., 2015).

A catequina está presente em plantas, frutas, vegetais e algumas bebidas como, chás e vinho tinto. É o principal constituinte bioativo das folhas de chás verde, corresponde a cerca de 25 a 35% do seu peso seco. O consumo de catequinas traz alguns benefícios como atividade antioxidante plasmática, dilatação da artéria braquial, oxidação da gordura e resistência da lipoproteína de baixa densidade (LDL) à oxidação, e proteção contra doenças coronarianas. Esse polifenol também apresenta potencial protetor contra doenças neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e de Parkinson (Halevas, et al., 2016; Ejaz Ahmed, et al., 2013).

O resveratrol (3,5,4-tri-hidroxiestilbeno) é mais um polifenol encontrado vastamente na alimentação. Ele está presente em uvas, bagas, amendoim, vinho tinto, em alguns remédios de ervas, em videiras, pinheiros, legumes, soja, romãs (Cianciosi, et al., 2018). Como os demais compostos, também apresenta atividades antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora, promovendo a longevidade. Em modelo animal transgênico da Doença de Alzheimer, o resveratrol apresentou efeito neuroprotetor, promoveu melhora cognitiva e modulou o metabolismo de placas amiloides (Corpas et al., 2018).

5. Conclusão

Conclui-se que o extrato da folha de *P. guajava* reverteu parcialmente o déficit de memória provocado nos camundongos pelo experimento, possivelmente devido a constituição de seus compostos fenólicos com atividade antioxidante e anticolinesterásica. Portanto, o presente trabalho sugere que o extrato das folhas da *Psidium guajava* apresenta potencial terapêutico para o tratamento da Doença de Alzheimer. Novos estudos para confirmar quais compostos são responsáveis pelo efeito neuroprotetor, assim como a investigação dos mecanismos de ação devem ser realizados. Além disso, estudos com humanos devem ser realizados para confirmar o efeito terapêutico dos compostos presentes no extrato da folha de *P. guajava*

Referências

- Babaei, F., Mirzababaei, M., & Nassiri-Asl, M. (2018). Quercetin in Food: Possible Mechanisms of Its Effect on Memory. *Journal of Food Science*, 83(9), 2280–2287. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14317>
- Barbosa Filho, J. M., Medeiros, K. C. P., Diniz, M. de F. F. M., Batista, L. M., Athayde-Filho, P. F., Silva, M. S., Cunha, E. V. L. da, Almeida, J. R. G. S., & Quintans-Júnior, L. J. (2006). Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16(2), 258–285. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2006000200021>
- Cavalcanti, J. L. de S., & Engelhardt, E. (2012). Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease. *Rev Bras Neurol*, 48(4), 21–29. <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>
- Correia, J. P. S., Campos, A. L. B., Correia, S. S., & Nascimento, C. S. (2021). Epidemiologia da Doença de Alzheimer em Sergipe no período de 2008 a 2018: morbidade hospitalar e mortalidade. *Research, Society and Development*, 10(4), e50010414391 <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14391>
- Cianciosi, D., Varela-Lopez, A., Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Afrin, S., Reboredo-Rodriguez, P., Zhang, J. J., Quiles, J. L., Nabavi, S. F., Battino, M., & Giampieri, F. (2018). Targeting molecular pathways in cancer stem cells by natural bioactive compounds. *Pharmacological Research*, 135(July), 150–165. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.006>
- Corpas, R., Griñán-Ferré, C., Rodríguez-Farré, E., Pallàs, M., & Sanfeliu, C. (2019). Resveratrol Induces Brain Resilience Against Alzheimer Neurodegeneration Through Proteostasis Enhancement. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1502–1516. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1157-y>
- Daswani, P. G., Gholkar, M. S., & Birdi, T. J. (2018). Psidium guajava: A Single Plant for Multiple Health Problems of Rural Indian Population. *Pharmacogn Rev*, 1(2). <https://doi.org/10.4103/phrev.phrev>
- Davies, P., & Maloney, A. J. F. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *The Lancet*, 308(8000), 1403. de Souza, T. da S., Ferreira, M. F. da S., Menini, L., Souza, J. R. C. de L., Bernardes, C. de O., & Ferreira, A. (2018). Chemotype diversity of *Psidium guajava* L. *Phytochemistry*, 153(April), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.06.006>
- De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 39(1), 63–80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>

- Ejaz Ahmed, M., Islam, F., Khan, M. M., Javed, H., Vaibhav, K., Khan, A., Tabassum, R., Ashafaq, M., Islam, F., & Safhi, M. M. (2013). Amelioration of cognitive impairment and neurodegeneration by catechin hydrate in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Neurochemistry International*, 62(4), 492–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.02.006>
- Elizalde-González, M. P., & Segura-Rivera, E. J. (2018). Volatile compounds in different parts of the fruit *Psidium guajava* L. cv. "Media China" identified at distinct phenological stages using HS-SPME-GC-QTOF/MS. *Phytochemical Analysis*, 29(6), 649–660. <https://doi.org/10.1002/pca.2778>
- Halevas, E., Nday, C. M., & Salifoglou, A. (2016). Hybrid catechin silica nanoparticle influence on Cu(II) toxicity and morphological lesions in primary neuronal cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 163(Ii), 240–249. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.04.017>
- Ilha, S., Backes, D. S., Santos, S. S. C., Gautério-Abreu, D. P., Silva, B. T. da, & Pelzer, M. T. (2016). Alzheimer's disease in elderly/family: Difficulties experienced and care strategies. *Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem*, 20(1), 138–146. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20160019>
- Jeong, C., Jeong, H. R., Choi, G. N., Kwak, J. H., Kim, J. H., Park, S.-J., Kim, D.-O., Shim, K.-H., Choi, S.-G., & Heo, H. J. (2011). Neuronal Cell Protective Effects of Hot Water Extracts from Guava (*Psidium guajava* L.) Fruit and Leaf. *The Korean Society of Food Preservation*, 18(1), 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.01.005>
- Katzman, R., & Jackson, J. E. (1991). Alzheimer Disease: Basic and Clinical Advances. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(5), 516–525. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb02500.x>
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., & Tuomilehto, J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurology*, 5(9), 735–741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70537-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70537-3)
- Luchsinger, J. A., & Mayeux, R. (2004). Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(4), 261–266. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0056-z>
- Massunari, L., Novais, R. Z., Oliveira, M. T., Valentim, D., Dezan, E., & Duque, C. (2017). Antimicrobial activity and biocompatibility of the *Psidium cattleianum* extracts for endodontic purposes. *Brazilian dental journal*, 28, 372–379. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601409>
- Moreno, L. C. G. e. I., Puerta, E., Suárez-Santiago, J. E., Santos-Magalhães, N. S., Ramirez, M. J., & Irache, J. M. (2017). Effect of the oral administration of nanoencapsulated quercetin on a mouse model of Alzheimer's disease. *International Journal of Pharmaceutics*, 517(1–2), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.061>
- Meyer, J. C., Harirari, P., & Schellack, N. (2016). Overview of Alzheimer's disease and its management. *SA Pharmaceutical Journal*, 83(9), 48–56.
- Morais, S. M. de, Lopes, F. F. da S., Fontenele, G. A., Silva, M. V. F. da, Fernandes, V. B., & Alves, D. R. (2021). Total phenolic content and antioxidant and anticholinesterase activities of medicinal plants from the State's Cocó Park (Fortaleza-CE, Brazil). *Research, Society and Development*, 10(5), e7510514493. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14493>
- Organização Mundial de Saúde (OMS), 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Acesso em: 21/05/2021.
- Penido, A. B., De Morais, S. M., Ribeiro, A. B., Alves, D. R., Rodrigues, A. L. M., Dos Santos, L. H., & De Menezes, J. E. S. A. (2016). Medicinal plants from northeastern Brazil against Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2017/1753673>
- Sabogal-Guáqueta, A. M., Muñoz-Manco, J. I., Ramírez-Pineda, J. R., Lamprea-Rodriguez, M., Osorio, E., & Cardona-Gómez, G. P. (2015). The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. In *Neuropharmacology* (Vol. 93). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.027>
- Sarter, M., Bodewitz, G., & Stephens, D. N. (1988). Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alternation behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist β -carbolines. *Psychopharmacology*, 94(4), 491–495. <https://doi.org/10.1007/BF00212843>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular medicine reports*, 20(2), 1479–1487. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>
- Tandon, N., Roy, M., Roy, S., & Gupta, N. (2012). Protective effect of *Psidium guajava* in arsenic-induced oxidative stress and cytological damage in rats. *Toxicology International*, 19(3), 245–249. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.103658>
- Uribe-Beltrán, M. de J., Ahumada-Santos, Y. P., Díaz-Camacho, S. P., Eslava-Campos, C. A., Reyes-Valenzuela, J. E., Báez-Flores, M. E., Osuna-Ramírez, I., & Delgado-Vargas, F. (2017). High prevalence of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates from children with and without diarrhoea and their susceptibility to the antibacterial activity of extracts/fractions of fruits native to Mexico. *Journal of Medical Microbiology*, 66(7), 972–980. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000548>
- Vargas-Restrepo, F., Sabogal-Guáqueta, A. M., & Cardona-Gómez, G. P. (2018). Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model. *Biomedica*, 38, 1–23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3761>