

**BENEFÍCIOS DE COMPOSTOS BIOATIVOS SOBRE VIAS DE SINALIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**BENEFITS OF BIOACTIVE COMPOUNDS ON ALZHEIMER'S DISEASE SIGNALING PATHWAYS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**BENEFICIOS DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN INTEGRADORA**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n10-295>

**Data de submissão:** 30/09/2025

**Data de publicação:** 30/10/2025

**Fernanda Eliza Toscani Burigo**

Doutoranda em Biotecnologia Industrial

Instituição: Universidade Positivo (UP)

E-mail: fer\_toscani@yahoo.com.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-3917-0176>

**Márcia Regina Pincerati**

Doutorado em Genética

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

E-mail: marcia.pincerati@up.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2074-3755>

**RESUMO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença multifatorial, envolvendo inúmeras vias de sinalização molecular. É caracterizada pelo acúmulo do peptídeo A $\beta$  e de emaranhados neurofibrilares, além da neuroinflamação e disfunções metabólicas, o que leva à neurodegeneração, com extensa perda neuronal. Embora seja uma doença de grande prevalência, há poucos medicamentos aprovados para seu tratamento, que só atuam amenizando os sintomas. Vários compostos bioativos possuem atuação em diferentes vias metabólicas e moleculares, regulando importantes processos envolvidos na doença. O objetivo do presente estudo é relacionar o benefício do uso de compostos bioativos com eventos moleculares específicos associados à DA, fornecendo subsídios para a compreensão da atuação destes como medidas terapêuticas realmente eficientes. Foi realizada uma revisão integrativa, com consulta nas principais bases eletrônicas, evidenciando-se alguns compostos com atuação em diversas vias de sinalização moleculares, princípios com grandes propriedades neuroprotetoras. Curcumina, cafeína e huperzina A participamativamente das vias da neuroinflamação, modulando a via NLRP3/ NF-Kb e a liberação de citocinas. As saponinas atuam minimizando a formação dos oligômeros A $\beta$  e impedindo a hiperfosforilação de tau, enquanto a queracetina possui grande potencial antioxidante, o que também é evidenciado na utilização de curcumina. Apesar de fortes evidências *in vitro* e *in vivo*, há muitos desafios a serem superados para o desenvolvimento de formulações com estes compostos, tais como biodisponibilidade, toxicidade e dosagem, sugerindo-se a necessidade de maiores ensaios clínicos direcionais e estudos prospectivos que investiguem a potencial eficácia terapêutica dos compostos bioativos, tanto de forma isolada quanto em combinação com medicamentos anti-DA.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Compostos Bioativos. Vias Moleculares. Medidas Terapêuticas.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial disease involving numerous molecular signaling pathways. It is characterized by the accumulation of A $\beta$  peptide and neurofibrillary tangles, as well as neuroinflammation and metabolic dysfunction, leading to neurodegeneration with extensive neuronal loss. Although it is a highly prevalent disease, few approved medications have been approved for its treatment, which only act to alleviate symptoms. Several bioactive compounds act on different metabolic and molecular pathways, regulating important processes involved in the disease. The objective of this study is to relate the benefits of using bioactive compounds to specific molecular events associated with AD, providing insights into their role as truly effective therapeutic measures. An integrative review was conducted, consulting major electronic databases, highlighting some compounds that act on various molecular signaling pathways, principles with significant neuroprotective properties. Curcumin, caffeine, and huperzine A actively participate in neuroinflammation pathways, modulating the NLRP3/NF-Kb pathway and cytokine release. Saponins act by minimizing the formation of A $\beta$  oligomers and preventing tau hyperphosphorylation, while quercetin has significant antioxidant potential, which is also demonstrated by curcumin. Despite strong *in vitro* and *in vivo* evidence, many challenges remain in developing formulations with these compounds, such as bioavailability, toxicity, and dosing. This suggests the need for larger targeted clinical trials and prospective studies to investigate the potential therapeutic efficacy of these bioactive compounds, both alone and in combination with anti-AD medications.

**Keywords:** Alzheimer's Disease. Bioactive Compounds. Molecular Pathways. Therapeutic Measures.

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad multifactorial que involucra numerosas vías de señalización molecular. Se caracteriza por la acumulación de péptido A $\beta$  y ovillos neurofibrilares, así como por neuroinflamación y disfunción metabólica, lo que conduce a neurodegeneración con extensa pérdida neuronal. Si bien es de alta prevalencia, se han aprobado pocos medicamentos para su tratamiento, que solo actúan para aliviar los síntomas. Diversos compuestos bioactivos actúan sobre diferentes vías metabólicas y moleculares, regulando procesos importantes involucrados en la enfermedad. El objetivo de este estudio es relacionar los beneficios del uso de compuestos bioactivos con eventos moleculares específicos asociados con la EA, proporcionando información sobre su papel como medidas terapéuticas verdaderamente efectivas. Se realizó una revisión integrativa, consultando las principales bases de datos electrónicas, destacando algunos compuestos que actúan sobre diversas vías de señalización molecular, principios con importantes propiedades neuroprotectoras. La curcumina, la cafeína y la huperzina A participan activamente en las vías de neuroinflamación, modulando la vía NLRP3/NF-Kb y la liberación de citocinas. Las saponinas actúan minimizando la formación de oligómeros A $\beta$  y previniendo la hiperfosforilación de tau, mientras que la quercetina posee un importante potencial antioxidante, como también demuestra la curcumina. A pesar de la sólida evidencia *in vitro* e *in vivo*, aún persisten numerosos desafíos en el desarrollo de formulaciones con estos compuestos, como la biodisponibilidad, la toxicidad y la dosificación. Esto sugiere la necesidad de realizar ensayos clínicos más amplios y específicos, así como estudios prospectivos, para investigar la posible eficacia terapéutica de estos compuestos bioactivos, tanto solos como en combinación con medicamentos contra la EA.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer. Compuestos Bioactivos. Vías Moleculares. Medidas Terapéuticas.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo multifatorial, que envolve inúmeras vias de sinalização celular e molecular e relaciona-se diretamente a fatores ambientais e genéticos. É caracterizada por acúmulo da proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ) – um peptídeo neurotóxico, emaranhados de proteína tau hiperfosforilada (promovendo a neurodegeneração), déficit sináptico/colinérgico, neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações metabólicas, lesões neuropatológicas que levam a uma extensa perda neuronal, cuja evolução caracteriza-se por alterações na memória e cognição, incluindo deficiências na linguagem, distúrbios comportamentais (como agressividade, depressão, hiperatividade e alucinações, contraturas musculares) e a síndrome demencial (Huang *et al.*, 2023; Alzheimer's Dement., 2023; Cheng *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2017; Serenik, 2008; Akram, Nawaz, 2017).

Vários estudos têm sido desenvolvidos para encontrar abordagens terapêuticas para o tratamento desta doença, incluindo o uso de estatinas, anti-inflamatórios não esteroidais, como a indometacina, além de drogas inibidoras da acetilcolinesterase (Serenik, 2008). Embora seja uma doença de grande prevalência, há poucos medicamentos aprovados para seu tratamento, os quais atuam, principalmente, na hipótese colinérgica, inibindo a enzima acetilcolinesterase (e, assim, aumentam a quantidade de acetilcolina disponível), mas que só atuam amenizando os sintomas, sendo incapazes de reverter ou retardar os danos neuronais que provocam a sintomatologia característica da DA (Cheng *et al.*, 2021, Petronilho, 2011). No entanto, uma opção mais adequada e efetiva de tratamento ainda não está disponível.

Atualmente, a estratégia mais estudada no tratamento da DA envolve o bloqueio da maquinaria proteolítica que produz  $A\beta$  (Serenik, 2008). A hipótese da hiperfosforilação de tau e do acúmulo de  $\beta$ -amiloide levou a focar nos referidos processos como alvos de tratamento. Os objetivos terapêuticos atuais são diminuir os níveis de  $\beta$ -amiloide, prevenindo a toxicidade gerada pela mesma, e a agregação/fosforilação da proteína tau (Akram, Nawaz, 2017).

Nesse sentido, a terapia natural, que emprega o uso de plantas medicinais e compostos bioativos, vem sendo utilizada há tempos para minimizar sintomas da DA, exibindo resultados positivos, demonstrados, inclusive em ensaios clínicos, uma vez que inúmeros extratos de plantas medicinais têm apresentado ação neuroprotetora (Huang *et al.*, 2023, Akram, Nawaz, 2017, Viero, Dombrowski, 2022).

O uso de medicamentos alternativos para tratamento de doenças do sistema nervoso central, compostos por extratos de plantas, varia de acordo com as diferenças culturais. Na última década, houve um grande aumento na aceitação e no interesse público pela terapia natural, tanto nos países em

desenvolvimento quanto nos desenvolvidos (Viero, Dombrowski, 2022; Batiha, 2020). Em relação à DA, várias plantas e seus princípios ativos, incluindo plantas do nosso cotidiano, possuem atuação em diferentes vias metabólicas, regulando importantes processos envolvidos na doença, como a neuroinflamação, a redução do estresse oxidativo, a fosforilação da proteína tau, além de estimularem a neurogênese. (Coutinho, Muzitano, Costa, 2009; Santana, Dourado, Bieski, 2018).

Compostos bioativos disponíveis em alimentos comuns de nossa dieta, com destaque para polifenóis (como as catequinas, resveratrol e curcumina) e alcaloides (berberina e cafeína), modulam múltiplos vias de sinalização, tais como agregação de A $\beta$  e hiperfosforilação de tau, vias de inflamação (NF- $\kappa$ B/NLRP3), estresse oxidativo (Nrf2), metabolismo energético (SIRT1/AMPK), autofagia e sinaptogênese (Huang *et al.*, 2023; Li, Gong, 2025).

Alguns polifenóis atuam como moduladores de A $\beta$ /tau, da inflamação e do estresse oxidativo. As catequinas (CAT), importantes compostos presentes no chá-verde, exibem notável atividade anti-amiloide, remodelando os oligômeros tóxicos de A $\beta$  em espécies menos nocivas, inibindo a formação e estabilizando a desagregação de fibrilas (inclusive de tau) e modulando respostas inflamatórias das células da Glia (Gonçalves, Cordeiro, Rennó Sodero, 2024; Seidler *et al.*, 2022). Já o resveratrol (RES) ativa a via SIRT1/AMPK, promovendo biogênese mitocondrial, autofagia e efeitos antioxidantes/anti-inflamatórios, atenuando a neuroinflamação e estimulando a autofagia em modelos de DA (Puranik *et al.*, 2025; Tao *et al.*, 2024). A curcumina (CUR) modula múltiplas vias, como interação com A $\beta$ /tau, inibição de NF- $\kappa$ B, redução de citocinas, e ativação indireta de Nrf2/antioxidante, enquanto a fisetina – FIS – (flavonoide encontrado em frutas, especialmente no morango), reduz neuroinflamação, protege as células contra danos causados por radicais livres e inibe a agregação de tau, promovendo sua desagregação *in vitro* e *in vivo* (Genchi *et al.*, 2024; Morasso *et al.*, 2024; Xiao *et al.*, 2021). A queracetina (QUE), importante flavonoide, apresenta propriedades antioxidante, anti-inflamatória, anti-amloidogênico e pró-autofagia, atuando em importantes vias da neuroinflamação (NLRP3/NF- $\kappa$ B) e do estresse oxidativo (Nrf2) (Kaur, Kulkarni, Waikar, 2021; Vishwas, 2023).

Os alcaloides também apresentam importantes propriedades farmacológicas; a berberina (BER) possui múltiplas ações neuroprotetoras: reduz hiperfosforilação de tau, estimula autofagia (via AMPK/ULK1; inibição de JNK-p38), diminui a formação das placas senis e modula a ferroptose (tipo de morte celular dependente de ferro); ainda inibe ativação glial e de citocinas. Estudos recentes em modelos de DA e envelhecimento cognitivo reforçam esse perfil, embora ensaios clínicos em DA sejam escassos (Cheng *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024). A cafeína (CAF), alcaloide amplamente consumido, atua modulando a neurotransmissão, a neuroinflamação e a plasticidade sináptica; possui possível impacto indireto sobre a agregação A $\beta$ /tau, através da diminuição de citocinas/ROS (Schreiner, Popescu, 2022;

Gill *et al.*, 2024). A huperzina A (HUP), por sua vez, age como inibidor colinesterásico natural (inibidor de acetilcolinesterase, com penetração no SNC), com benefícios sintomáticos modestos em DA leve-moderada (Xing *et al.*, 2025).

Por fim, outros compostos, como glicosídeos (saponinas – SAP) e glicosinolatos (sulforafano – SUL), também são referenciados devido à sua ação neuroprotetora; os primeiros possuem vários efeitos moleculares, tais como redução de deposição de A $\beta$ , inibição de hiperfosforilação de tau e melhoria de depuração proteica, além de afinidade por GSK-3 $\beta$  e proteínas sinápticas, racionalizando efeitos anti-tau/sinápticos, atenuação de ROS e proteção mitocondrial e modulação de vias da neuroinflamação, com redução de citocinas pró-inflamatórias em modelos animais e celulares (Gonçalves, Cordeiro, Rennó Sodero, 2024, Zhang *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2024); já o sulforafano ativa a via Nrf2, apresentando efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e de manutenção da barreira hematoencefálica; revisões recentes indicam potencial em DA e condições neuroinflamatórias, embora ainda com lacunas clínicas (Gonçalves, Cordeiro, Rennó Sodero, 2024; De Plano *et al.*, 2023).

Inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* têm sido desenvolvidos e as evidências são robustas e promissoras; ensaios clínicos permanecem heterogêneos, com maior sinal em prevenção do que em DA estabelecida. No entanto, questões de farmacocinética e bioacessibilidade (como a baixa biodisponibilidade e penetração no SNC) são pontos a serem superados e melhor avaliados e motivam o desenvolvimento de formulações mais avançadas (Huang *et al.*, 2023; Cheng *et al.*, 2021).

Sendo assim, o objetivo deste artigo é relacionar o benefício do uso de compostos bioativos com eventos moleculares específicos envolvidos na DA, fornecendo subsídios para a compreensão da atuação destes como medidas terapêuticas realmente eficientes.

## 2 MÉTODO

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa, para a qual realizou-se uma pesquisa abrangente sobre a ação neuroprotetora de princípios ativos presentes em diversas plantas nas vias moleculares relacionadas à Doença de Alzheimer, consultando as bases eletrônicas Scielo, PubMed, Google Acadêmico e Science Direct, considerando-se as publicações de 2002 a 2025.

Em um primeiro momento, pesquisou-se pela combinação das seguintes palavras-chave: princípios ativos e compostos bioativos, Doença de Alzheimer e efeito neuroprotetor. Em seguida, adicionou-se às palavras-chave anteriores o termo ‘vias moleculares’, com o intuito de relacionar a atuação de compostos bioativos sobre genes específicos. Como alguns genes foram referenciados mais de uma vez, também se buscou pelo nome do gene e Doença de Alzheimer, selecionando-se 14 artigos com abordagem exclusivamente molecular e 3 estudos com abordagem genética geral.

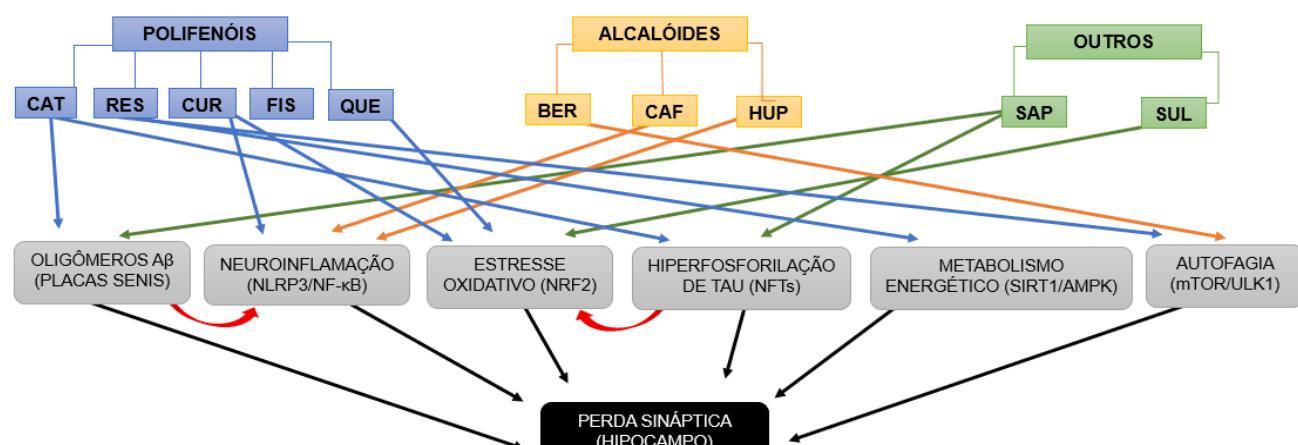
Foi observado a contínua menção aos princípios ativos encontrados nas plantas medicinais e seu potencial neuroprotetor, com destaque para as saponinas, cafeína, huperzina A, curcumina e queracetina, para os quais se pesquisou o nome do princípio e Doença de Alzheimer.

Como critério de inclusão, foi feito um filtro inicial a partir das informações contidas nos resumos, buscando se estes apresentavam elementos pertinentes ao tema da presente revisão. Ainda, foram incluídos os estudos disponibilizados em inglês e português. Foram excluídos os estudos do tipo dissertação, tese, livro e/ou capítulo de livro, editorial, matéria de jornal, carta ao editor, estudo reflexivo, relato de experiência e resumo de congresso.

### 3 RESULTADOS

Através da presente revisão, é possível perceber a intrínseca relação entre os compostos bioativos e as vias de sinalização molecular da Doença de Alzheimer. Assim, o fluxograma a seguir (Figura 1) resume a interação entre diversos compostos ativos e as diferentes vias moleculares envolvidas na DA.

Figura 1- Atuação de diferentes compostos bioativos nas principais vias moleculares da Doença de Alzheimer.



Fonte: As autoras.

O quadro 1 resume os dados mais pertinentes a esse estudo, extraídos dos principais artigos analisados, compilando a interpretação dos principais resultados, a apresentação do artigo e a síntese do conhecimento. Foram selecionados 3 artigos de maior relevância por princípio ativo.

No quadro, a síntese englobou a ação neuroprotetora de cada princípio ativo; para os principais estudos analisados, considerou-se o autor, local e ano da publicação, as características do artigo (experimental ou revisão de literatura) e o tipo e características do modelo, quando artigo experimental, e os resultados mais expressivos para o presente estudo. Importante destacar que os artigos

relacionados a genes e vias moleculares peculiares à Doença de Alzheimer não foram aqui priorizados, devido a alta especificidade, recebendo o devido enfoque e análise nas sessões subsequentes.

Quadro 1 – Descrição compilada dos principais estudos incluídos na Revisão Integrativa

PRINCÍPIO ATIVO	AUTOR, ANO E LOCAL	CARACTERÍSTICAS DO ARTIGO E MODELO EXPERIMENTAL	PRINCIPAIS RESULTADOS
CAFEÍNA	Arendash <i>et al.</i> , 2006 – Estados Unidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seleção de 14 camundongos (transgênicos - Tg);</li> <li>Tratamento com cafeína em água potável, a partir dos 4 meses de idade;</li> <li>27 Tg + 16 NT (não-transgênicos) receberam água normal de torneira – controle;</li> <li>Testes comportamentais – 8 meses até 9 meses e meio – morte dos camundongos</li> <li>Processamento do cérebro e quantificação dos níveis de A<math>\beta</math> solúveis e insolúveis no hipocampo;</li> <li>Determinação dos níveis das proteínas PS1 e BACE no hipocampo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cafeína forneceu proteção cognitiva completa nas 4 tarefas nas quais foram submetidos.</li> <li>Tratamento com cafeína protegeu os ratos Tg em vários domínios cognitivos – espaço, aprendizagem, memória e reconhecimento.</li> <li>Redução significativa nos níveis de A<math>\beta</math> solúveis e insolúveis.</li> <li>Análise por Western Blot da expressão das proteínas PS1 e BACE – níveis dessas proteínas substancialmente mais baixos.</li> <li>A expressão de PS1 foi reduzida para o nível dos ratos controle NT. A longo prazo a expressão desta proteína foi normalizada.</li> <li>Induziu uma redução de 50% nos níveis de BACE.</li> </ul>
CAFEÍNA	Arendash <i>et al.</i> , 2009 – Estados Unidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análise da ação da cafeína na reversão do comprometimento cognitivo em modelos animais com DA.</li> <li>Nível moderado de ingestão de cafeína – equivalente ao consumo humano de 5 xícaras por dia.</li> <li>Foi administrado cafeína na água potável de camundongos transgênicos de 18 a 19 meses de idade que estavam com memória de trabalho prejudicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Camundongos que receberam cafeína - redução relevante da deposição de A<math>\beta</math> no hipocampo (diminuição de 40%) e no córtex entorrial (diminuição de 46%), bem como reduções correlacionadas nos níveis de A<math>\beta</math> solúvel no cérebro.</li> <li>Supressão da proteína BACE1 pela cafeína envolve a via cRaf-1/NFkappaB.</li> <li>Concentrações de cafeína dentro da faixa fisiológica humana reduzem efetivamente os níveis de GSK-3 ativo e total nas células SweAPP N2a.</li> <li>Mesmo com carga pré-existente e substancial de A<math>\beta</math> - restauração da memória e reversão da patologia da DA – potencial de tratamento da cafeína em casos de DA estabelecida.</li> </ul>
CAFEÍNA	Blum <i>et.al.</i> , 2024 – França.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo da relação entre a ingestão de cafeína com problemas de memória e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL – N = 147) e doença de Alzheimer (DA – N = 116), em um acompanhamento por 3 anos.</li> <li>Todos os pacientes foram submetidos a exames clínicos,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No início: sem diferença estatística na ingestão de cafeína entre pacientes CCL (amnésico e não-amnésico) e DA – sugerindo que o desenvolvimento da DA não está associado a uma mudança no consumo de cafeína.</li> <li>Após ajuste no APOE4, idade, sexo, nível de educação e consumo de tabaco, e usando o grupo naCCL</li> </ul>

		<p>laboratoriais, comportamentais e cognitivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os participantes foram separados de acordo com seu consumo mediano de cafeína (216 mg/dia), definindo os grupos de “baixo consumo de cafeína” (<math>\leq 216</math> mg/dia) e “alto consumo de cafeína” (<math>&gt; 216</math> mg/dia).</li> <li>• Coletas de amostras de sangue e LCR.</li> <li>• Medição, em duplicata, dos níveis de tau, p-tau181, A<math>\beta</math>40 e A<math>\beta</math>42 no LCR (ELISA).</li> <li>• Ensaio de peptídeos A<math>\beta</math>40 e A<math>\beta</math>42 no plasma, além da determinação plasmática de p-tau181 e neurofilamentos.</li> </ul>	<p>como referência: uma associação significativa de um menor consumo de cafeína com um maior risco de ser aCCL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando os grupos aCCL e DA foram combinados, a associação de um menor consumo de cafeína com maior risco de ser amnésico foi significativa.</li> <li>• Em relação aos biomarcadores – no LCR, o menor consumo de cafeína foi associado a menores níveis de A<math>\beta</math>42 e nenhuma diferença significativa foi observada em relação aos níveis totais de tau e p-tau181 no LCR; no plasma, também não houve diferença relevante.</li> <li>• Os dados do LCR apontam para um impacto particular da cafeína na carga amiloide.</li> <li>• Os autores apontam limitações do estudo – necessidade de um ensaio intervencionista duplo-cego randomizado. Foi desenvolvido pelos autores o ensaio clínico intervencionista de fase 3 "Efeito da Cafeína na Cognição na Doença de Alzheimer" ( <a href="#">NCT04570085</a> )</li> </ul>
CURCUMINA	Morasso <i>et.al.</i> , 2024 – Itália.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de nanogaiolas de ferritina H- (HFn) como veículo de nanoformulação para Curcumina (Cur).</li> <li>• Avaliação: segurança, estabilidade e seu transporte através da barreira hematoencefálica (BHE) <i>in vitro</i>.</li> <li>• Avaliação da eficácia do HFn-CUR por análise transcriptômica de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de pacientes com DA e controles saudáveis (HC) e usando um modelo de camundongo bem estabelecido de DA.</li> <li>• Camundongos: tratados 2 vezes por semana por 2 meses com 1 mg/kg de HFn-CUR por meio de injeções intraperitoneais e submetidos ao teste do labirinto aquático de Morris.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os dados demonstraram que o HFn-CUR exibe melhor dispersibilidade na água, não é tóxico e pode atravessar a BHE.</li> <li>• Em relação à sua atividade em PBMCs de pacientes com DA: HFn-CUR aumenta as respostas celulares à inflamação.</li> <li>• Em modelo animal com DA: HFn-CUR exibe efeitos benéficos leves no desempenho cognitivo, reduz efetivamente a microgliose e a astrogliose, sugerindo potenciais benefícios neuroprotetores.</li> <li>• HFn-CUR é seguro e eficaz na redução da inflamação em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de DA</li> </ul>
CURCUMINA	Lin <i>et al.</i> , 2019 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso do modelo celular RAW264.7.</li> <li>• Indução dos danos oxidativos através de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.</li> <li>• Viabilidade celular mensurada pelo ensaio MTT.</li> <li>• Utilização da citometria de fluxo para mensurar os níveis de ROS celular e apoptose.</li> <li>• Efeito da curcumina sobre os genes da via NRF2-KEAP1 foi analisado por qRT-PCR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os grupos tratados com curcumina apresentaram aumento na atividade da catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutationa peroxidase (GSH-PX).</li> <li>• Concentrações baixas e médias de curcumina reduziram os níveis de ROS; altas concentrações os elevaram.</li> <li>• Baixa dose de curcumina protegeu as células da apoptose.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento das células com diferentes concentrações de curcumina (baixa, média e alta).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose média de curcumina regulou positivamente a expressão do gene <i>NRF2</i> após o tratamento com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 4 horas.</li> <li>Baixa dosagem e média ativaram a proteína <i>NRF2</i> e promovem sua migração para o núcleo.</li> </ul>
CURCUMINA	Ahmed Gilani, 2008 – Paquistão.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilização de modelos animais – camundongos.</li> <li>Avaliação <i>in vitro</i> da atividade da acetilcolinesterase (AChE). <ul style="list-style-type: none"> <li>Injeção intraperitoneal de escopolamina (2mg/kg) – prejuízo na memória.</li> </ul> </li> <li>Realização do teste do labirinto aquático de Morris e do teste de treinamento.</li> <li>Avaliação dos tempos gastos até chegar a plataforma antes e após administração de drogas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inibição da AChE se demonstrou dose-dependente.</li> <li>Curcumina teve menor atividade do que os outros curcuminoïdes.</li> <li>Curcuminoïdes em doses de 3 e 10mg/kg causaram inibição da atividade da AChE no córtex frontal, bem como no hipocampo.</li> <li>Reversão no comprometimento da memória: todos os compostos de curcuminoïdes demonstraram o mesmo envolvimento.</li> </ul>
HUPERZINA A	Xing <i>et.al.</i> , 2025 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisão sistemática sobre a patogênese da DA e os avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos visando diferentes vias, desafios atuais e direções futuras</li> <li>Oferecer informações valiosas para tratamento clínico e pesquisa.</li> <li>Destaca inúmeros compostos bioativos, como a huperzina A e medicamentos já disponíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Destaca os mecanismos patológicos da DA, abordando os principais medicamentos desenvolvidos e suas diferentes vias de atuação.</li> <li>Em relação à Huperzina A, enfatiza seu efeito inibitório da acetilcolinesterase, com consequente aumento da memória, aprendizagem e funções cognitivas.</li> <li>Aborda um estudo realizado em 2002, no qual verificou-se a eficácia clínica e a segurança da Huperzina A em pacientes com DA leve a moderada – os autores observaram melhora significativa da função cognitiva, transtornos comportamentais e de humor, atividades da vida diária e função geral.</li> </ul>
HUPERZINA A	Maa <i>et al.</i> , 2013 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promoção da proliferação de células tronco neuronais no hipocampo embrionário de ratos em cultura.</li> <li>Avaliação da ação da Huperzina A (Hup A) em linhagem celular SH-SY5Y. <ul style="list-style-type: none"> <li>Em células tronco neuronais cultivadas em meio contendo Hup A: promoção da proliferação em baixas concentrações – maior em 1µM; em altas concentrações (100µM) houve drástica redução na proliferação celular.</li> <li>Utilização do marcador BrdU (incorporado na proliferação celular): aumento significativo das células com BrdU a partir do tratamento com 1µM.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hup A: Potente inibidor da AChE, dentre outras atividades farmacológicas: anti-inflamatório, antioxidante, proteção de organelas celulares contra algumas substâncias neurotóxicas, regulação de NGF e seus receptores e interfere no metabolismo da proteína APP.</li> <li>Efeito contra a hipóxia isquêmica.</li> <li>Exerce efeito neurotrópico contra o stress oxidativo através da estimulação da síntese de NGF em células SH-SY5Y.</li> <li>Envolvimento na ativação da via MAPK/ERK – regula a atividade de vários fatores de transcrição, modulando a resposta celular, incluindo proliferação e diferenciação.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Envolvimento e promoção da neurogênese.</li> <li>• Não houve mudanças significativas na diferenciação celular nas culturas celulares embrionárias tratadas com Hup A.</li> </ul>
HUPERZINA A	Tao, L. <i>et al.</i> , 2016 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura neuronal primária – a partir de embriões de camundongos.</li> <li>• Substituição da cultura inicial – neurônios foram tratados com diferentes concentrações de FAC (<i>ferric ammonium citrate</i>), com e sem Hup A.</li> <li>• Teste de viabilidade celular por MTT.</li> <li>• Mensuração de geração de ROS.</li> <li>• Detecção da produção de ATP.</li> <li>• Mensuração do nível de ferro lábil (LIP - agente antioxidante).</li> <li>• Realizada a extração de proteínas e análise por Western Blot.</li> <li>• Ensaio da atividade das enzimas c-aconitase (participa do Ciclo de Krebs) e acetilcolinesterase.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suprime significativamente a superprodução de ROS e a peroxidação lipídica em A<math>\beta</math>, peróxido de H e glutamato.</li> <li>• Atenua disfunção mitocondrial. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células exposta ao FAC e tratadas com Hup A a 10 <math>\mu</math>mol/L exibiram a preservação da morfologia neuronal.</li> </ul> </li> <li>• Em comparação com as células tratadas somente com FAC (níveis de ATP significativamente reduzidos), as células tratadas com Hup A em 2 concentrações (1 e 10 <math>\mu</math>mol/L) aumentaram a produção de ATP.</li> <li>• Redução significativa dos níveis de LIP (<i>labile iron pool</i>) intracelular. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hup A promove a regulação positiva das proteínas TfR1 e DMT1 e regulação negativa da proteína c-aconitase.</li> </ul> </li> <li>• O efeito inibitório de AChE pode não contribuir para a proteção contra os danos neuronais causados por excesso de ferro.</li> </ul>
QUERCETINA	Jimenez-Aliaga <i>et al.</i> , 2011 – Espanha.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilização de linhagem celular SH-SY5Y, transfetada com APP695 (mutante);</li> <li>• Análise de viabilidade celular por MTT; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Experimentos de inibição de agregação e desagregação do peptídeo A<math>\beta</math> – Grau de agregação foi determinado por microscopia eletrônica e fluorescência e a desagregação por fluorescência.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição da formação de fibrilas A<math>\beta</math> e desagregados fibrilares.</li> <li>• Redução quase total de ROS.</li> <li>• Efeito antiamiloidogênico.</li> <li>• Significativa atividade inibitória de BACE (enzima <math>\beta</math>-secretase). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento dos antioxidantes celulares endógenos – proteção contra o stress oxidativo.</li> </ul> </li> </ul>
QUERCETINA	Sabogal-Guáguetá <i>et al.</i> , 2015 – Colômbia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Camundongos homozigotos transgênicos e não transgênicos - receberam injeções intraperitoneais de 25 mg/kg de quercetina a cada 48 horas, por 3 meses consecutivos.</li> <li>• Dose de quercetina e intervalo entre tratamento medicamentoso final e ensaios foram definidos com base em estudos <i>in vivo</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenção da perda neuronal. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteção dos neurônios.</li> </ul> </li> <li>• Significativa redução do depósito de A<math>\beta</math> extracelular.</li> <li>• Significativa redução dos níveis de fragmentos APP C-terminal (<math>\beta</math>).</li> <li>• Redução significativa dos níveis das proteínas PHF-1 e AT-8: redução de tauopatias.</li> <li>• Redução da expressão de GFAP (filamento proteico específico dos astrócitos).</li> <li>• Redução da atividade microglial.</li> <li>• Melhora do aprendizado espacial e o desempenho nas tarefas de memória.</li> <li>• Exerceu um efeito ansiolítico.</li> </ul>

QUERCETINA	Awad <i>et al.</i> , 2025 – Egito.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigação do efeito de um período de 2 semanas de estresse de contenção (RS), bem como potencial protetor da quercetina de maneira dose-dependente.</li> <li>• Utilização de modelos animais: divididos em quatro grupos: controle (Con), indução (Ind) - induzidos por 6 h/dia durante 2 semanas de RS, doses baixas e altas de quercetina (Q1+Ind e Q2+Ind, respectivamente), que foram administradas antes da indução de RS pelo mesmo período.</li> <li>• Testes comportamentais foram realizados para avaliar as funções cognitivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A dose mais alta de quercetina demonstrou inibição da via do inflamassoma NLRP3 e do estresse oxidativo.</li> <li>• Houve significativa ativação da fosforilação de tau e da produção de A<math>\beta</math> nas 2 semanas de RS, impactos minimizados pela aplicação da maior dosagem de quercetina.</li> <li>• Observou-se melhora da estrutura celular no exame histopatológico e funções cognitivas aprimoradas, sendo que ambas as doses de quercetina mostraram seu efeito protetor.</li> </ul>
SAPONINAS	Sy <i>et al.</i> , 2016 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação de timosaponinas. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</li> <li>• Isolamento e purificação muito difíceis – síntese química estratégia viável.</li> <li>• Diversos análogos de sarsapogeninas (SSG) foram estudados para compreender a relação na redução de A<math>\beta</math>.</li> <li>• Utilização de linhagem celular de neuroblastoma (N2A-APPswe).</li> <li>• Culturas neuronais de ratos.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento com SSG 1: redução modesta na produção de A<math>\beta</math> 42</li> <li>• Tratamento com timosaponinas: redução acentuada na produção de A<math>\beta</math>.</li> <li>• Outros análogos: melhora leve a moderada na redução de A<math>\beta</math> quando comparadas ao SSG1.</li> <li>• Em culturas neuronais de ratos: diminuição moderada dos níveis de A<math>\beta</math> do meio.</li> <li>• Timosaponinas modulam a expressão do gene APP, com supressão da clivagem <math>\beta</math>.</li> <li>• Estímulo do crescimento de neuritos por timosaponinas – propriedade favorável.</li> <li>• O domínio transmembrana de APP - potencial alvo molecular das timosaponinas.</li> <li>• Em cérebros de camundongos: timosaponinas provocaram redução dos níveis de A<math>\beta</math>.</li> </ul>
SAPONINAS	Abduljawad, <i>et al.</i> , 2022 – Arábia Saudita.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisão sistemática sobre as propriedades neurofarmacológicas das saponinas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plantas ricas em saponinas, como o ginseng.</li> <li>• Benefícios antioxidantes, anti-inflamatórios e neurocognitivos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarsapogenina isolada de <i>Asparaguss racemosus</i> inibe colinesterases e BACE 1.</li> </ul> </li> <li>• Inibição da fibrilação A<math>\beta</math> em até 68% na concentração de 40 <math>\mu</math>M.</li> <li>• Efeitos anti-hiperfosforilação e antineuroinflamatórios da saponina isolada do chá verde, além da inibição dos níveis de A<math>\beta</math>, foram estudados usando células SH-SY5Y e HTB2.</li> <li>• Supressão da expressão de <i>GSK3</i>, <i>MAPK</i>, <i>CDK5</i>, <i>APOE4</i>, <i>CAMII</i> e <i>PICALM</i>, enquanto a expressão de <i>PPI</i>, <i>PP2A</i> e <i>TREM2</i> foi aumentada.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ginsenosídios – <b>Composto K:</b> recuperação da atrofia axonal, comprometimento da memória e perda sináptica, além da reconstrução axonal em neurônios corticais cultivados; <b>Rb1</b> e <b>Rg1:</b> aumento da plasticidade neuronal, além de declínio substancial de A<math>\beta</math> observada em cérebros de animais após única dose via oral; <b>Rg3</b> pode causar internalização, ingestão e digestão de A<math>\beta</math>: terapeuticamente útil para a prevenção da DA.</li> </ul>
SAPONINAS	Yang <i>et.al.</i> , 2024 – China.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Camundongos com DA relacionada à idade tratados com saponinas de <i>Panax notoginseng</i> (PNS) por 8 semanas.</li> <li>Divisão em grupos: modelo (água destilada), grupo Huperzina A (0,3 mg/kg), alta dose de PNS (100 mg/kg) e baixa dose (50 mg/kg).</li> <li>Submetidos ao teste do labirinto aquático de Morris.</li> <li>Observação dos efeitos do PNS nas habilidades de aprendizagem e memória, estado de estresse oxidativo cerebral e ultraestrutura do hipocampo de camundongos.</li> <li>Investigação das alterações da PINK1 induzida por PTEN, que regula a mitofagia e o recrutamento de receptores de autofagia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O PNS atenuou a disfunção cognitiva em camundongos no teste do labirinto aquático de Morris.</li> <li>O PNS aumentou as atividades da glutatona peroxidase e da superóxido dismutase e aumentou os níveis de glutatona.</li> <li>Aumento no mRNA da proteína 1 da cadeia leve 3 (LC3) associada aos microtúbulos e aumento da proporção da proteína LC3-II/I nos tecidos cerebrais de camundongos tratados com SNP.</li> <li>O PNS melhorou a via PINK1 / Parkin e facilitou a mitofagia no hipocampo, atuando na prevenção do estresse oxidativo cerebral em camundongos.</li> </ul>

Fonte: Autores.

#### 4 DISCUSSÃO

Muitos dos efeitos neuroprotetores das plantas medicinais associadas à benefícios na DA estão relacionados com princípios ativos específicos presentes nestas plantas. Por exemplo, a quer cetina, o flavonoide mais abundante na dieta humana, uma vez que está presente em inúmeras plantas (95% do total de flavonoides ingeridos), é um princípio com ação relevante na terapia da DA, possuindo importante ação de maneira isolada – como extrato seco, em diferentes concentrações (Khan *et al.*, 2020). A Curcuma longa, embora apresente outros componentes associados, tem nos curcuminoïdes, dentre os quais se destaca a curcumina, seu principal componente (cerca de 95% do extrato seco), sendo a mesma responsável pela ação neuroprotetora (Ministério da Saúde, Anvisa, 2015). Dessa forma, além do estudo das plantas e seus benefícios, a identificação dos princípios ativos e sua ação sobre células e genes no contexto neurodegenerativo também é fundamental para busca de terapias alternativas efetivas.

Dentre os princípios considerados relevantes, pode-se evidenciar: saponinas, cafeína, huperzina A, curcumina e quer cetina, os quais são descritos abaixo. Todos os princípios analisados apresentaram

diversos benefícios na DA, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Cheng *et al.*, 2021; Akram, Nawaz, 2017; Essa *et al.*, 2012).

#### 4.1 SAPONINAS

As saponinas, glicosídeos do metabolismo secundário vegetal, encontram-se presente em plantas como *Allium sativum*, *Curcuma longa*, *Centella asiatica*, *Ilex paraguariensis*, *Zingiber officinale* e *Paullinia cupana*, e possuem efeitos neuroprotetores consideráveis, tais como atenuação de distúrbios do sistema nervoso central, como AVC, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington. Além disso, possuem outras atividades, atuando como antioxidante, modulador de neurotransmissores, anti-apoptose, anti-inflamação, atenuação do influxo de Ca(2+), modulação de fatores neurotróficos, inibição da fosforilação da proteína tau e regeneração de redes neurais (Sun *et al.*, 2014). Zhang *et al.* (2023), também relatam o papel das saponinas no aumento da síntese e liberação de acetilcolina, na inibição da neurodegeneração colinérgica, diminuindo os níveis de norepinefrina e subindo os níveis de 5-hidroxitriptamina no hipocampo, hipotálamo e córtex cerebral. Ainda, destacam o efeito protetor contra danos no DNA em astrócitos e em fibroblastos humanos, devido às suas propriedades antioxidantes, por inibição da atividade da lipoxigenase e eliminação de radicais livres, levando a melhoria significativa no processo de aprendizagem, na consolidação da memória e na velocidade de processamento da informação.

Outro papel importante, é sua capacidade de inibir a liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6 a partir de células da microglia e, bloquear as enzimas associadas a processos inflamatórios no encéfalo, além de inúmeros outros benefícios destes compostos. Li e Gong (2025) apontam um importante papel de compostos naturais, como as saponinas e o sulforafano, em vias da neuroinflamação, dentre as quais se destaca o inflassoma NLRP3, um complexo multiproteico que inclui caspases, ASC (proteína adaptadora) e receptores de reconhecimento de padrões citoplasmáticos, intimamente associado à patogênese da DA. À medida que a doença progride, ocorre ativação crônica do NLRP3, o que gera uma ativação microglial excessiva, diminuindo sua capacidade de eliminar o A $\beta$  e promovendo seu acúmulo. Tais princípios reduzem a liberação de algumas interleucinas e também inibem a superexpressão de proteínas NLRP3, minimizando respostas inflamatórias.

Sy *et al.* (2016) demonstraram, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, o potencial de saponinas e análogos na redução dos níveis de A $\beta$ , o que corrobora os achados de Mari et. al. (2024), que observaram um potencial efeito inibitório das saponinas em relação à amiloidogênese. Ainda, Sy *et al.* (2016) relataram que as timosaponinas também foram capazes de modular a expressão do gene APP,

com supressão da clivagem  $\beta$ , o que pode estar intrinsecamente associada à queda de A $\beta$  do meio e a nível cerebral, além de estimularem o crescimento de neuritos, uma propriedade bastante favorável. Dessa forma, é possível sugerir que o domínio transmembrana de APP é um potencial alvo molecular das timosaponinas.

Abduljawad *et al.* (2022), por sua vez, descreveram o potencial antioxidante, anti-inflamatório e anti-hiperfosforilação das saponinas; relacionaram esse importante princípio à supressão de alguns genes, dentre os quais se destacam o GSK-3 e APOE4. Um grupo especial de saponinas, os ginsenosídeos, foram associados à inúmeros benefícios como plasticidade neuronal, comprometimento da memória e perda sináptica, redução substancial de A $\beta$ , dentre outras.

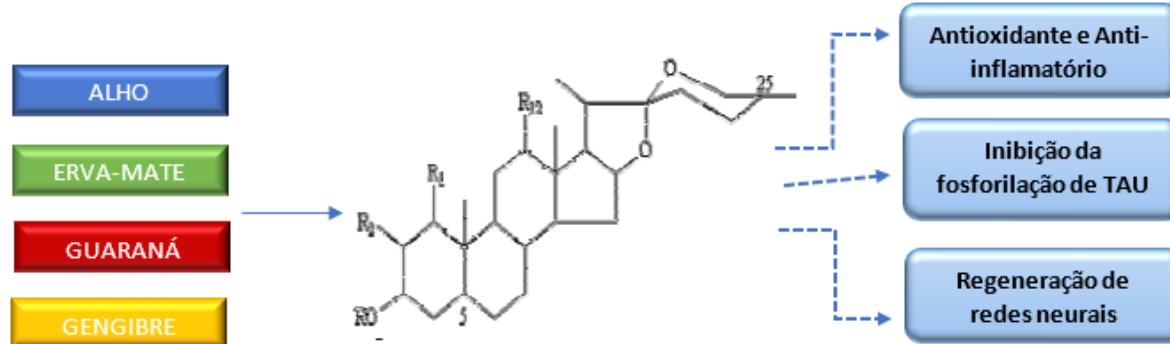
Ainda, também se pode associar o papel relevante das saponinas na prevenção do estresse oxidativo e danos mitocondriais, atenuando a formação de ROS e na proteção mitocondrial; Yang et. al. (2023) demonstraram que as saponinas presentes no Panax notoginseng (PNS) reduzem dano mitocondrial e estresse oxidativo em modelos de camundongos com DA, possivelmente via mitofagia/autofagia, além de melhorarem significativamente a memória de aprendizagem dos animais tratados.

Portanto, de acordo com tais propriedades, sugere-se sua relação às vias moleculares da neuroinflamação, do processamento de APP e da fosforilação da proteína TAU, envolvendo os genes APP, NFE2L2, APOE4 e GSK-3.

Assim, em síntese, as saponinas atuam em A $\beta$ /tau  $\rightarrow$  NLRP3/NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  mitocôndria/autofagia, com melhora cognitiva em modelos animais; no entanto, ainda carecem ensaios clínicos controlados com padronização química/dose.

As propriedades neuroprotetoras das saponinas, bem como possíveis fontes desse composto encontram-se resumidas na figura 2.

Figura 2 - Resumo das principais propriedades neuroprotetoras das saponinas e fontes desse princípio ativo.



#### 4.2 CAFEÍNA

Outro princípio ativo importante, é a cafeína, muito consumida no Brasil, uma vez que este composto demonstrou relação com proteção em vários domínios cognitivos (por exemplo, aprendizado / memória espacial, reconhecimento, memória de trabalho) (Arendash *et al.*, 2006; Arendash *et al.*, 2009; Flaten *et al.*, 2014). Ainda, foi observado a redução no hipocampo dos níveis de A $\beta$ , PSEN1 (presenelina 1) e BACE1. O consumo de cafeína normalizou os níveis de PSEN1 e induziu uma redução de 50% nas razões de expressão do gene BACE1, dados similares aos encontrados por Flaten *et al.* (2014).

Estudos também descrevem a cafeína como importante redutor de citocinas pró-inflamatórias no hipocampo, proporcionando efeitos anti-inflamatórios. Além disso, é rapidamente absorvido pela corrente sanguínea e exibe passagem livre pela barreira hematoencefálica. Os autores concluem que a ingestão ao longo da vida diminui a produção e/ou agregação de A $\beta$ , protegendo assim contra o desenvolvimento do comprometimento de memória induzido por A $\beta$ , sendo que a ingestão moderada de cafeína pode atrasar ou reduzir o risco de DA. Dessa forma, a ação preventiva da cafeína também pode ser descrita (Arendash *et al.*, 2006; Arendash *et al.*, 2009; Flaten *et al.*, 2014).

Kumar et.al. (2019), através de ensaios computacionais e in vitro, demonstraram o papel da cafeína (e outras biomoléculas, como a quercetina) na inibição da acetilcolinesterase e seu papel neuroprotetor; observaram que ambas melhoraram significativamente a sobrevivência neuronal e protegeram eficientemente os neurônios do hipocampo da neurodegeneração, podendo encontrar aplicação no tratamento de distúrbios neurológicos, incluindo a DA.

Outros estudos sugerem que o consumo diário de café diminuiu o risco de Doença de Alzheimer em 31% durante um acompanhamento de 5 anos (Flaten *et al.*, 2014; Eskelinne, Klivipelto, 2010). Nila *et.al.* (2023), em uma meta-análise, concluíram que indivíduos que consumiam regularmente entre 1 e 4 xícaras de café/dia demonstraram um risco significativamente menor de desenvolver DA, enquanto Gill *et.al.* (2024), em meta-análise envolvendo 5,42 milhões de indivíduos, concluíram que 4 xícaras de café consumidas por dia reduziram o risco de acidente vascular cerebral em 12%.

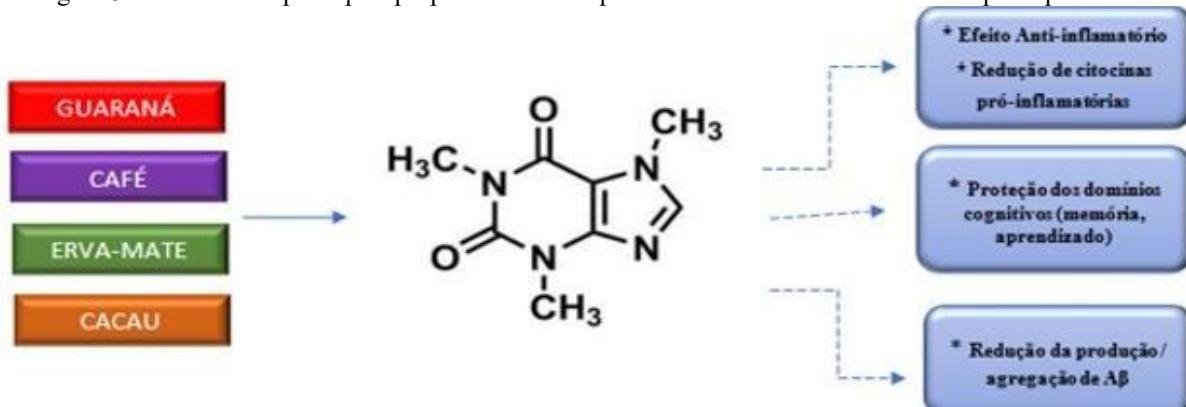
Ainda, destaca-se a participação da cafeína na melhora de plasticidade e redução de neuroinflamação microglial, sugerindo um possível impacto indireto sobre A $\beta$ /tau via diminuição de citocinas/ROS (Schreiner, Popescu, 2022).

Tais estudos reforçam que tal composto está associado as vias moleculares que envolvem o processamento de APP, podendo ser associado aos genes APOE4, BACE1 e PSEN1 (Flaten *et al.*, 2014; Nilla *et al.*, 2023). Em síntese, a cafeína mostra um potencial preventivo mais consistente do que terapêutico na DA estabelecida, sendo que os efeitos parecem ser dose-dependentes (melhor em

consumo moderado).

As propriedades neuroprotetoras da cafeína encontram-se resumidas na figura 3.

Figura 3 - Resumo das principais propriedades neuroprotetoras da cafeína e fontes desse princípio ativo.



Fonte: As autoras

#### 4.3 HUPERZINA A

Um princípio ativo com bastante destaque na DA é a huperzina A, obtido a partir da planta *Huperzia serrata*. Uma planta pouco conhecida pela população, embora utilizada há séculos na medicina chinesa, mas com grande evidência na comunidade científica, cujo principal componente químico é huperzina A, um alcaloide sesquiterpeno, que possui propriedades anti-inflamatória, anti-nociceptiva (redução na capacidade de percepção da dor) e neuroprotetora. Sua utilização foi aprovada pela FDA em 1995 e já se encontra em fase de comercialização (Xing *et al.*, 2025).

Atua como inibidor potente e reversível da acetilcolinesterase - tem um efeito inibitório altamente seletivo sobre esta enzima, reduzindo assim a hidrólise da acetilcolina e aumentando a função da colina, promovendo melhora significativa da memória, protege contra a toxicidade do glutamato e reduz a expressão de fatores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); possui mínimos efeitos colinérgicos periféricos e ausência de hepatotoxicidade (Serenik, 2008; Xing *et al.*, 2025; Ferreira *et al.*, 2016).

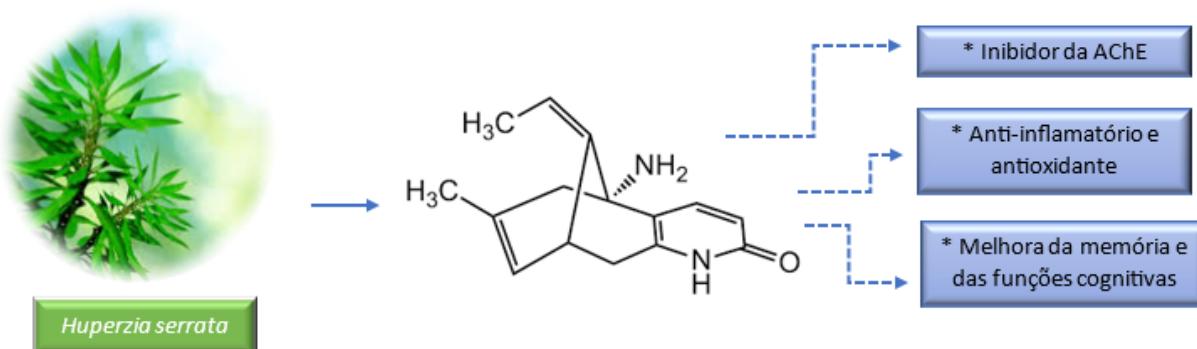
Estudos clínicos vêm demonstrando significativa melhora na memória, das habilidades cognitivas e nas atividades diárias, sem efeitos colaterais severos (Xing *et al.*, 2014; Zhang, 2012; Zangara, 2003). Estudos desenvolvidos por Zhang (2012), demonstraram que a huperzina A é um inibidor misto da acetilcolinesterase (AchE), tanto *in vivo* quanto *in vitro*, quando comparado com outras substâncias – como o donepezil (droga comumente utilizada no tratamento da DA). Ferreira *et al.* (2016) destacam que tal princípio melhorou a função cognitiva e comportamental (58% dos doentes), não apresenta efeitos adversos relevantes, atua com inibidor da AchE, o que também foi descrito por Sereniki e Vital (2008), Zangara (2003) e Souza (2015), reforçando o importante papel

deste princípio na regulação desta enzima. Ainda, a huperzina A é antagonista dos receptores NMDA (receptor de glutamato) cerebrais, possui capacidade anti-inflamatória, anti-nociceptiva e neuroprotetora, cujos efeitos podem ser a expressão de proteínas relacionadas à apoptose e a ativação de quinases – importante atuação na neurogênese, o que também foi destacado no estudo de Maa (2013), que ainda descreveu os efeitos antioxidantes, protetor de organelas celulares contra substâncias neurotóxicas, regulador de NGF (fator de crescimento neural) e seus receptores e interfere diretamente no metabolismo da APP.

Como suprime significativamente a superprodução de ROS e a peroxidação lipídica em A $\beta$ , peróxido de hidrogênio e glutamato, pode ser associada a uma importante atividade antioxidante (Tao *et al.*, 2016). Assim, sugere-se intrínseca relação com as vias moleculares dos genes PLA2, APP e APOE4.

A figura 4 resume algumas das principais propriedades neuroprotetoras da huperzina A.

Figura 4 - Resumo das principais propriedades neuroprotetoras da huperzina A e fontes desse princípio ativo.



Fonte: As autoras.

#### 4.4 CURCUMINA

A curcumina, principal princípio ativo da Curcuma longa (açafrão-da-terra), possui poderosas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Souza, 2015; Tang, Taghibiglou, 2017; Mishra, Palanivelu, 2008). O papel mais enfatizado nos artigos analisados se relaciona à formação e agregação do peptídeo beta amiloide: habilidade em se ligar a A $\beta$ , influenciando sua agregação e deposição, além de inibir sua produção, alterando o transporte de APP através da via secretora. Em concentrações mais altas, a curcumina se liga às proteínas beta amiloides e bloqueia sua automontagem (Akram, Nawaz, 2017; Souza, 2015; Tang, Taghibiglou, 2017; Mishra, Palanivelu, 2008; Gao *et al.*, 2020). Akram e Nawaz (2017), destacam que administração de doses baixas de curcumina foi capaz de reduzir o nível de A $\beta$  em até 40% em camundongos com DA em comparação com o medicamento controle. Ainda, a curcumina possui efeitos no sistema imunológico, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios

(como citocinas e a enzima ciclooxigenase 2 - COX-2), aumentando a atividade fagocítica de A $\beta$  de macrófagos tratados com o princípio, diminuindo a quimiotaxia de monócitos e inibindo a dose-dependente da acetilcolinesterase (Tang, Taghibiglou, 2017; Gao *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2012). Goozee *et al* (2016) afirmam que a curcumina pode corrigir alterações do sistema imunológico em pacientes com DA sugerindo um novo modelo de imunoterapia para a doença. Os autores também descrevem o efeito geral da curcumina nas células neurogliais, com ação antiproliferativa e modificadora da atividade microglial, com diminuição da proliferação de astrócitos, melhora da mielogênese e aumento da atividade e diferenciação de oligodendrócitos (Mishra, Palanivelu, 2008; Gao *et al.*, 2020; Gooze *et al.*, 2016).

Devido às suas características químicas, a curcumina foi relacionada às inúmeras vias metabólicas, envolvendo a neurogênese, o stress oxidativo, a plasticidade sináptica e a sinalização celular; destas, destacam-se a redução da expressão de BACE1 e da atividade da GSK-3 $\beta$  (impede a fosforilação de tau, reduzindo a formação de NFT), promove a inativação do complexo Nrf2-keap1, o que leva ao acréscimo precoce da glutationa reduzida, seguida por uma elevação significativa no conteúdo de glutationa oxidada (proteção das mitocôndrias contra os ERO), dentre outras (Tang, Taghibiglou, 2017 Gao *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2012).

Goozee *et al.* (2016) destacam o potencial da curcumina para induzir mudanças epigenéticas: inibe a DNA metiltransferase, histona acetiltransferase e histona deacetilase. Ainda, modula a expressão de miRNAs (micro-RNAs), como a regulação negativa do miRNA-134 e do miRNA-124, os quais estão associados com o aumento do BDNF (aumenta a sobrevivência dos neurônios do hipocampo e possui envolvimento com a plasticidade sináptica). Outras atuações benéficas da curcumina incluem: atua como quelante de metais como o cobre e o cádmio – evitando a neurotoxicidade causada pelos mesmos, inibe a síntese de colesterol e age como mediador da via de sinalização da insulina (Akram, Nawaz, 2017; Souza, 2015; Tang, Taghibiglou, 2017; Mishra, Palanivelu, 2008; Gao *et al.*, 2020).

Ahmed *et al.* (2008), em estudos avaliando a ação da curcumina sobre a atividade da acetilcolinesterase in vitro, demonstraram que a inibição desta enzima é dose dependente e também destacaram o papel de todos os curcuminoídes na reversão do comprometimento da memória.

Dados da literatura demonstram a capacidade da curcumina de modular diferentes vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como fator nuclear-fator eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), serina/treonina quinase AKT e fator de transcrição fator nuclear-kB (NF-kB) (Morasso *et al.*, 2024; Genchi *et al.*, 2024).

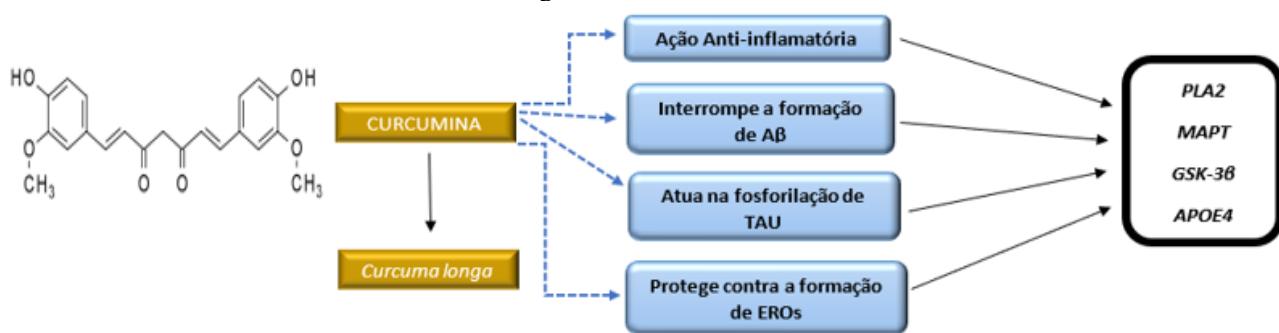
Lin *et al.* (2019) observaram que todos os grupos tratados com curcumina apresentaram

aumento nas concentrações de importantes enzimas envolvidas na atividade antioxidante, como a catalase, superóxido dismutase e glutationa peroxidase; no entanto, essa atividade na redução de níveis de ROS (espécies reativas de oxigênio) foi promovida por baixas e médias concentrações de curcumina, corroborando com o que foi afirmado por Akram e Nawaz (2017). Ainda, demonstraram que a baixa dosagem de curcumina protegeu as células da apoptose e as doses medianas e baixas regularam positivamente a expressão da proteína Nrf2, sugerindo a atuação da curcumina sobre o gene NFE2L2.

Hoje, o grande desafio da aplicabilidade da curcumina é sua biodisponibilidade limitada, além da baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica; assim, o desenvolvimento de nanocarreadores tem contribuído significativamente para transportar a curcumina ativa nas células cerebrais. Morasso et.al. (2024) utilizaram nanogaiolas de ferritina como veículo de nanoformulação para curcumina, objetivando aumentar seu potencial terapêutico para DA; observaram que tal tecnologia aumenta as respostas celulares à inflamação e reduz o estresse mediado por RAGE (receptor celular ligado ao estresse e inflamação). Estudos em um modelo de camundongo com DA demonstram que as nanogaiolas exibem efeitos benéficos leves no desempenho cognitivo, além de reduzir efetivamente a microgliose e a astrogliose in vivo em camundongos, sugerindo potenciais benefícios neuroprotetores. Além destes, outros estudos demonstraram que nanopartículas de curcumina possuem grande efetividade, com efeito promissor da nanotecnologia: nanocápsulas com curcumina favorecem a dispersão do composto no encéfalo, além de diminuir o nível da proteína tau e promover melhor ação antiapoptótica, podendo ser relacionadas a um alívio na progressão da DA (Souza, 2015; Tang, Taghibiglou, 2017; Gao *et al.*, 2020, Genchi *et al.*, 2024).

A figura 5 resume as principais propriedades neuroprotetoras da curcumina, bem como as principais vias moleculares de atuação deste composto.

Figura 5 - Resumo das principais propriedades neuroprotetoras da curcumina, fontes desse princípio ativo e possíveis genes relacionados.



Fonte: As autoras

#### 4.5 QUERCETINA

A análise das plantas medicinais apontou um princípio ativo muito comum às mais variadas plantas, promissor no estudo da DA: a quercetina, presente em plantas como a cebola, maçã, *Centella asiatica*, *Ginkgo biloba*, *Vitis vinifera*, dentre outras. A eficiência neuroprotetora da quercetina tem sido amplamente estudada, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Atua minimizando a toxicidade celular ocasionada pelo estresse oxidativo, suprime os processos neuroinflamatórios regulando negativamente as citocinas pró-inflamatórias, como NF- $\kappa$ B e iNOS, além de estimular a regeneração neuronal (Khan *et al.*, 2020). Este composto possui atividade de inibição da formação de fibrilas A $\beta$  e desagregados fibrilares, com atividade anti-amiloidogênica. Arndt *et.al.* (2025), em um amplo ensaio *in vitro*, demonstraram o potencial da quercetina em proteger eficientemente contra a disfunção sináptica precoce após a aplicação exógena de A $\beta$ , comprovando que esse flavonoide inibe agregação de A $\beta$  e reduz a fosforilação de tau; triagens recentes mostram bloqueio da captação de A $\beta$  por astrócitos e da neurotoxicidade subsequente, prevenindo contra a disfunção sináptica neuronal.

Ainda, possui significativa atividade inibitória de BACE (enzima  $\beta$ -secretase), além de se relacionar ao aumento dos antioxidantes celulares endógenos – protegendo contra o estresse oxidativo e na redução de EROs (Akram, Nawaz, 2017; Jiménez-Aliaga *et al.*, 2011; Sabogal-Guáqueta, 2015; Ansari *et al.*, 2009; Khan *et al.*, 2020; Vargas-Restrepo, Sabogal-Guáqueta, Cardona-Gómez, 2018; Zaplatic *et al.*, 2019; Behling, Francescato, Antunes, 2004).

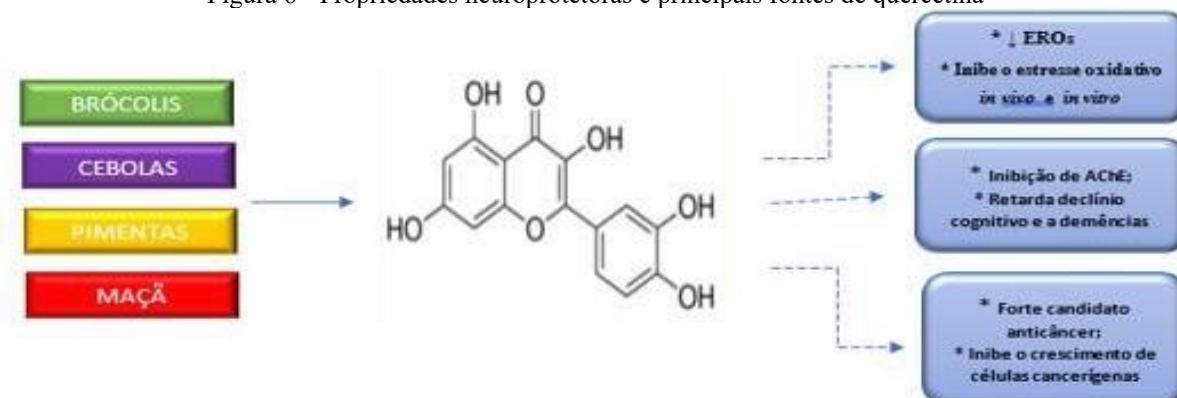
Apresenta expressiva ação anti-inflamatória, suprimindo este processo, agindo no bloqueio das enzimas fosfolipase A2, lipooxigenase, ciclooxygenase, na inibição da produção de óxido nítrico (modulação da enzima iNOS), da atividade da enzima AChE e da síntese de citocinas pró-inflamatórias (Sabogal-Guáqueta, 2015; Vargas-Restrepo, Sabogal-Guáqueta, Cardona-Gómez, 2018; Behling, Francescato, Antunes, 2004). Awad *et.al.* (2025) evidenciaram, em estudo envolvendo camundongos tratados com diferentes doses de quercetina, inibição da via do inflamassoma NLRP3, do estresse oxidativo, com decréscimo de citocinas e proteção contra o estresse crônico em modelos animais, além da redução de fosforilação de tau e depósito de A $\beta$ . Ainda, os autores concluíram que dosagens mais elevadas de quercetina contribuíram significativamente para a melhora cognitiva dos animais.

Também destaca-se na regulação de importantes vias metabólicas, tais como: 1) aumento da expressão de NRF2, tanto a nível de RNAm, quanto de proteínas, 2) ativação das vias JNK e AP-1 e MAPK, 3) supressão da via PI3K/Akt – anti-hiperfosforilação da proteína TAU, 4) aumento da apolipoproteína E (APOE) cerebral, 5) redução significativa dos níveis das proteínas PHF-1 e AT-8 (redução de tauopatias), 6) diminuição da expressão de GFAP (filamento proteico específico dos astrócitos), nas vias de sinalização PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , 7) atenuação da expressão de SIRTUIN1 e NRF2

e 8) aumento de HO-1, sem diferenças significativas de acordo com a concentração. Ainda, reduz a regulação de JNK/Jau e inibe a produção de TNF- $\alpha$ , protegendo os neurônios contra a inflamação LPS-induzida e promove mudanças na expressão de genes: PARK2, PARK5, PARK7, CASP3 e CASP7 (39, Vargas-Restrepo, Sabogal-Guáqueta, Cardona-Gómez, 2018; Zaplatin *et al.*, 2019; Behling, Francescato, Antunes, 2004; Qu *et al.*, 2020; Alsaleem *et al.*, 2024; Islam, Al-Imran, Zehravi, 2025).

As propriedades neuroprotetoras e algumas fontes de querçetina encontram-se resumidas na figura 6.

Figura 6 - Propriedades neuroprotetoras e principais fontes de querçetina



Fonte: As autoras (Adaptado de Batiha et al., 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Embora os estudos e pesquisas envolvendo a Doença do Alzheimer sejam extensos, atualmente ainda não existe um tratamento único e eficaz contra essa doença. A maioria dos medicamentos convencionais não impedem a neuropatologia e ainda estão associados a inúmeros efeitos colaterais, incluindo diarreia, vômitos, dor abdominal, perda de apetite, convulsões e hepatotoxicidade.

Assim, a busca por formas alternativas de tratamento é essencial, sendo os produtos naturais e seus compostos bioativos excelentes alternativas, uma vez que, além de serem bem aceitos pela população em geral, inúmeros estudos comprovam seus efeitos neuroprotetores, atuando em diferentes vias de sinalização molecular. Importante destacar que os compostos bioativos naturais não substituem terapias já aprovadas, mas oferecem possibilidades auxiliares e preventivas, fundamentadas em mecanismos plausíveis, tais como anti-amiloide/anti-tau, anti-inflamatórios (NLRP3), antioxidantes (Nrf2), moduladores energéticos (SIRT1/AMPK) e pró-autofagia.

O avanço clínico depende de formulações com melhor biodisponibilidade, toxicidade, estratificação por estágio/biomarcadores e ensaios randomizados suficientemente longos. Por exemplo, enquanto catequinas, resveratrol, curcumina, fisetina, berberina e sulforafano somam inúmeros estudos pré-clínicos, os sinais clínicos mais consistentes tendem a aparecer em propostas de

prevenção ou em pacientes com comprometimento cognitivo leve, com efeitos modestos/variáveis em DA estabelecida.

Portanto, sugere-se futuros ensaios clínicos direcionais e estudos prospectivos que investiguem a potencial eficácia terapêutica dos compostos bioativos, tanto de forma isolada quanto em combinação com medicamentos anti-DA.

## REFERÊNCIAS

2023 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dement.*, v.19, n.4, p.1598-1695, 2023.

ABDULJAWAD, A.A. et al. Alzheimer's Disease as a Major Public Health Concern: Role of Dietary Saponins in Mitigating Neurodegenerative Disorders and Their Underlying Mechanisms. *Molecules*, v.27, n.20, p.6804, 2022.

AHMED, T.; GILANI, A-H. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v.91, p.554-559, 2009.

AKRAM, M. NAWAZ, A. Effects of medicinal plants on Alzheimer's disease and memory deficits. *Neural Regeneration Research*, v.12, n.4, p.660–670, 2017.

ALSALEEM, M.A. et al. Molecular Signaling Pathways of Quercetin in Alzheimer's Disease: A Promising Arena. *Cell Mol Neurobiol.*, v.45, n.1, p.8, 2024.

ANSARI, M.A. et al. Protective Effect of Quercetin in Primary Neurons Against A $\beta$ (1-42): Relevance to Alzheimer's Disease. *J Nutr Biochem*, v.20, n.4, p.269-275, 2009.

ARENDAH, G. W. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain -amyloid production. *Neuroscience*, v.142, p. 941–952, 2006.

ARENDAH, G.W. et al. Caffeine Reverses Cognitive Impairment and Decreases Brain Amyloid- $\beta$  Levels in Aged Alzheimer's Disease Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.17, p.661-680, 2009.

ARNDT, H. et al. A Screen of Plant-Based Natural Products Revealed That Quercetin Prevents Pyroglutamylated Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ 3(pE)-42) Uptake in Astrocytes as Well As Resulting Astrogliosis and Synaptic Dysfunction. *Mol Neurobiol.*, v.62, n.3, p.3730-3745, 2025.

AWAD, A.S. et al. Can Quercetin protect against the pre-disposing factors for Alzheimer's disease via inhibiting NLRP3 inflammasome pathway? *J Pharm Pharmacol.*, v.77, n.7, p.911-921, 2025.

BATIHA, G. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*, n.9, v.3, p 374, 2020.

BEHLING, E.B.; FRANCESCATO, H.D.C.; ANTUNES, L.M.G. Flavonóide Quercetina: Aspectos Gerais e Ações Biológicas. *Alim. Nutr.*, v.15, n.3, p.285-292, 2004.

BLUM, D. et al. Association of caffeine consumption with cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A BALTAZAR cohort study. *Alzheimers Dement*, v.20, n.10, p.6948-6959, 2024.

CHEM, X. et al. Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells*, v.10, 2021.

CHENG, Z. et al. Berberine: A Promising Treatment for Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol.*, v.13, p.845591, 2022.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M.F.; COSTA, S. Flavonoides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Virtual Quimica*, v.1, p.241-256, 2009.

DE PLANO, L.M. et al. The Role of the Transcription Factor Nrf2 in Alzheimer's Disease: Therapeutic Opportunities. *Biomolecules*, v.13, n.3, 2023.

ESKELINEN, M.; KLIVIPELTO, M. Caffeine as a Protective Factor in Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.20, p.167-174, 2010.

ESSA, M.M. et al. Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease. *Neurochem Res.*, v.37, n.9, p.1829-42, 2012.

FERREIRA, M. et al. Huperzine A from Huperzia serrata: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology. *Phytochem Rev.*, v.15, n.1, p.51–85, 2016.

FLATEN, V. et al. From epidemiology to pathophysiology: what about caffeine in Alzheimer's disease? *Biochem. Soc. Trans.*, v.42, p.587–592, 2014.

GAO, C. et al. Neuron tau-targeting biomimetic nanoparticles for curcumin delivery to delay progression of Alzheimer's disease. *J Nanobiotechnology*, v.18, p.71, 2020.

GENCHI, G. et al. Neuroprotective Effects of Curcumin in Neurodegenerative Diseases. *Foods*, v.13, n.11, p.1774, 2024.

GILL, H. et al. An umbrella review of meta-analysis to understand the effect of coffee consumption and the relationship between stroke, cardiovascular heart disease, and dementia among its global users. *J Family Med Prim Care*, v.13, n.11, p.4783-4796, 2024.

GONÇALVES, P.B.; CORDEIRO, Y.; RENNÓ-SODERO, A.C. Understanding the mechanisms of green tea EGCG against amyloid  $\beta$  oligomer neurotoxicity through computational studies. *RSC Adv.*, v.14, n.31, 2024.

GOOZEE, K.G. et al. Martins, Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of A.D. *British Journal of Nutrition*, v.115, p.449–465, 2016.

HUANG, J., et al. Natural bioactive compounds in Alzheimer's disease: From the perspective of type 3 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci.*, n 15, p. 1130253, 2023.

ISLAM M.R. et al. Targeting signaling pathways in neurodegenerative diseases: Quercetin's cellular and molecular mechanisms for neuroprotection. *Anim Models Exp Med.*, n.8, p.798-818, 2025.

JIANG, T. et al. Inhibitory effect of curcumin on the Al(III)-induced A $\beta$ 42 aggregation and neurotoxicity in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, v.1822, n.8, p.1207-1215, 2012.

JIMÉNEZ-ALIAGA, K. et al. Quercetin and rutin exhibit antiamyloidogenic and fibril-disaggregating effects in vitro and potent antioxidant activity in APPswe cells. *Life Sciences*, v.89, p.939-945, 2011.

KAUR. K.; KULKARNI, Y.A.; WAIRKAR, S. Exploring the potential of quercetin in Alzheimer's Disease: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Nanodelivery systems. *Brain Res.*, v.1834, p.148905, 2024.

KHAN, H. et al. Akkol Neuroprotective Effects of Quercetin in A.D. *Biomolecules*, v.10, p.59, 2020.

KUMAR, A. et al. Computational and In-Vitro Validation of Natural Molecules as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors and Neuroprotective Agents. *Curr Alzheimer Res.*, v.16, n.2, p.116-127, 2019.

LI, Z.; GONG, C. NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and emerging therapies. *Front Immunol.*, v.16, p.1583886, 2025.

LIN, X. et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway. *Plos One*, v.14, n.5, 2019.

LIU, J-Y. et al. Effect of berberine on cognitive function and β-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.*, v.14, p.1301102, 2024.

MAA, T. et al. Huperzine A promotes hippocampal neurogenesis in vitro and in vivo, *Brain Research*, v.1506, p.35-43, 2013.

MARI, E. et al. Saponins Effect on Human Insulin Amyloid Aggregation. *Biomolecules*, v.15, n.1, p.40, 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA. Monografia da Espécie Curcuma longa L. (CURCUMA). Governo do Brasil: Brasília, 2015.

MISHRA, S.; PALANIVELU, K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.*, v.11, p.12-19, 2008.

MORASSO, C. et al. Exploring the anti-inflammatory effects of curcumin encapsulated within ferritin nanocages: a comprehensive in vivo and in vitro study in Alzheimer's disease. *J Nanobiotechnology*, v.22, n.1, p.718, 2024.

NILA, I.S. et al. Effect of Daily Coffee Consumption on the Risk of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Lifestyle Med.*, v.13, n.2, p.83-89, 2023.

PETRONILHO, E.C.; PINTO, A.; FIGUEROA-VILLAR, J.D. Acetylcolinesterase: Alzheimer e Guerra Química, 2011. Disponível em:  
[https://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT\\_3\\_tri\\_2011/acetylcolinesterase-alzheimer/acetylcolinesterase-alzheimer.html](https://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2011/acetylcolinesterase-alzheimer/acetylcolinesterase-alzheimer.html). Acesso em 30 out. 2023.

PURANIK, N. et al. Resveratrol as a Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease: Evidence from Clinical Studies. *Nutrients*, v.17, n.15, p.2557, 2025.

QU, Z. et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, v.159, 2020.

SABOGAL-GUÁQUETA, A. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology*, v.93, p.134-145, 2015.

SANTANA, J.D. DOURADO, S.H.A. BIESKI, I.G.C. Potencial das Plantas Medicinais no Tratamento de Doença de Alzheimer com Ênfase em Curcuma Longa. *Revista Saúde Viva*, v. 1, n. 1, 2018.

SCHREINER, T.G.; POPESCU, B.O. Impact of Caffeine on Alzheimer's Disease Pathogenesis-Protective or Risk Factor? *Life* (Basel), v.12, n.3, p.330, 2022.

SEIDLER, P.M. et al. Structure-based discovery of small molecules that disaggregate Alzheimer's disease tissue derived tau fibrils in vitro. *Nat Commun*, n.13, p. 5451, 2022.

SERENIKI, A., VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr*, v. 30, n.1, 2008.

SILVA, M.R.F. et al. Aspectos Genéticos da Doença de Alzheimer. Anais V Congresso Internacional Envelhecimento Humano. Campina Grande: Realize Editora, 2017.

Souza, N.S. O papel coadjuvante terapêutico da fitoterapia na D.A. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*, v.62, 2015.

SUN A. et al. Neuroprotection by Saponins. *Phytother Res.*, n.29, v.2, p.187-200, 2014.

SY, L.K. et al. Identification of "sarsasapogenin-aglyconed" timosaponins as novel A $\beta$ -lowering modulators of amyloid precursor protein processing. *Chem Sci.*, v.7, n.5, p.3206-3214, 2016.

TANG, M.; TAGHIBIGLOU, C. The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Disease*, v.58, p.1003-1016, 2017.

TAO G. et al. Dihydro-resveratrol ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation via Bnip3-dependent mitophagy in Alzheimer's disease. *Brazilian J Pharmacol.*, v.182, n.4, p.1005-1024, 2025.

TAO, L.X. et al. Zhang, Acetylcholinesterase-independent protective effects of huperzine A against iron overload-induced oxidative damage and aberrant iron metabolism signaling in rat cortical neurons. *Acta Pharmacol Sin*, v.37, p.1391–1400, 2016.

VARGAS-RESTREPO,F.; SABOGAL-GUÁQUETA,A.M.; CARDONA-GÓMEZ,G.P. Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model. *Biomédica*, v.38, p.62-69, 2018.

VIERO, A.C.; DOMBROWSKI, P.A. Plantas Medicinais e

a Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Development*, v.8, n.3, p.16007-16021, 2022.

VISHWAS, S. et al. Expanding Arsenal against Neurodegenerative Diseases Using Quercetin Based Nanoformulations: Breakthroughs and Bottlenecks. *Curr Neuropharmacol.*, v.21, n.7, p. 1558-1574, 2023.

XIAO, S. et al. Fisetin inhibits tau aggregation by interacting with the protein and preventing the formation of  $\beta$ -strands. *Int J Biol Macromol.*, v.78, p.381-393, 2021.

XING, H. et al. Recent Advances in Drug Development for Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.*, v.26, n.8, p.3905, 2025.

XING, S. et al. An, Huperzine A in the Treatment of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Meta-Analysis. *Evid Based Complementary and Alternative Med.*, v.14, p.1-10, 2014.

YANG, Y. et al. Panax notoginseng saponins prevent dementia and oxidative stress in brains of SAMP8 mice by enhancing mitophagy. *BMC Complement Med Ther.*, v.24, n.1, p.144, 2024.

ZANGARA, A. The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitiveenhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer'sdisease and vascular dementia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v.75, 675-686, 2003.

ZAPLATIC, E. et al. Molecular mechanisms underlying protective role of quercetinin attenuating Alzheimer's disease. *Life Sciences*, v.224, p.109-119, 2019.

ZHANG, H. New insights into huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, v.33, p.1170–1175, 2012.

ZHANG, R. et al. Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease: Saponins. *Int J Mol Sci.*, v.24, n.13, p.10505, 2023.