

Beatriz Laccava Martins

Giulia Maria Manzoli Diorio Silva

TA-21

**O POTENCIAL NEUROPROTETOR DA *WITHANIA SOMNIFERA (L.) DUNAL*
PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**O POTENCIAL NEUROPROTETOR DA *WITHANIA SOMNIFERA (L.) DUNAL*
PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina apresentado ao Centro Universitário São Camilo.

Coorientador: Professor Doutor Guilherme Oberto Rodrigues.

Orientadora: Professora Doutora Beatriz Duarte Palma Xylaras.

RESUMO

Atualmente, os tratamentos convencionais para a Doença de Alzheimer apresentam eficácia limitada, pois são principalmente sintomáticos e não alteram a progressão da doença em si. O objetivo desta revisão integrativa é explorar alternativas terapêuticas que possam alterar o curso da doença e melhorar o quadro clínico dos pacientes, com destaque para o uso fitoterápico da *Withania somnifera*, uma planta medicinal reconhecida por suas propriedades neuroprotetoras dado aos seus mecanismos de ação, como a redução de placas beta-amiloides, a diminuição do estresse oxidativo e a modulação da inflamação cerebral. A pesquisa foi conduzida com base na formulação de uma questão norteadora para a busca de evidências em bancos de dados de domínio público. Concluindo-se que os efeitos da *Withania somnifera* representam uma alternativa promissora para o tratamento da Doença de Alzheimer, contribuindo para o avanço de pesquisas e ampliando o conhecimento sobre o uso dessa planta no contexto da doença.

PALAVRAS CHAVES

Estresse Oxidativo, Fitoterápico, Inibidores da Acetilcolinesterase, Placas beta-amilóide.

ABSTRACT

Currently, conventional treatments for Alzheimer's disease have limited efficacy, as they are primarily symptomatic and do not alter the progression of the disease itself. The objective of this integrative review is to explore therapeutic alternatives that can modify the course of the disease and improve patients' clinical outcomes, with a particular focus on the herbal use of *Withania somnifera*, a medicinal plant recognized for its neuroprotective properties due to its mechanisms of action, such as the reduction of beta-amyloid plaques, decrease in oxidative stress, and modulation of cerebral inflammation. The research was conducted based on the formulation of a guiding question for evidence search in public domain databases. The findings suggest that the effects of *Withania somnifera* represent a promising alternative for the treatment of Alzheimer's disease, contributing to the advancement of research and expanding knowledge on the use of this plant in the context of the disease.

KEYWORDS:

Oxidative Stress, Phytotherapeutics, Acetylcholinesterase Inhibitors, beta-amyloid plaques.

1.INTRODUÇÃO

Desordens neurodegenerativas são um grupo heterogêneo de doenças que são caracterizadas pela progressiva degeneração e morte de células nervosas, podendo resultar em disfunções motoras, cognitivas e comportamentais. Entre tais doenças destacam-se o Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica (ELA) e a Doença de Alzheimer (DA)^[1].

A DA é um processo patológico de neurodegeneração que tem como característica principal a degradação de neurônios presentes na região do lobo temporal interno e neocortical. Em seu processo fisiopatológico está presente a deficiência da enzima acetil transferase e acetilcolinesterase, acarretando, entre outros sintomas, a perda progressiva da memória^[2].

No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz)^[3], cerca de 1,7 milhões de pessoas viviam com alguma forma de demência, sendo cerca de 55% dos casos de demência decorrida da DA, com os dados anteriores e atuais sobre a ocorrência de novos diagnósticos prevê-se um aumento no número de casos, podendo atingir até 2,78 milhões de pessoas com a doença até 2030, refletindo uma tendência de crescimento no número de diagnósticos e expandindo assim a importância de estudos a fim de combater a doença.

Atualmente a principal intervenção farmacológica para a doença são os inibidores da acetilcolinesterase (iAChE) como donepezila, rivastigmina e galantamina, que tem como mecanismo de ação o aumento da atividade colinérgica, por promover uma inibição da enzima que degrada a própria acetilcolina^[4]. Além disso, o memantina, um antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), é usado para regular a atividade do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do cérebro que, em excesso, pode contribuir para a neurodegeneração^[5].

Tais medicamentos auxiliam na melhora de quadros de agressividade, dependência emocional e estabilização do paciente, porém não possuem papel de reverter o quadro da doença, e ainda possuem efeitos colaterais que mimetizam ações inicialmente coordenadas pelo sistema nervoso parassimpático (SNP), sendo medicamentos contraindicados para como por exemplo os que apresentam^[6,7].

Nesse contexto, a pesquisa de novas abordagens terapêuticas alternativas para a DA é de extrema importância. Tendo em vista a vasta biodiversidade do país, cada vez mais tem surgido o interesse por terapias alternativas a partir de plantas e seus derivados naturais (fitoterapia), e consequentemente os estudos na área vêm aumentando gradativamente no âmbito científico^[8].

Embora ainda faltem evidências robustas de eficácia, algumas plantas e seus respectivos extratos têm mostrado potencial neuroprotetor e propriedades que podem ajudar a mitigar os

sintomas cognitivos e comportamentais da DA. Como o ginkgo biloba, conhecido por melhorar a circulação sanguínea cerebral, e a curcumina, com suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, são algumas das mais estudadas. Além disso, extratos de sálvia e bacopa também têm sido investigados por seus efeitos na memória e na função cognitiva^[9].

A *Withania somnifera*, também conhecida como Ashwagandha, emerge como uma possível candidata devido às suas propriedades neuroprotetoras e potencial para modular os mecanismos subjacentes à patologia da DA. Esta planta adaptogênica é valorizada na medicina ayurvédica por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras. *Withania somnifera* pode também melhorar a memória, reduzir o estresse, a ansiedade, e proteger contra a neurodegeneração, tornando-a uma área de crescente interesse na pesquisa sobre a DA e outras condições neurológicas^[10].

Visto isso este trabalho visa identificar lacunas no conhecimento na fitoterapia e destacar áreas que necessitam de mais investigação, como a otimização da formulação da *Withania somnifera* para melhorar sua biodisponibilidade e eficácia, bem como analisar a realização de estudos clínicos randomizados e controlados para avaliar sua segurança e eficácia em pacientes com DA. Ao final, espera-se que este trabalho forneça evidências valiosas para a comunidade científica, contribuindo para o desenvolvimento de terapias complementares e potencialmente eficazes para o tratamento da DA^[11]. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o potencial fitoterápico da *Withania somnifera* no tratamento da DA.

2.METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão integrativa, desenvolvida sobre a questão norteadora: Em idosos com DA (P), um tratamento com o extrato de *Withania somnifera* (I) é mais eficaz que o tratamento atual, os iAChE (C), na progressão do quadro e recuperação das funções cognitivas do paciente com DA (O)? Gerada a partir da estratégia PICO.

Os critérios de inclusão foram publicações sobre ensaios clínicos randomizados, quase-experimentais, estudos de coorte, caso-controle, transversais, publicados entre 2000 e 2024 em língua inglesa, portuguesa e espanhola, presente em banco de dados de domínio público (SciELO, PubMed, BVS, British Pharmacological Society- Journal, Embase [Elsevier] e LILACS). Já os critérios para exclusão foram artigos publicados anteriormente à 2000, artigos duplicados e que

fugiam do tema proposto, além de artigos não redigidos em língua portuguesa ou inglesa ou espanhola.

Foram utilizados descritores indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), demonstrados na tabela abaixo. Para construção das estratégias de busca foram utilizados operadores booleanos “AND” e “OR” (Fig. 1).

Termos de Busca
"Alzheimer Disease" OR "Alzheimer Syndrome"
("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer Syndrome") AND ("Cholinesterase Inhibitors" OR "Anti Cholinesterase")
("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer Syndrome") AND ("Cholinesterase Inhibitors" OR "Anti Cholinesterase") AND ("Withania somnifera" OR "Withania")
((("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "Alzheimer Syndrome"[MeSH Terms]) AND ("Cholinesterase Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Anti Cholinesterase"[MeSH Terms]) AND ("Withania somnifera"[MeSH Terms] OR "Withania"[MeSH Terms]))

Figura 1: Quadro com os termos de busca utilizados no estudo. Fonte: autoria própria.

3.RESULTADOS

As buscas nas bases de dados identificaram 5 publicações, sendo 0 da BVS, 5 da PUBMED e 0 da SciELO. Antes da triagem foram excluídos 1 estudo duplicado, restando 4 publicações para o estudo.

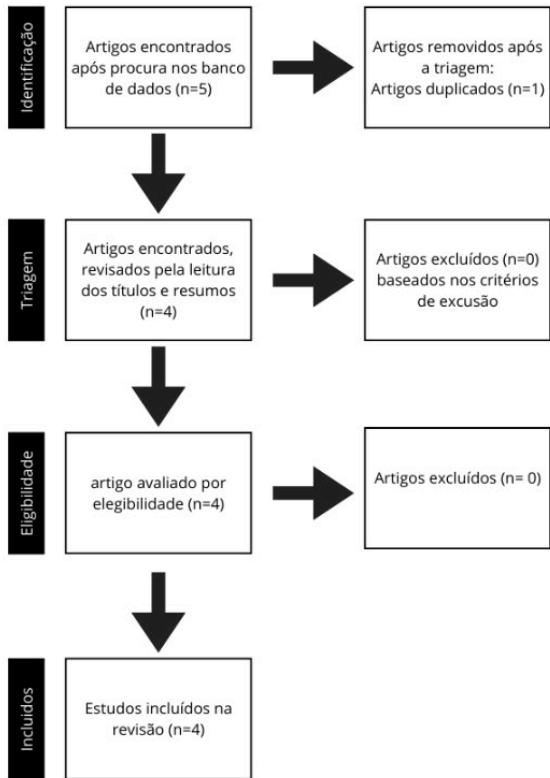


Figura 2: Delineamento experimental utilizado no presente trabalho. Fonte: autoria própria.

Nome artigo	Autores	Tipo do estudo	Objetivo	RESULTADOS
Features and Outcomes of Drugs for Combination Therapy as Multi-Targets Strategy to Combat Alzheimer's Disease	Sahoo et al., 2018	Revisão literária	Revisar e analisar como a terapia combinada, que utiliza medicamentos com múltiplos alvos, pode ser uma estratégia eficaz no tratamento da doença de Alzheimer	Destaca a eficácia das terapias combinadas para o tratamento da DA. Devido à complexidade da doença, a abordagem de múltiplos alvos, que combina medicamentos atuando em diferentes mecanismos patológicos, mostrou-se mais promissora do que tratamentos focados em um único alvo. As combinações de fármacos, como inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor NMDA, demonstraram maior eficácia na melhora cognitiva e na desaceleração da progressão da doença.
Alzheimer's Disease: The Pros and Cons of Pharmaceutical, Nutritional, Botanical, and Stimulatory Therapies, with a Discussion of Treatment Strategies from the Perspective of Patients and Practitioners	Wollwen, 2010	Revisão literária	Avaliar os prós e contras de diferentes abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer, incluindo tratamentos farmacológicos, nutricionais, botânicos e estimulantes, assim como discutir e comparar a eficácia e os desafios de cada tipo de terapia.	Foi visto que as terapias farmacêuticas, como os inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor NMDA, são amplamente utilizadas e podem melhorar os sintomas, mas têm limitações, incluindo efeitos colaterais e menor eficácia em estágios avançados da doença. As terapias nutricionais e botânicas, que incluem suplementos e extratos de plantas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, são vistas como seguras, embora a evidência científica sobre sua eficácia ainda seja limitada.

In silico evaluation of pharmacokinetics properties of withanolides and simulation of their biological activities against Alzheimer's disease	Dutra et al.,2024	Trabalho experimental	Analisar como os withanolides se comportam no corpo, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Além disso, simular e prever como esses compostos podem interagir com alvos biológicos relevantes para a doença de Alzheimer. Revela que os withanolides possuem características farmacocinéticas favoráveis, incluindo uma absorção significativa e a capacidade de atravessar barreiras biológicas com eficácia, além de serem bem distribuídos nos tecidos e apresentarem baixa toxicidade potencial, com um metabolismo adequado pelo fígado.
Computational evidence to inhibition of human acetylcholinesterase by withanolide A for Alzheimer treatment	Grover et al.,2012	Trabalho experimental	Avaliar o potencial do withanolide A como um tratamento para a doença de Alzheimer com base em sua capacidade de inibir a acetilcolinesterase. Por meio de simulações computacionais foi investigado a capacidade do withanolide A de inibir a acetilcolinesterase. Mostrou que o withanolide A tem um potencial significativo para se ligar ao sítio ativo da acetilcolinesterase, sugerindo que ele pode efetivamente inibir a atividade da enzima. Os resultados computacionais indicam que o withanolide A se liga de forma estável e eficaz à acetilcolinesterase, o que pode contribuir para uma melhoria na função cognitiva e para a redução dos sintomas da DA. Esses achados fornecem evidências promissoras sobre o potencial do withanolide A como um inibidor da acetilcolinesterase.

Tabela 1: Apresentação dos estudos e resultados. Fonte: autoria própria.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1.1 Etiologia e fisiopatologia

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela deterioração gradual das funções cognitivas e da memória. Impacta principalmente a população idosa e é a forma mais comum de demência, afetando a capacidade de pensar, lembrar e realizar atividades diárias ^[12].

Sua etiologia é complexa e ainda não completamente compreendida, envolvendo uma combinação de fatores genéticos (como a presença do gene APOE4), ambientais e de estilo de vida. Entre os fatores de risco, a idade avançada é o mais significativo. Fatores adicionais, como baixa atividade física, dietas inadequadas, sono desregulado, depressão, sedentarismo, tabagismo e comorbidades como hipertensão e diabetes, também podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença ^[13].

O desenvolvimento do Alzheimer é lento e inicialmente assintomático. Apesar de ser a forma de demência mais comum, não há evidências claras sobre sua etiologia e início, embora se saiba que os sintomas surgem do processo inflamatório em regiões do cérebro como o hipocampo e o córtex, causado pelo acúmulo de beta-amiloide. Esse acúmulo é a característica chave da doença ^[14].

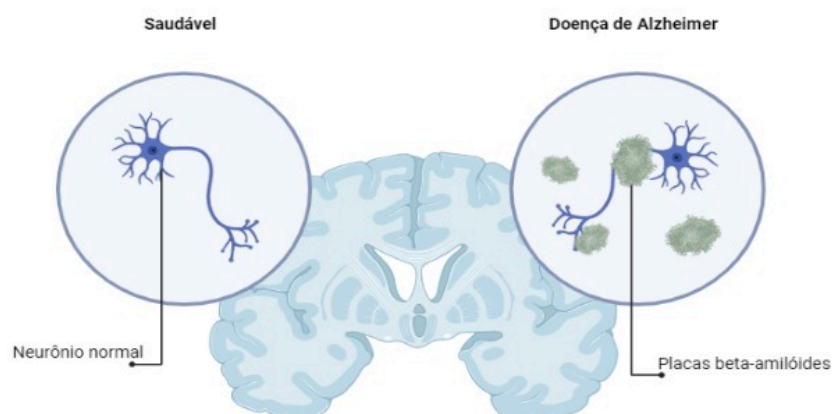


Figura 3: Ilustração que demonstra a principal diferença entre o cérebro de um indivíduo saudável e um com DA.

O acúmulo leva à disfunção da colina acetiltransferase, enzima responsável pela síntese de acetilcolina, e ao bloqueio das sinapses devido às placas beta-amiloide, resultando na atrofia do núcleo basal de Meynert, que é crucial para a atividade colinérgica e memória ^[15].

A proteína beta-amiloide é sintetizada nas membranas das células nervosas e, por razões ainda não totalmente compreendidas, é clivada em grandes quantidades, formando placas amiloides que se acumulam entre neurônios e células gliais. Essas placas interrompem as sinapses, afetando gradualmente o desempenho cognitivo e iniciando a sintomatologia da doença, que pode ser confundida com sinais normais de envelhecimento ^[16].

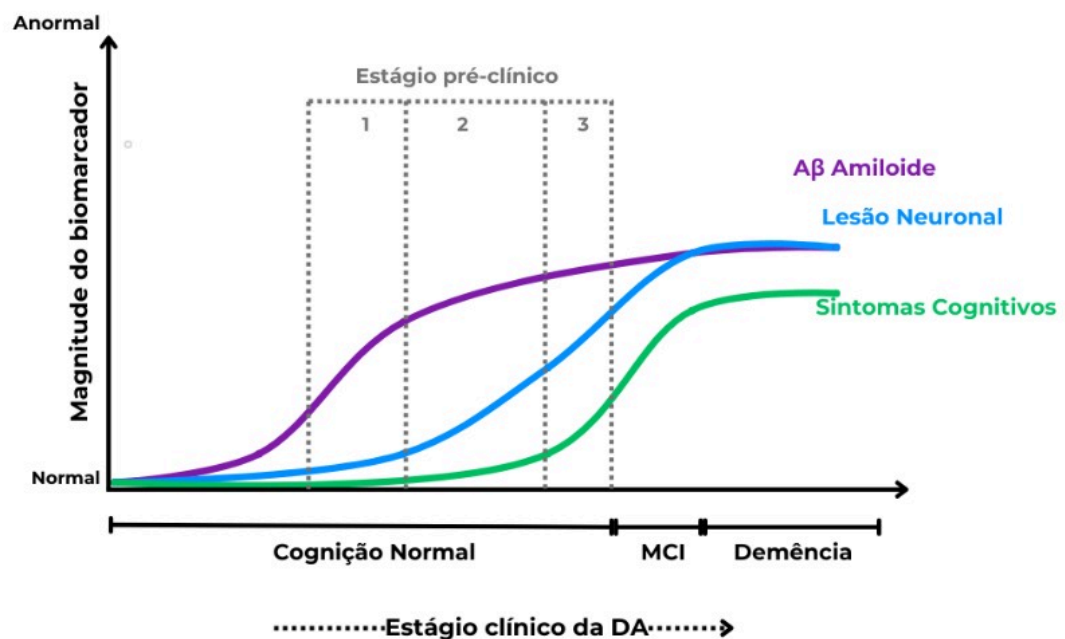


Figura 4: Gráfico da relação entre o estágio clínico da doença e a magnitude do biomarcador. Possível perceber um longo período de cognição normal no estágio pré-clínico da DA, que logo se transforma em MCI e na DA propriamente dita (demência). Fonte: Adaptada de Hane et al., 2017 (figura 1).

O início da doença é chamado de fase pré-clínica, marcada por pequenos lapsos de memória. À medida que o comprometimento cognitivo se torna mais evidente, como confusão mental e comprometimento motor, a condição evolui para a fase de comprometimento cognitivo leve (MCI) e, eventualmente, para a fase de demência, que é o estágio mais avançado da doença ^[17].

4.1.2 Diagnóstico e tratamento

Ao longo do avanço da DA, desde o seu início, o fluido cérebro-espinhal (LCR) começa a liberar biomarcadores, como a proteína TAU, e beta-amilóide. Ao analisar o LCR será observado uma quantidade reduzida de células beta-amilóide, indicando possível saída do

FCE para deposição em outra região, comumente o encéfalo, e maior quantidade de TAU total e fosforilada, apontando possível dano neural e sináptico. [18, 19,20].

Deve ocorrer também a visualização do cérebro para entendimento da área afetada, sendo necessários diversos exames de imagens para afirmar com precisão o diagnóstico. Um deles é a ressonância magnética, na qual é possível visualizar a atrofia do encéfalo ocorrida nos lobos medial, basal e córtex parietal. Também é preciso a observação através da tomografia computadorizada (PET-CT), pois assim é permissível contemplar bem onde há depósito de substância beta-amiloide e quanto da área do órgão ela ocupa [21].

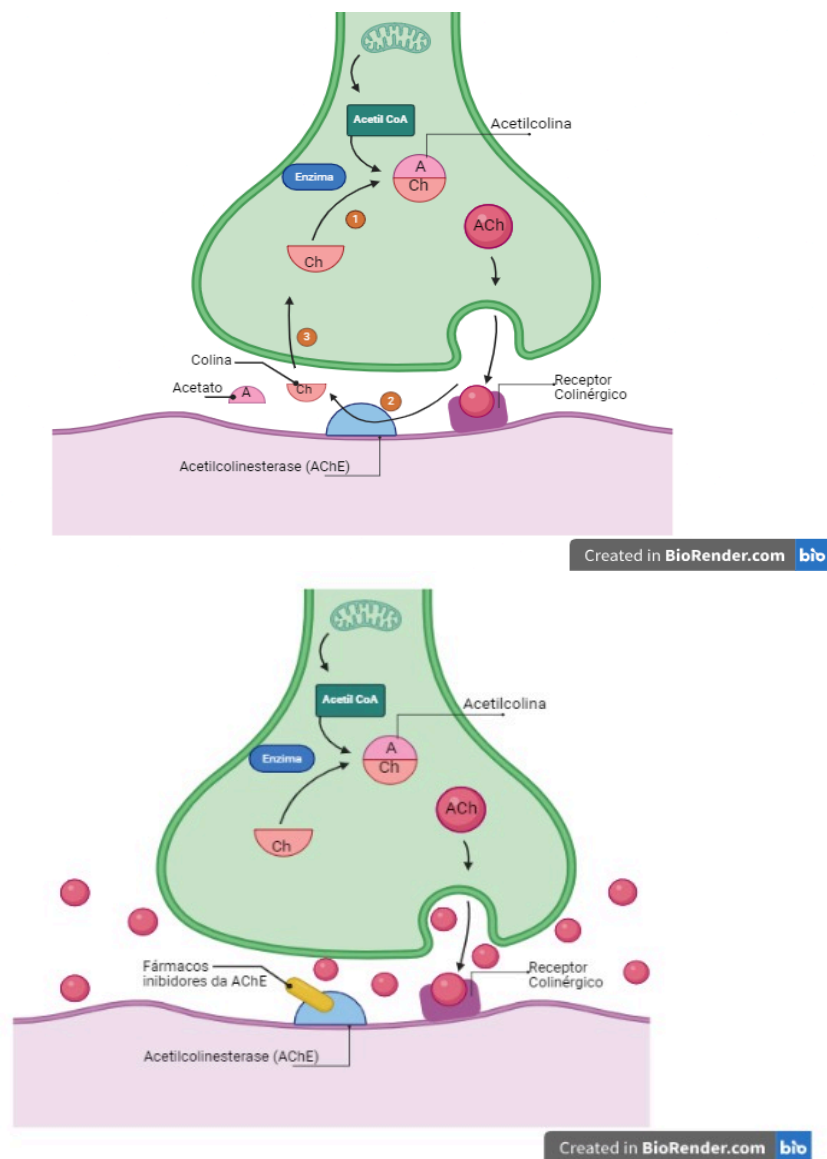


Figura 5: A.Processo fisiológico da neurotransmissão colinérgica: A imagem aborda a síntese de acetilcolinesterase (ACh), a sua degradação pela acetilcolinesterase e posteriormente sua reciclagem. B.Mecanismo de ação dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase. Aumento da concentração da Ach na fenda sináptica por inibição da enzima degradadora da molécula (acetilcolinesterase) levando ao seu acúmulo e consequentemente melhora do prognóstico. Fonte: autoria própria.

Em pacientes com DA, é observada uma deficiência de neurônios colinérgicos intactos, principalmente daqueles que se estendem a partir das áreas subcorticais [22].

A fim de aumentar a atividade colinérgica, os inibidores da acetilcolinesterase (iAChE), como donepezila, rivastigmina e galantamina, são usados para melhorar a função cognitiva e funcionamento diário em alguns pacientes. Além disso, a memantina, um antagonista do receptor NMDA, é utilizada como fármaco adjuvante para tratar sintomas moderados a graves da DA [23].

Os efeitos farmacológicos dos iAChE, são atribuídos à sua capacidade de impedir a hidrose da acetilcolina (ACh) pela enzima acetilcolinesterase (AChE) nos sítios de transmissão colinérgica. Como resultado de tal intervenção, há o acúmulo do neurotransmissor, potencializando assim a resposta à ACh liberada por impulsos colinérgicos ou de forma espontânea na terminação nervosa, podendo assim melhorar a neurotransmissão em pacientes com esse tipo de deficiência, como no caso da DA [24].

	DONEPEZILA	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA
ENZIMAS INIBIDAS	AChE	AChE, BuChE	AChE
MECANISMO	Competitivo	Não competitivo	Competitivo
DOSE DE MANUTENÇÃO	10 mg 1x/dia	9,5 mg/24h (transdérmica) 3-6 mg 2x/dia (oral)	8-12 mg 2x/dia (liberação imediata) 16-24 mg/dia (liberação prolongada)
INDICAÇÕES APROVADAS PELA FDA	Da leve a moderada	DA leve a moderada DDP leve a moderada	DA leve a moderada
METABOLISMO	CYP2D6, CYP3A4	Esterases	CYP2D6, CYP3A4

Figura 6: Tabela inibidores da colinesterase utilizados para tratar a DA. Fonte: Adaptada de Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica, 13ª edição; pág 407

O primeiro fármaco introduzido na rotina para o tratamento da DA, foi a Tacrina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE), aprovado em 1993 pela FDA (Food and Drug Administration). No entanto, seu uso foi restringido devido ao aumento dos níveis de alanina-aminotransferase e à hepatotoxicidade considerável [23].

Posteriormente, a donepezila foi aprovada para uso clínico e se tornou o fármaco primário para o tratamento em diversos países. A donepezila possui alta afinidade pelo sítio ativo da AChE, ligando-se de maneira não competitiva. Porém não é identificada melhora adicional ou até mesmo algum declínio antes dos 6 meses de tratamento [22].

A rivastigmina, um inibidor carbamoiante com alta lipossolubilidade, está disponível nas formas de adesivo cutâneo e drágeas. Seus efeitos adversos são semelhantes aos da donepezila, mas com maior incidência de fatalidades devido ao uso inadequado de sua forma transdérmica. Outro fármaco utilizado no tratamento da DA é a galantamina, um inibidor reversível e competitivo de AChE, com um perfil de efeitos colaterais semelhante ao da donepezila ^[24].

Os fármacos anticolinesterásicos demoram a alterar a progressão da doença e carecem de uma descrição detalhada de suas ações na fisiopatologia da DA. No entanto, as evidências indicam que esses medicamentos podem retardar o declínio das funções cognitivas e as manifestações comportamentais por um período limitado ^[22,24].

4.2 FITOTERAPIA

4.2.1 Conceito, aplicações e reprodutibilidade

A fitoterapia é uma prática terapêutica que utiliza extratos de plantas medicinais para tratar e prevenir doenças, aproveitando seus compostos naturais para promover efeitos benéficos à saúde. Sua importância está associada à capacidade de oferecer alternativas naturais e menos invasivas para uma ampla gama de condições de saúde, combinando um acervo de conhecimento tradicional com pesquisas científicas modernas para novas terapias e aprimoramento das práticas existentes ^[25]

Sua aplicação varia desde o alívio de sintomas até a promoção da saúde geral, e a reprodutibilidade é fundamental para garantir consistência nos efeitos e previsibilidade a longo prazo. Um exemplo notável é a *Withania somnifera*, conhecida por suas propriedades adaptogênicas, cujas propriedades terapêuticas têm sido extensamente estudadas e documentadas. ^[26,27]

4.2.2 *Withania somnifera*

Ashwagandha, *Withania somnifera*, também conhecida popularmente como “ginseng indiano” ou “cereja de inverno”, é uma planta medicinal com grande reconhecimento na Índia, local em que é utilizada há milênios na medicina tradicional Ayurveda. Essa planta de porte pequeno é nativa da Índia, Oriente Médio e alguns países africanos, pertencendo à família *Solanaceae*, que inclui o tomate e a batata ^[28].

Além disso, o Fitoterápico é um espécime vegetal adaptogênica, utilizada primordialmente na redução do estresse e ansiedade. Suas raízes possuem os principais

withanolides ativos, alcalóides, saponinas e lactonas esteroidais que conferem suas propriedades terapêuticas ^[29].

Comumente consumida em formato de pó, cápsulas, extratos ou chás, sua dosagem depende diretamente da finalidade e da forma de consumo, variando em média de 300 a 500 mg de extrato padronizado de raiz duas vezes ao dia ^[30].

4.3 ALZHEIMER E *WITHANIA SOMNIFERA*

A *Withania somnifera* tem sido objeto de crescente interesse na pesquisa científica devido aos seus potenciais benefícios para a saúde, incluindo o seu papel no tratamento da DA ^[31].

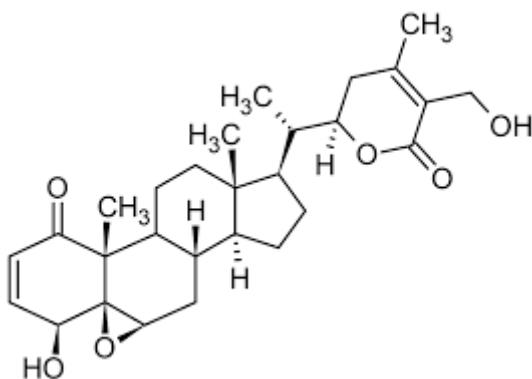
A *Withania somnifera* possui propriedades neuroprotetoras e pode ajudar a reduzir a formação de placas de beta-amiloide, além de atuar frente ao estresse oxidativo, um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da patologia ^[32].

Além de possível capacidade de modulação da atividade dos receptores NMDA no cérebro, o que pode estar relacionado à plasticidade neuronal e à aprendizagem e memória, processos frequentemente comprometidos na DA ^[27].

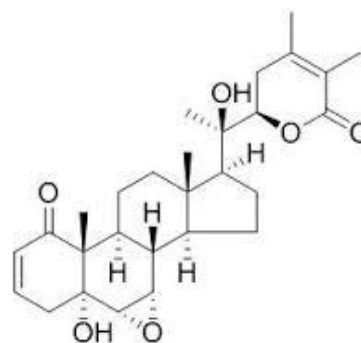
4.3.1 Moléculas Bioativas

4.3.1.2 Withanolides

A atividade biológica da espécie vegetal está ligada à sua composição fitoquímica, especialmente os Withanolides, que são lactonas esteroidais. Dentre os mais estudados estão a withaferina A e o withanolide A. Seus principais mecanismos de ação incluem a inibição da enzima Beta-secretase (BACE-1), a mesma é crucial para a produção de peptídeos beta-amilóides ^[33].



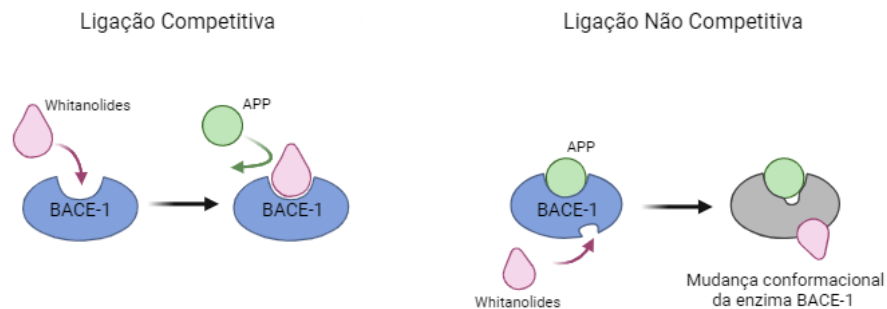
Withaferina A



Withanolide A

O processo em si é dado por um reconhecimento molecular entre os withanolides e a estrutura do sítio ativo da enzima beta-secretase. Quando essa ligação ocorre, leva a um bloqueio da enzima, seja de maneira competitiva quanto não competitiva. Na inibição competitiva, a estrutura química dos withanolides bloqueia fisicamente a ligação da APP na enzima, ou seja, o inibidor e o substrato competem pelo mesmo local de ligação ^[34,35].

A inibição não competitiva ocorre quando os withanolides se ligam ao sítio alostérico na BACE-1, induzem uma mudança conformacional da enzima, diminuindo assim sua capacidade de clivar a APP. Ambos os processos impedem que a APP acesse o sítio ativo da enzima BACE-1, evitando assim sua clivagem em peptídeos beta-amilóides, o que reduz a produção de placas beta-amilóides, benéfico no contexto da DA ^[36, 37].



Created in BioRender.com 

Figura 7: Ligação de Maneira Competitiva e Não Competitiva ao sítio ativo. À esquerda, é demonstrada uma inibição competitiva. À direita, caracteriza-se uma inibição não competitiva. Fonte: autoria própria.

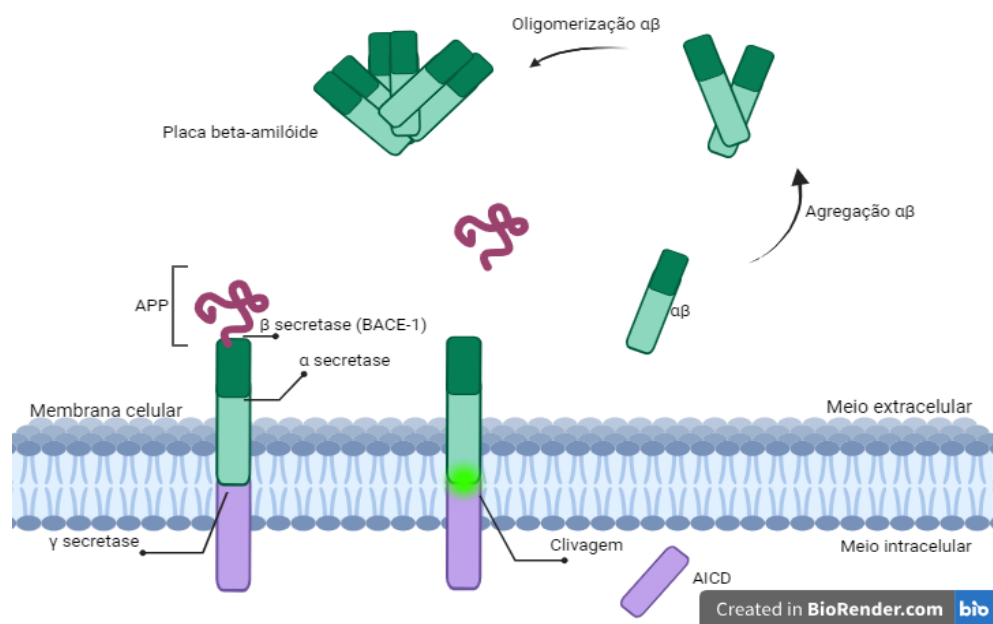


Figura 8: Processo de formação de placas beta-amilóides, comum na DA. A APP (proteína precursora de amiloide) se liga ao sítio ativo da enzima BACE-1, ocorre a clivagem dos fragmentos alfa e beta. Esses fragmentos se agregam, posteriormente se oligomerizam e formam as chamadas placas beta-amiloides. Fonte: autoria própria.

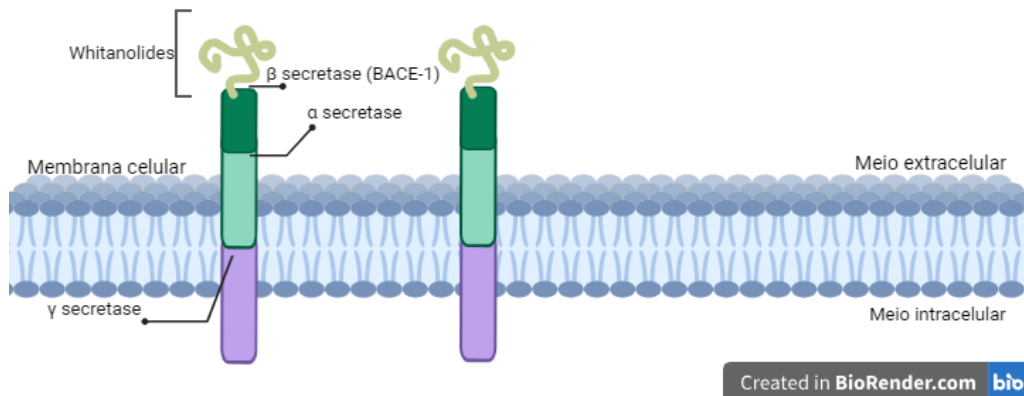


Figura 9: Mecanismo de ação do composto bioativo Withanolide. O composto impede a ligação da APP ao sítio ativo da BACE-1, evitando a clivagem da proteína e, consequentemente, a formação de placas beta-amiloides. Fonte: autoria própria.

4.3.1.3. Alcalóides

Presentes também, os alcalóides, compostos nitrogenados que desempenham papéis importantes na ação terapêutica da Ashwagandha. Estes possuem atividades biológicas notáveis, incluindo a modulação de neurotransmissores e a proteção contra toxicidade amilóide ^[38].

Os alcalóides podem inibir enzimas que degradam neurotransmissores, como a AChE. A inibição da mesma aumenta os níveis de acetilcolina na fenda sináptica, melhorando assim a neurotransmissão colinérgica. Além disso, atuam como agonistas ou antagonistas de receptores específicos de neurotransmissores, podendo se ligar a receptores de acetilcolina e modula-los, gerando a transmissão colinérgica. Mecanismo que é relevante na DA, uma vez que a disfunção colinérgica é comum ^[39].

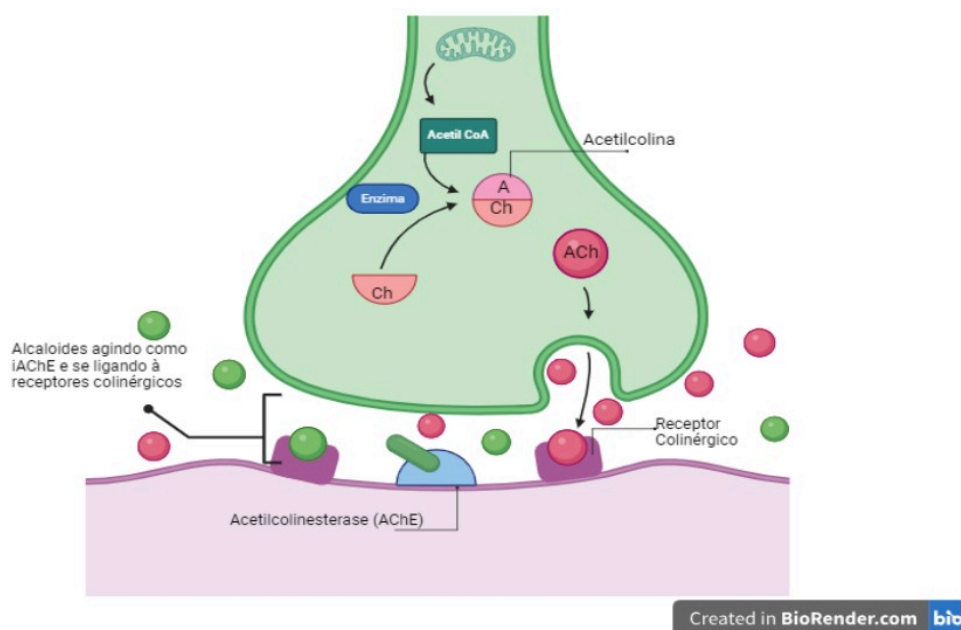


Figura 10: Mecanismo de ação dos Alcalóides. O alcalóide (verde) atua como inibidor da acetilcolinesterase (iAChE), impedindo assim a degradação da ACh na fenda sináptica. Com isso, a acetilcolina acumulada e os alcalóides presentes na fenda, se ligam aos receptores colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos), aumentando a atividade colinérgica. Fonte: autoria própria.

4.3.1.4 Saponinas

Outro componente bioquímico presente na composição do fitoterápico são as saponinas, definidas como glicosídeos triterpenoides que, assim como os demais compostos, contribuem para seus efeitos biológicos, por meio de sua atividade antioxidante e sua capacidade de redução da inflamação ^[40].

Sua atividade antioxidante ocorre por meio do mecanismo de redução de radicais livres, que pode ser tanto por um sequestro direto, quanto pelo aumento da expressão e atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx), essas enzimas desempenham papéis cruciais na neutralização dos radicais livres ^[41].

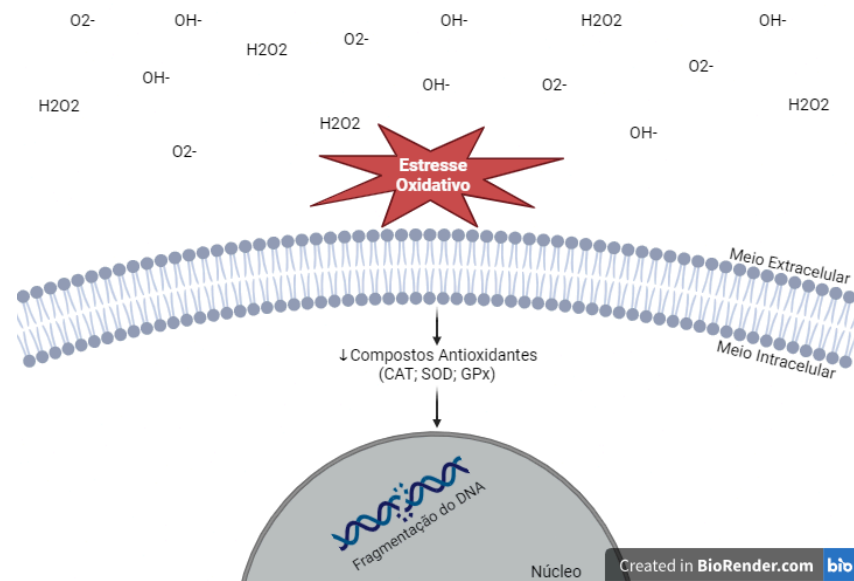


Figura 11: Processo fisiológico do estresse oxidativo e dano celular. O aumento na produção de radicais livres ao mesmo tempo a redução de compostos antioxidantes, levam à fragmentação do DNA, provocando assim a morte celular. Fonte: autoria própria.

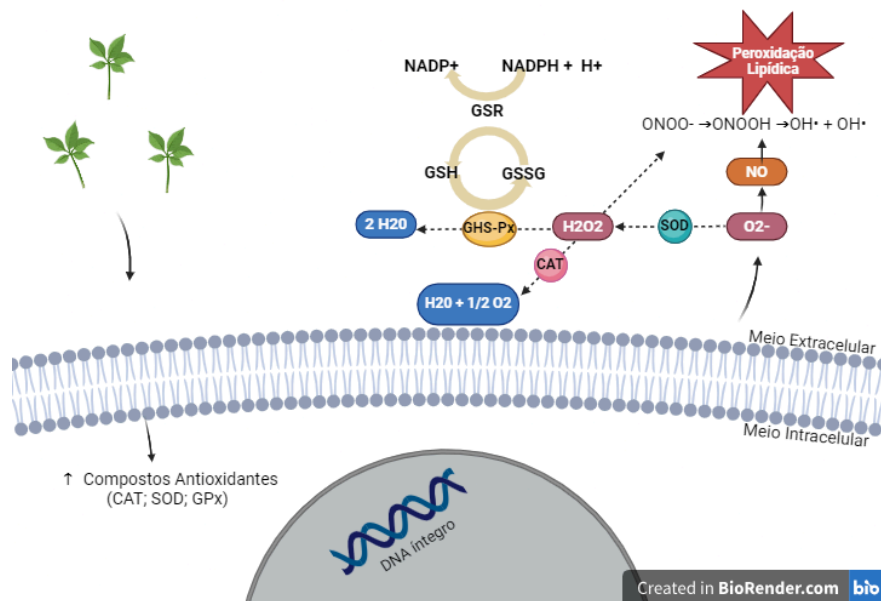


Figura 12: Efeito das saponinas sobre o estresse oxidativo. A presença das Saponinas gera um aumento na produção e concentração de compostos antioxidantes, impedindo assim o estresse oxidativo e a morte celular. Fonte: autoria própria.

Dentre suas propriedades anti-inflamatórias que ajudam a reduzir a neuroinflamação associada às placas amilóides estão: a inibição de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8). Podendo atuar modulando a atividade de fatores de transcrição como NF-kB (fator nuclear kappa B), que regula a expressão de muitos genes pró-inflamatórios e diminuição da síntese de citocinas inflamatórias. Sua ação antioxidante está diretamente ligada ao ajuste da inflamação, uma vez que neutralizam radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo e diminuindo a resposta inflamatória ^[42].

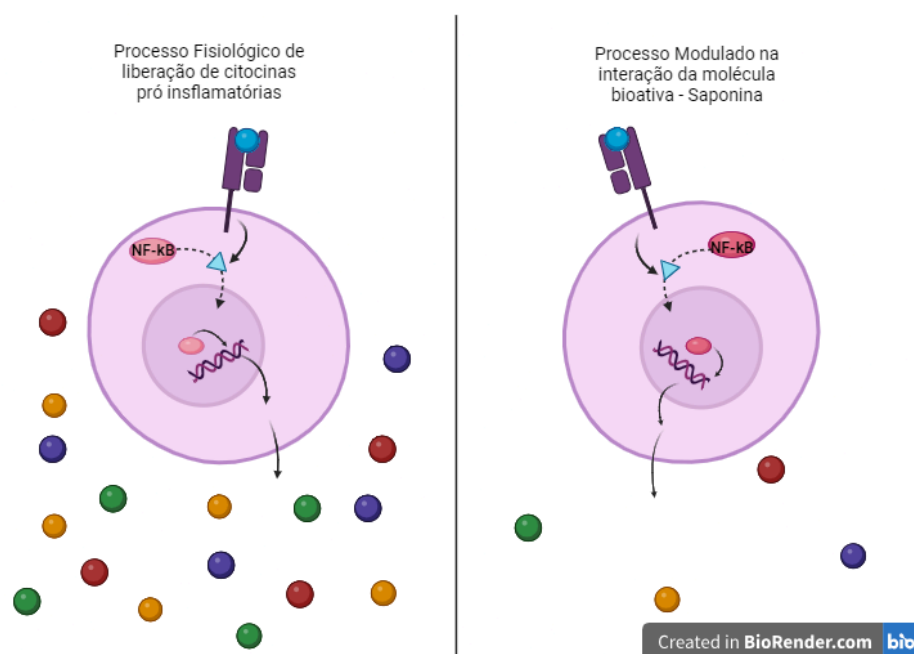


Figura 13: Imagem comparativa do processo fisiológico de inflamação e da influência das saponinas. Quando um antígeno (azul claro) entra em contato com o receptor da célula, é desencadeada uma resposta que resulta na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Na presença de saponinas, o NF-kB é modulado ao reconhecer o antígeno, reduzindo a produção e liberação dessas citocinas. Consequentemente, a presença de saponinas impede o início do processo inflamatório. Fonte: autoria própria.

4.3.2 DISCUSSÃO

Foi demonstrado que *Withania* têm mostrado um potencial terapêutico promissor no tratamento da DA, uma vez que indicaram que a Ashwagandha pode oferecer benefícios significativos no combate aos mecanismos patológicos da doença ^[31,33]. A DA é marcada pela formação e acúmulo de placas beta-amilóides no cérebro, que geram neuroinflamação,

estresse oxidativo e morte neuronal, levando à perda da cognição e memória. Os withanolides têm mostrado capacidade de afetar a produção e agregação dos peptídeos beta-amiloides^[33,34].

Estudos pré-clínicos indicam que esses compostos podem diminuir a atividade da enzima beta-secretase, responsável pela formação dos peptídeos beta-amiloides, resultando em uma redução significativa das placas beta-amiloides no cérebro, além de melhorar a memória e cognição do animal^[42].

Além de inibir a formação das placas beta-amiloides, a Ashwagandha parece estimular a degradação das placas previamente formadas. A administração de extrato de *Withania* iniciou o processo de autofagia em modelo murino da DA. Esse processo pode fazer com que as células cerebrais eliminem proteínas tóxicas (beta-amiloides)^[37]. *Withania somnifera* também pode oferecer proteção às células nervosas contra os efeitos tóxicos das placas de beta-amiloides. Seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, como modulação positiva de genes anti-inflamatórios e auxílio para amenizar o dano celular causado pelo estresse oxidativo e pela inflamação crônica^[41].

Foi destacado o potencial da *Withania* no apoio à integridade do sistema nervoso central (SNC) e na promoção da plasticidade neuronal, o que é crucial para a aprendizagem e a memória.

Além disso, foi visto que a *Withania somnifera* tem um papel de modular positivamente a expressão do receptor de lipoproteína de baixa densidade relacionado ao fígado (LRP), entende-se que as placas beta-amiloides entram no SNC através de um receptor para produtos finais da glicação (RAGE) e que sai ativamente por um receptor de lipoproteínas de baixa densidade. Sugerindo assim que a LRP desempenha um papel na remoção de beta-amiloide do cérebro, em um ensaio clínico em modelos animais, foi visto que com o extrato de *Withania*, em 7 dias foi observado um aumento de LRP no plasma e uma redução significativa de placas no cérebro e após 14-30 dias a depuração cerebral é acentuada. Proporcionando assim um mecanismo adicional pelo qual a espécie vegetal poderia ajudar a reduzir a presença de beta-amiloide no cérebro e, potencialmente, reverter a patologia associada à DA^[43,44].

5. CONCLUSÃO

A partir da análise de dados encontrados é possível observar que os resultados dos estudos pré-clínicos são promissores para uma futura abordagem terapêutica para o tratamento da DA, oferecendo potencial de modular múltiplos mecanismos patológicos associados à doença. No entanto, é importante notar que mais pesquisas são necessárias para validar o uso da *Withania somnifera* dentro dessa abordagem terapêutica. Estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para determinar a eficácia, segurança, dose ideal e duração do tratamento com o extrato em pacientes com DA, bem como a investigação dos potenciais efeitos colaterais e interações medicamentosas, traduzindo assim os achados pré-clínicos em resultados tangíveis para a doença.

6. REFERÊNCIAS

1. Agnello L, Ciaccio M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Oct 25;23(21):12854.
2. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 2018 May 29;141(7):1917–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022632/>
3. ABRAZ. 1º BIG DATA ABRAZ – ABRAZ [Internet]. *Abraz.org.br*. 2024. Available from: <https://abraz.org.br/1o-big-data-abraz/>
4. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2005;32(3):137–48. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300006
5. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2017 Apr 19;57(4):1041–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791143/>
6. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2021 Oct 31];75(5):677–85. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/75/5/677>
7. Thangwaritorn S, Lee C, Metchikoff E, Razdan V, Ghafary S, Rivera D, et al. A Review of Recent Advances in the Management of Alzheimer's Disease. *Cureus* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Jun 5];16(4):e58416. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/38756263>
8. Ribeiro LHL. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019 May;24(5):1733–42.
9. Jaqueline Oliveira Farias, Fadrea Perez Lima, Da S, Igor Evangelista Ribeiro, Larissa Gouveia Santos, Robertha I, et al. A utilização de plantas medicinais no tratamento da doença de alzheimer. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022 Nov 30;5(6):23470–84.
10. Halim MA, Rosli IM, Jaafar SSM, Ooi HM, Leong PW, Shamsuddin S, et al. *Withania somnifera* showed neuroprotective effect and increase longevity in *Drosophila* Alzheimer's

- disease model [Internet]. BioRxiv - Preprint server for biology . 2020. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.063107v1>
- 11.Piovesan EC, Freitas BZ de , Lemanski FCB, Penno JVE, Bigolin PHG, Hammacher GK, et al. Redirecting [Internet]. Google.com. 2024 [cited 2024 Sep 5]. Available from: https://www.google.com/url?q=https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220107432.pdf&sa=D&source=docs&ust=1725575257024736&usg=AOvVaw0hmav2qz9w0V2U5A7_8-eq
- 12.Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 8;25(24):5789. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789>
- 13.Scheltens P. Alzheimer's disease. *The Lancet* [Internet]. 2021 Apr 24;397(10284):1577–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620322054>
- 14.Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2011 Sep 1;1(1):a006189–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234452/>
- 15.Jiao L, Kang H, Geng Y, Liu X, Wang M, Shu K. The role of the nucleus basalis of Meynert in neuromodulation therapy: a systematic review from the perspective of neural network oscillations. *Frontiers in aging neuroscience*. 2024 Apr 8;16.
- 16.Subedi S, Sasidharan S, Nag N, Saudagar P, Tripathi T. Amyloid Cross-Seeding: Mechanism, Implication, and Inhibition. *Molecules* [Internet]. 2022 Mar 8 [cited 2023 Mar 23];27(6):1776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8955620/#:~:text=Cross%2Dseeding%20is%20a%20biological>
- 17.Santos VL dos , Nunes L de M, Bissaco MAS. Vista do Etiologia de Alzheimer: uma revisão integrativa sobre o acúmulo do peptídeo beta-amiloide [Internet]. *Revista.umc.br*. 2024. Available from: <https://revista.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/1926/1355>
- 18.Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, Kanhar S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018 Apr;215:42–73.
- 19.Luo J, Agboola F, Grant E, Morris JC, Masters CL, Albert MS, et al. Accelerated longitudinal changes and ordering of Alzheimer disease biomarkers across the adult lifespan. *Brain* [Internet]. 2022 Aug 4;145(12):4459–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10200301/>
- 20.Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, Howard R, Ju C, Wei L, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Men With Erectile Dysfunction and the Risk of Alzheimer Disease. *Neurology*. 2024 Feb 27;102(4).
- 21.Kolinger GD, David Vázquez García, Antoon, Reesink FE, Jong, Rudi, et al. Amyloid burden quantification depends on PET and MR image processing methodology. *PLoS ONE*. 2021 Mar 5;16(3):e0248122–2.
- 22.Rang, Ritter James M, Rang RJ. *Rang & dale farmacologia* (8). St. Louis: Elsevier Mosby; 2015.
- 23.Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- 24.Adlimoghaddam A, Neuendorff M, Roy B, Albensi BC. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*

- [Internet]. 2018 Jul 29;24(10):876–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489741/>
- 25.Miranda KVL, Uhlmann LAC. Uso de fitoterápicos na atualidade: uma revisão de literatura [Internet]. PubSaúde. 2021. Available from: <https://pubsaude.com.br/revista/uso-de-fitoterapicos-na-atualidade-uma-revisao-de-literatura>
- 26.Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, Kanhar S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer’s disease. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018 Apr;215:42–73.
- 27.Das R, Rauf A, Akhter S, Islam MN, Emran TB, Mitra S, et al. Role of Withaferin A and Its Derivatives in the Management of Alzheimer’s Disease: Recent Trends and Future Perspectives. *Molecules*. 2021 Jun 17;26(12):3696.
- 28.Mandlik (Ingawale) DS, Namdeo AG. Pharmacological evaluation of Ashwagandha highlighting its healthcare claims, safety, and toxicity aspects. *Journal of Dietary Supplements*. 2020 Apr 3;18(2):1–44.
- 29.Alanazi HH, Elfaki E. The immunomodulatory role of withania somnifera (L.) dunal in inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 Feb 22;14.
- 30.Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medicinal Research Reviews*. 2020 Oct 25;41(1):630–703.
- 31.Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K, et al. Ashwagandha (Withania somnifera)—Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 Mar 24;15(4):1057. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10147008/>
- 32.Dutra LL, Borges RJ, Maltarollo VG, Tiago, Bressan GC, Paulo J. *In silico* evaluation of pharmacokinetics properties of withanolides and simulation of their biological activities against Alzheimer’s disease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* [Internet]. 2023 May 11 [cited 2024 Aug 17];42(5):2616–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37166375/>
- 33.Patil S, Maki S, Khedkar SA, Rigby AS, Chan C. Withanolide A and Asiatic Acid Modulate Multiple Targets Associated with Amyloid- β Precursor Protein Processing and Amyloid- β Protein Clearance. *Journal of Natural Products*. 2010 Jul 23;73(7):1196–202.
- 34.Grover A, Ashutosh Shandilya, Agrawal V, Bisaria VS, Sundar D. Computational Evidence to Inhibition of Human Acetyl Cholinesterase by Withanolide A for Alzheimer Treatment. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2012 Feb 1;29(4):651–62.
- 35.Xia Y, Yan M, Wang P, Hamada K, Yan N, Hao H, et al. Withaferin A in the Treatment of Liver 5Diseases: Progress and Pharmacokinetic Insights. *Drug Metabolism and Disposition*. 2021 Dec 13;50(5):685–93.
- 36.Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer’s disease therapy. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2014 Mar;13(3):319–29. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422\(13\)70276-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422(13)70276-X.pdf)
- 37.Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer’s disease therapy. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Mar 22];13(3):319–29. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422\(13\)70276-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422(13)70276-X.pdf)
- 38.Saleem S, Muhammad G, Hussain MA, Altaf M, Bukhari SNA. Withania somnifera L.: Insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future

prospective. Iranian Journal of Basic Medical Sciences [Internet]. 2020 Dec 1;23(12):1501–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811807/>

39.Rajasekar S, Elango R. Estimation of alkaloid content of Ashwagandha (*Withania somnifera*) with HPLC methods [Internet]. Journal of Experimental Sciences. 2016 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://updatepublishing.com/journal/index.php/jes/article/view/1837>

40.Zhang R, Zeng M, Zhang X, Yang Z, Nannan Lv, Wang L, et al. Therapeutic Candidates for Alzheimer’s Disease: Saponins. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Jun 22;24(13):10505–5.

41.Prado BG, Nicoletti AL, Faria C da S. Avaliação Qualitativa das Preparações de Cardápio em uma Unidade de Alimentação e Nutrição de Cuiabá- MT. Journal of Health Sciences [Internet]. 2013;15(3). Available from: <https://journalhealthscience.pgsskroton.com.br/article/view/681>

42.Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A. British Journal of Pharmacology. 2005 Apr;144(7):961–71.

43.Sehgal N, Gupta A, Valli RK, Joshi SD, Mills JT, Hamel E, et al. *Withania somnifera* reverses Alzheimer’s disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Jan 30;109(9):3510–5.

44.Jayaprakasam B, Padmanabhan K, Nair MG. Withanamides in *Withania somnifera* fruit protect PC-12 cells from beta-amyloid responsible for Alzheimer’s disease. Phytotherapy research: PTR [Internet]. 2010 Jun 1;24(6):859–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957250/>