UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-graduação Lato Sensu em Neurociências

Talita Carolina Guilherme Ribeiro

Ervas medicinais ayurvédicas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa da literatura

Belo Horizonte
2024

Talita Carolina Guilherme Ribeiro

Ervas medicinais ayurvédicas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista no curso de Neurociências Básicas e Aplicadas.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Megale de Almeida Leite.

Belo Horizonte
2024

043 Ribeiro, Talita Carolina Guilherme.
Ervas medicinais ayurvédicas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa da literatura [manuscrito] / Talita Carolina Guilherme Ribeiro. – 2024.
47 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Camila Megale de Almeida Leite.
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Especialização em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Alzheimer. 3. Bacopa. 4. Centella. I. Leite, Camila Megale de Almeida. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Ficha Catalográfica elaborada pelo bibliotecário Rafael Gonçalves Dias (CRB: 6 - 3277)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DA ALUNA

TALITA CAROLINA GUILHERME RIBEIRO

Realizou-se, no dia 25 de março de 2024, às 14:00 horas, sala de vídeo conferência G4-93 - ICB, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 237ª defesa de monografia, intitulada *Avaliação do uso de ervas medicinais ayurvédicas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa da literatura*, apresentada por TALITA CAROLINA GUILHERME RIBEIRO, número de registro 2021707908, graduada no curso de ENGENHARIA DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Camila Megale de Almeida Leite - Orientadora (UFMG), Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (UFMG), Profa. Monica Mello de Macedo Ignácio (UFPR).

A Comissão considerou a monografia:

(x) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 25 de março de 2024.

Nilda Lucas Laurindo - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Camila Megale de Almeida Leite (Doutora)

Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (Doutor)

Profa. Monica Mello de Macedo Ignácio (Doutora)

Documento assinado eletronicamente por **Camila Megale de Almeida Leite**, **Professora do Magistério Superior**, em 27/05/2024, às 09:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira**, **Professor do Magistério Superior**, em 27/05/2024, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, comfundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Monica Mello de Macedo Ignacio**, **Usuária Externa**, em 27/05/2024, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento noart. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3085198** e o código CRC **8D994D9C**.

Referência: Processo nº 23072.213458/2024-64 SEI

AGRADECIMENTOS

A minha família por todo o suporte, apoio e amor incondicional.

Ao meu esposo Daniel pelo companheirismo, incentivo, amor e dedicação em todas os momentos dessa minha trajetória.

A Profa. Dra. Camila Megale de Almeida Leite por suas lições de vida e acadêmicas, por sua dedicação e destreza. Agradeço imensamente pela confiança e pelo incentivo, uma inspiração real para mim.

A equipe do curso de especialização em Neurociências da UFMG, em especial a Profa. Dra. Paula Scalzo pelo seu apoio, direcionamento e carinho.

Aos colegas e professores que estiveram comigo nessa jornada, vocês foram essenciais para a minha formação.

“A melhor maneira de cuidar do futuro é cuidar do momento presente” (Thich Nhat Hanh, [s.d.]).

RESUMO

Estima-se que a demência irá acometer 78 milhões de pessoas em 2030, sendo a doença de Alzheimer (DA) a sua forma mais comum. De etiologia desconhecida, a DA é uma doença neurodegenerativa, multifatorial e progressiva, caracterizada por manifestações neuropsiquiátricas, como perda de memória e prejuízo cognitivo. Apresentando um tratamento farmacológico limitado e muitas vezes ineficaz, terapias complementares de tratamento têm sido pesquisadas. Nesse sentido, o Ayurveda, um sistema tradicional milenar indiano de medicina e cuidados de saúde, propõe o uso de plantas medicinais. Esta revisão narrativa objetiva analisar os achados científicos disponíveis atualmente sobre o uso de plantas medicinais reconhecidas dentro do Ayurveda para tratamento da DA, com ênfase nas ervas medicinais Ashwagandha, Brahmi e Gotu Kola. Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, a partir da qual, das 139 publicações resultantes, 20 preencheram os critérios de inclusão e sete foram incluídas manualmente, todas essas descritas aqui. Propriedades neuroprotetoras e neuroregenerativas das ervas foram evidenciadas, demonstrando o enorme potencial dessas plantas. Porém, lacunas relacionadas à padronização, às diretrizes para a sua utilização e aos seus mecanismos de ação permanecem abertas, demonstrando a necessidade de condução de estudos clínicos robustos e rigorosamente padronizados para comprovação de sua eficácia e segurança no manejo clínico da DA.

Palavras-chave: Ayurveda. Bacopa. Centella. Demência de Alzheimer. Doença de Alzheimer. Withania.

ABSTRACT

It is estimated that dementia will affect around 78 million people by 2030 with Alzheimer's disease (AD) being its most common form. Of unknown etiology, AD is a neurodegenerative, multifactorial, and progressive disease characterized by neuropsychiatric manifestations, such as memory loss and cognitive impairment. Presenting a limited and often ineffective pharmacological treatment, complementary treatment therapies have been researched. In this sense, Ayurveda, an ancient traditional Indian system of medicine and health care, proposes the use of medicinal plants. This literature review aims to analyse the currently available scientific findings about the use of medicinal plants recognized within Ayurveda for the treatment of AD with an emphasis on herbs Ashwagandha, Brahmi and Gotu Kola. A search was carried out in the PubMed database and from 139 resulting publications, 20 met the inclusion criteria and seven were manually included, all described here. Neuroprotective and neuroregenerative properties of herbs have been highlighted demonstrating the enormous potential of these plants. However, gaps related to standardization, guidelines for its use and its mechanisms of action remain open demonstrating the need to conduct robust and rigorously standardized clinical studies to prove its efficacy and safety in the clinical management of AD.

Keywords: Alzheimer Disease. Medicine Ayurvedic. Bacopa. Centella. Withania.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos.....23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo das principais propriedades das ervas ayurvédicas 26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Terminologias da estratégia de busca.....22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aβ - beta-amilóide

AchE - acetilcolinesterase

APP - proteína precursora de amilóide

APPα - peptídeo secretado

DA – doença de Alzheimer

FDA - Food and Drug Administration

GABA - ácido gama-aminobutírico

LRP - lipoproteína de baixa densidade

NF-κB - fator nuclear- κ B

NMDA - N-metil-D-aspartato

Nrf2 - fator nuclear eritróide 2

OMS - Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 Introdução 14
1.1 Doença de Alzheimer 14
1.2 Ayurveda 16
1.3 Ayurveda e DA 18
2 Justificativa 20
3 Objetivo 21
4 Metodologia 22
5 Resultados 24
5.1 Busca e Seleção de Artigos 24
5.2 Resultados Gerais 24
5.3 Resultados por erva selecionada 29
5.3.1 Ashwagandha (*Withania somnifera*) 29
5.3.2 Brahmi (*Bacopa monnieri*) 30
5.3.3 Gotu Kola (*Centella asiática*) 33
6 Discussão 35
6.1 Aplicabilidade 35
6.2 Ervas selecionadas 36
6.3 Eventos adversos 40
7 Conclusão 41
8 Referências 42

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer

A demência atualmente atinge mais de 55 milhões de pessoas no mundo todo e, todos os anos, há cerca de 10 milhões de novos casos, tornando-a a sétima principal causa de morte e uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos por todo o mundo. Dentre as demências, a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum, podendo contribuir para 60-70% dos casos (WHO, 2023).

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo incurável de origem ainda desconhecida que tem como característica o déficit cognitivo e comportamental, afetando diretamente as atividades diárias e a interação socioambiental de seu portador. Como sinais e sintomas, estão presentes a perda de memória, confusão mental, raciocínio prejudicado, disfunção de linguagem, desorientação visuoespacial e mudanças de humor e de comportamento. À medida que a doença progride, os sintomas podem piorar, levando à necessidade de cuidadores para o auxílio das atividades diárias, uma vez que podem existir dificuldades para falar, engolir, andar, se movimentar, além de alterações comportamentais como agressividade, depressão, ansiedade, insônia e alucinação (BREIJYEH; KARAMAN, 2020; KUMAR *et al.*, 2023; MERCK & CO, 2023; PASSERI *et al.*, 2022).

Estudos atuais revelam, como características patológicas centrais da DA, os depósitos beta-amilóides (Aβ) nas placas neuríticas e a existência de emaranhados neurofibrilares intracelulares nos neurônios. Alguns especialistas incluem ainda a inflamação, em função da observação de resposta imune sustentada e de inflamação no encéfalo de pacientes com DA, além da perda sináptica (MERCK & CO, 2023). A teoria da neurodegeneração associada às placas Aβ propõe que a clivagem sequencial da proteína precursora de amiloide (APP) pela beta secretase e, em seguida, pela gama-secretase resulta em dois peptídeos Aβ principais Aβ40 e Aβ42. A elevação nos níveis de Aβ42 e, consequentemente, da relação Aβ42/Aβ40 induz a formação de fibrilas amilóides Aβ, que resultam em neurotoxicidade (BREIJYEH; KARAMAN, 2020; KUMAR *et al.*, 2023). Os emaranhados neurofibrilares, por sua vez, são acúmulos anormais de filamentos helicoidais pares torcidos dentro dos neurônios, que são resultantes da hiperfosforilação da proteína tau responsável por controlar a dinâmica dos microtúbulos axonais, prejudicando a comunicação sináptica entre os neurônios. Como mecanismos fisiopatológicos possíveis, estão presentes também a

disfunção sináptica e o desequilíbrio de neurotransmissores do sistema colinérgico, a neuroinflamação, as mutações genéticas, o estresse oxidativo, a autofagia, além das hipóteses de doença infecciosa e de disrupção do microbioma intestinal (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

Apesar do desconhecimento sobre os fatores causais da DA, é consensual que trata-se de uma doença multifatorial, em que existe a combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, influenciando, assim, seu surgimento e a sua progressão. Os fatores de risco inalteráveis estão relacionados à idade, risco genético e ao gênero, enquanto os fatores modificáveis se relacionam à atividade física, tabagismo, educação, permanência social e mental ativa, pressão arterial e dieta alimentar (THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

Grandes esforços têm sido realizados atualmente para compreender melhor os aspectos da DA e seus mecanismos fisiopatológicos a fim de possibilitar abordagens terapêuticas que possam retardar ou bloquear o seu aparecimento e desenvolvimento, uma vez que os principais tratamentos disponíveis lidam essencialmente com os sintomas da doença. Os fármacos disponíveis se dividem em os que aliviam temporariamente alguns sintomas e os que retardam a progressão da doença por algum tempo, principalmente nos estágios iniciais (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). No entanto, ainda se faz necessária a discussão em relação aos benefícios das drogas disponíveis e seus efeitos colaterais, além dos valores envolvidos e da disponibilidade de uso a nível mundial (LAZAREVIć-PAšTI, 2023). Estima-se um custo anual em US$ 43.444 referente aos cuidados de saúde por pessoa portadora de demência nos Estados Unidos em 2022, sem considerar que um dos novos medicamentos aprovados tem o custo de US$ 26,500 por ano no país (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). O custo estimado na Europa com a mesma medicação, considerando as pessoas elegíveis para uso, pode custar 133 bilhões de euros por ano, o que se compara às despesas com mais de metade das despesas farmacêuticas totais da União Europeia, tornando insustentável a sua utilização (JÖNSSON *et al.*, 2023).

Dentre os medicamentos aprovados para tratamento da DA pela Food and Drug Administration (FDA) estão os inibidores da colinesterase, que melhoram moderadamente a função cognitiva e a memória em alguns pacientes com quadro leve a moderado, a memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que parece melhorar a capacidade funcional e cognitiva dos pacientes com

quadro moderado a grave, e o aducanumabe, um anticorpo monoclonal utilizado em casos precoces e que parece retardar a progressão da doença, mas com resultados de estudos ainda inconsistentes (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; MERCK & CO, 2023). Em fevereiro de 2023, foi aprovado pela FDA o lecanemab, que também é um anticorpo monoclonal indicado em casos de DA precoce com comprometimento cognitivo leve ou demência leve devido à DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). Os inibidores da colinesterase e a memantina pertencem ao grupo de medicamentos que tratam os sintomas da DA de forma temporal e parcial, não interrompendo os danos que são causados nas células cerebrais (PASSERI *et al.*, 2022). Seus principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos, perda de apetite, aumento na frequência das evacuações, dores de cabeça, confusão e tontura (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). Já o aducanumabe e o lecanemab são pertencentes ao grupo de medicamentos que alteram a progressão da doença e possuem, como principais efeitos colaterais, anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide (ARIA) (inchaço temporário do cérebro ou pequenas áreas de sangramento no cérebro), dores de cabeça e risco de queda (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). A eficácia desses medicamentos ainda tem se mostrado modesta, apesar de significativa para aquele grupo de pacientes que podem tolerar os seus diversos efeitos colaterais (KIM *et al.*, 2022).

Em função da eficiência limitada, do alto custo e dos efeitos colaterais do tratamento farmacológico, terapias complementares e integrativas têm sido discutidas como auxiliares para o tratamento da DA (SHARMA; KUMAR, 2019). Nesse contexto, este trabalho visa discutir a abordagem da medicina Ayurvédica no tratamento da DA.

1.2 Ayurveda

O Ayurveda é um sistema tradicional de medicina e cuidados de saúde originado no subcontinente indiano, com base no conhecimento adquirido através da interação do indivíduo com a natureza e seus ciclos, com o ambiente ao seu redor e de acordo com sua constituição fisiológica e psicológica, constituições essas que se relacionam com o termo *dosha.* Na medicina Ayurvédica acredita-se que os *doshas* estão relacionados a fatores funcionais reguladores do corpo humano formado pela integração sincronizada dos cinco elementos básicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Denominados como *pancha mahabhutas,* os elementos são: éter, ar, fogo, água e terra, que, combinados formam os três *doshas*: *vata*, *pitta* e

kapha. Em estado normal, os três doshas são responsáveis por manter a saúde e as funções fisiológicas principais (VIDYANATH, 2013). O *dosha vata* é formando pelos elementos ar e éter e é responsável pelos movimentos do corpo, governando todas as percepções sensoriais, atividades motoras e atividades mentais superiores. O *dosha pitta* é formado pelos elementos terra e água e é responsável por todos os processos de transformação como a digestão e o metabolismo. O *dosha kapha* é formado pelos elementos terra e água e governa a estrutura e harmonia do corpo, sendo responsável pela estabilidade, untuosidade, lubrificação, imunidade e coesão (SHILWANT; DEOLE, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Além dos humores biológicos (*doshas*), o corpo humano é composto pelos sete tecidos (*dhatus*) principais, que se nutrem sequencialmente, a saber: *rasa dhatu* (plasma), *rakta dhatu* (sangue), *mansa dhatu* (músculo), *meda dhatu* (gordura), *asthi dhatu* (osso), *majja dhatu* (medula e o nervo) *e sukra dhatu* (tecido reprodutivo), *upadhatus* (tecidos secundários), *dhara kalas* (membranas teciduais), *srotas* (canais de circulação), *malas* (produtos residuais) e os órgãos (NINIVAGGI, 2015; VIDYANATH, 2013). Conceitos como *agni*, a energia digestiva e metabólica responsável pela transformação dos nutrientes e pela assimilação tecidual e celular, e *ama,* processo anormal ou prejudicado de digestão e metabolismo que leva ao acúmulo toxinas metabólicas não possíveis de serem neutralizadas ou eliminadas pelo organismo, são muito importantes na medicina Ayurvédica (MANOHAR, 2012; NINIVAGGI, 2015).

De acordo com os conceitos do Ayurveda a saúde, portanto, é um estado de normalidade e equilíbrio do corpo físico, mental e espiritual, dos *doshas*, *dhatus* (tecidos), *srotas* (canais), *malas* (produtos residuais), *agni* (fogo metabólico) e *ojas* (imunidade) e quando em desarmonia, podem levar à condição de doença instalada (*vyadhi*) (NINIVAGGI, 2015, SRIVASTAVA *et al.*, 2022). Para os praticantes desse sistema tradicional como peça fundamental no processo de manejo da doença, estão presentes a avaliação em relação aos *doshas* e de parâmetros tais quais a qualidade dos *dhatus* (tecidos), dos *srotas* (canais), de *satwa* (força mental), dos órgãos, *satmya* (preferências), *pramana* (antropometria), *agni* (fogo digestivo), *bala* (força), *malas* (excreções) e *vaya* (idade). Questionários e ferramentas de medição de saúde baseadas em descrições das doenças encontradas na literatura clássica ayurvédica são utilizados como diagnóstico, sendo que livros clássicos ayurvédicos possuem referências sobre *lakshanas* (sinais e sintomas) de cada doença (EDAVALATH; BHARATHAN, 2021). Para o Ayurveda *manas* (mente) exerce um importante papel

na patogênese da doença, uma vez que está intrinsicamente relacionada a *sharira* (corpo físico) e o equilíbrio ou desequilíbrio em um pode acarretar o mesmo no outro (CHARAKA, [197?]; G., 2012). As qualidades (*gunas*) mentais compreendem três atributos psicofísicos denominados *trigunas* (três gunas): *sattva* (tranquilidade e harmonia), que leva ao equilíbrio e à estabilidade, *rajas* (atividade e dinamismo), que leva à atividade e ao desequilíbrio, e *tamas* (inércia e escuridão) que leva à inércia e ao embotamento (RAVINDRA; BABU, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Dentre da concepção do Ayurveda, o processo de receber-transmitir as entradas sensoriais e iniciar as funções motoras e a manutenção dos tecidos (*dhatus*) são funções normais de *vata dosha*, enquanto a nitidez da inteligência (*medha/dhi*) e os processos metabólicos são atribuídos à *pitta dosha* e a manutenção da função intelectual adequada, a nutrição e estabilidade do corpo são atribuídos à *kapha dosha*, responsável por nutrir *dhee* (inteligência), *dhruti* (força moral) e *smitri* (memória) (DEOLE; ANAGHA, 2020; PATWARDHAN; DATTA, 2021; VIDYANATH, 2013).

1.3 Ayurveda e DA

Embora os textos clássicos ayurvédicos não referenciem diretamente a DA, seus sinais e sintomas foram exemplificados através dos conceitos de (1) *smritinasha,* (perda de memória), que podem ocorrer durante *jara* (período de vida a partir dos 60 ou 70 anos de idade), em que funções da memória e de outras faculdades mentais deterioram-se natural e gradativamente e (2) *smritibhramsha* (memória perturbada), em que *smriti* (memória) é viciado por *rajas* (atividade e dinamismo) e *tamas* (inércia e escuridão). Ainda, pode-se considerar fatores como o esgotamento dos *dhatus* (tecidos do corpo) e agravamento de *vata dosha*, dieta não saudável com dominância de *rajas* e *tamas*, atividades físicas irregulares ou não apropriadas, estilo de vida inadequado e estado psicológico desfavorável (CHAUDHURI *et al.*, 2011; PATWARDHAN; DATTA, 2021). O deterioramento de *vata dosha* é causado principalmente pela perda de tecido (*dhatukshaya*) e pela obstrução na passagem natural dos canais (*margavarodha*) de *vata dosha*, onde *margavarodha* é causada pela formação de *ama* (acúmulo de resíduos ou toxinas). *Ama,* quando acumulada em *majja dhatu* (tecido nervoso), leva a reações inflamatórias e neurodegenerativas. (DEY *et al*., 2017; PATWARDHAN; DATTA, 2021).

As mudanças comportamentais na demência são comparáveis às características do estado de *pranavrita vyana*: a obstrução do subtipo *vyana vata* pelo

prana vata. Se *vyana vata* estiver ocluído por *prana vata,* haverá perda de funções de todos os sentidos, além de perda de memória e do vigor (CHARAKA, [197?]; MADHAVI; SAURABH; SUREKHA, 2019; SUBISHA; JITHESH, 2023).

O tratamento da demência na medicina ayurvédica envolve alterações no estilo de vida e na alimentação, estabelecendo rotinas diária e sazonais, terapias ayurvédicas específicas e ervas com características *medhya rasayanas* – grupo de ervas medicinais que atuam no cérebro, no sistema nervoso, memória e cognição (FAROOQUI *et al.*, 2018; SINGH; NARSIMHAMURTHY; SINGH, 2008; SHARMA; KUMAR, 2019). Alguns desses métodos ainda não apresentam uma forma, de acordo com os métodos tradicionais da ciência moderna, de serem testados e validados, por isso optou-se nesse trabalho pela realização de uma revisão sobre os efeitos das plantas medicinais mais comumente utilizadas, cujos estudos seguiram os métodos científicos atuais.

Essas ervas medicinais ayurvédicas modulam os sistemas neuro-endócrino-imune e também são fontes ricas em antioxidantes e compostos anti-inflamatórios (FAROOQUI *et al.*, 2018). Dentre as principais ervas estudadas e utilizados estão o Brahmi (*Bacopa monnieri*), a Ashwagandha (*Withania somnifera*) e o Gotu kola (*Centella asiatica*), cujas evidências científicas sobre seus efeitos terapêuticos no tratamento da DA são abordadas nesta revisão.

2 JUSTIFICATIVA

A cada três segundos um novo caso de demência surge no mundo. Em 2019, estimava-se que 55,2 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência e o custo global estimado calculado para o mesmo período foi de US$ 1,3 trilhão. Em 2030 e 2050, a previsão é que o número de pessoas afetadas aumente para 78 e 139 milhões, respectivamente, sendo a DA a forma mais comum da demência, podendo contribuir para 60-70% dos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, 2023).

A abordagem terapêutica farmacológica convencional e acessível globalmente para o tratamento da DA envolve o uso de medicamentos para tratamento dos sintomas, sem atuação na progressão da doença, enquanto os novos medicamentos que retardam a progresso da doença, ainda em discussão pela comunidade científica, apresentam alto custo, além de efeitos colaterais importantes.

Diante desse cenário, é pertinente avaliar estratégias terapêuticas complementares ao tratamento convencional como as utilizadas em medicinas tradicionais. Estima-se que cerca de 80% da população mundial utilize medicinas tradicionais, sendo que, até março de 2022, 170 dos 194 Estados Membros da Organização Mundial de Saúde (OMS) relataram seu uso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Dentre essas abordagens terapêuticas tradicionais, estão o uso de plantas medicinais e seus constituintes que visam a melhora em funções cognitivas e na diminuição dos sintomas da DA (GREGORY *et al.*, 2021).

Dentre as medicinas tradicionais, a medicina Ayurvédica apresenta uma abordagem terapêutica com a inclusão de ervas e formulações que são fontes de antioxidantes e compostos anti-inflamatórios e atuam no sistema neuroendócrino-imune e em funções como a memória e a cognição, podendo, portanto, ser um fator diferencial na redução da progressão e no alívio de sintomas associados a doenças neurodegenerativas como a DA (FAROOQUI *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, faz-se importante conhecer, através de uma revisão da literatura, as evidências científicas sobre o uso de plantas medicinais reconhecidas dentro do Ayurveda para tratamento da DA.

3 OBJETIVO

Descrever, através de uma revisão de literatura, os achados científicos referentes ao uso de plantas medicinais reconhecidas dentro do Ayurveda para tratamento da DA.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca por artigos científicos na base de dados PubMed envolvendo o Ayurveda e a DA nos meses de julho a setembro de 2023. Duas terminologias foram utilizadas como estratégia de busca, conforme apresentado na **Tabela 1**, sendo as mesmas empregas de forma simultânea. Os termos foram pesquisados no MeSH (*Medical Subject Headings*), um dicionário de sinônimos de vocabulário controlado do NLM usado para indexar artigos para o PubMed. Os resultados encontrados se referem aos publicados até agosto de 2023.

Tabela 1 - Terminologias da estratégia de busca

	Terminologias		Resultados
01	Ayurvedic Medicine	Alzheimer's	54
02	Alzheimer's	Ayurveda	85

Nesta revisão, os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa ou inglesa, sobre a DA e a medicina ayurvédica que tiveram como abordagem de tratamento as ervas comumente utilizadas e os que abordavam isoladamente as plantas Ashwagandha (*Withania somnifera*), Brahmi (*Bacopa monnieri*) ou Gotu Kola (*Centella asiática*).

Os critérios de exclusão se relacionaram a artigos publicados há mais de 10 anos, estudos *in vitro*, *in sílico* ou em modelo animal, artigos não disponíveis para leitura completa e artigos que abordavam isoladamente o tratamento com ervas e formulações medicinais distintas das determinadas nos critérios de inclusão. Dentre os artigos excluídos, alguns apresentaram mais de um critério de exclusão. A **Figura 1** - Fluxograma de seleção de artigos com o resumo da metodologia utilizada.

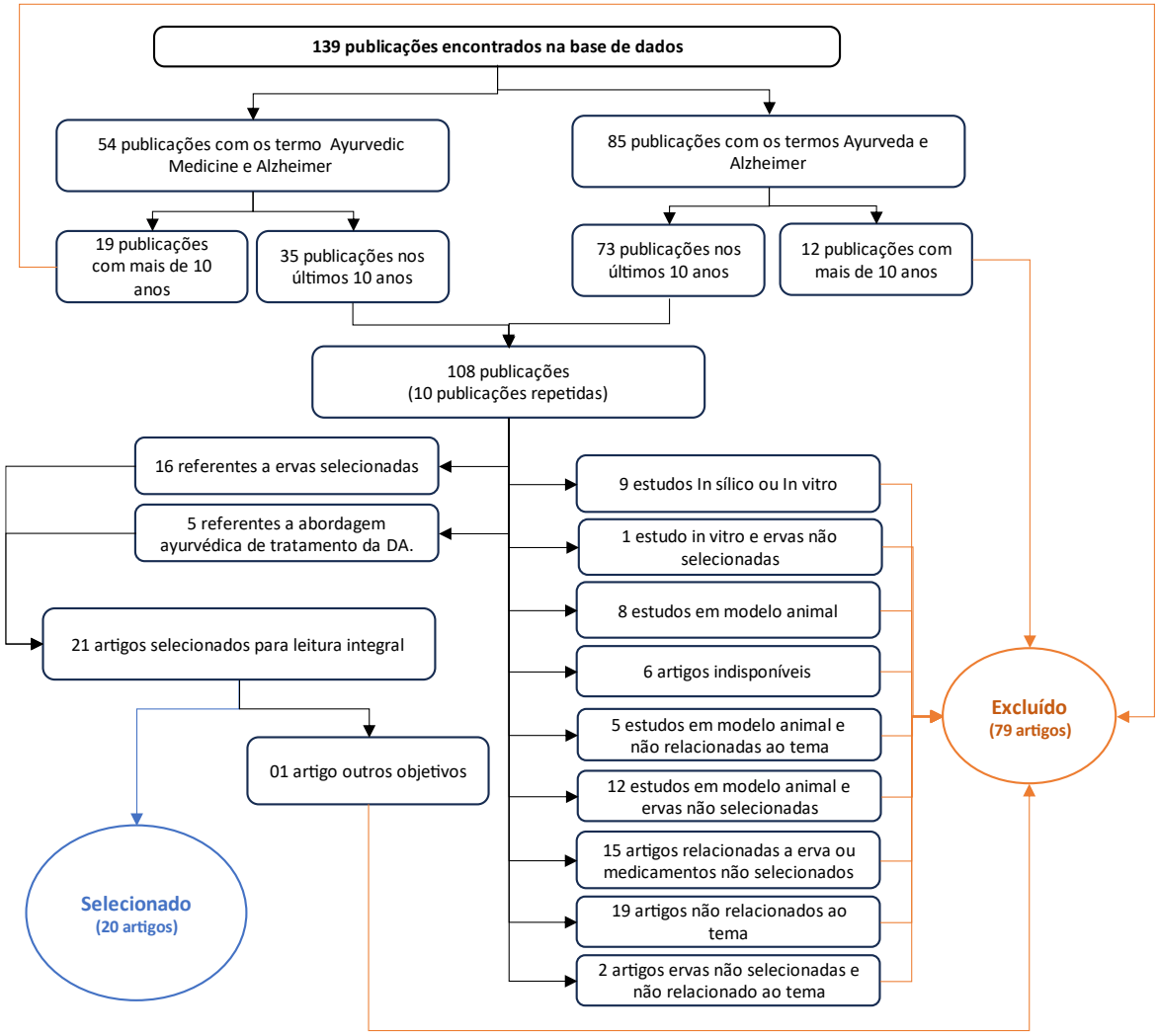

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos

Alguns artigos foram selecionados por busca manual, uma vez que haviam sido referenciados em diversos estudos incluídos nesta revisão, relatavam resultados relevantes dentro do objetivo deste trabalho, mesmo com data de publicação fora do período da busca realizada.

5 RESULTADOS

5.1 Busca e Seleção de Artigos

A busca realizada na base de dados do PubMed resultou em 139 publicações, das quais 31 foram excluídas por apresentarem publicação superior aos últimos 10 anos. As 108 restantes (10 publicações repetidas) foram relacionadas de acordo com as informações contidas em seu resumo e, dessas, 21 foram pré-selecionados por cumprirem os critérios de inclusão e que não possuírem os critérios de exclusão. Após a leitura completa desses artigos, 20 foram incluídos nesta revisão, sendo todos artigos de revisão. Desses, 11 referem-se à abordagem ayurvédica da DA com ervas e componentes ayurvédicos em geral, três se referem especificamente à erva Ashwagandha, cinco são relativos à Brahmi e um ao Gotu Kola. A estratégia de busca e seleção está representada na **Figura 1** - Fluxograma de seleção de artigos.

A busca manual resultou na inclusão de sete artigos, abrangendo quatro estudos clínicos, dois estudos em modelo animal e um estudo *in vitro*, todos referenciados nos artigos de revisão incluídos na busca, sendo que um deles obteve oito citações em artigos distintos, outro obteve seis citações em artigos diferentes, o estudo *in vitro* obteve cinco citações em diferentes artigos e os demais quatro citações.

5.2 Resultados Gerais

Sharma *et al*. (2019) apontam que a abordagem terapêutica de tratamento Ayurvédico com ervas e formulações medicinais nootrópicas para cuidados das consequências patológicas dos distúrbios neuropsiquiátricos e/ou neurodegenerativos apresenta benefícios na qualidade de vida do paciente atuando na memória, na cognição e no intelecto, devendo ser utilizados como terapia complementar à convencional, uma vez que sua utilização se mostra segura e eficaz, exibindo uma boa relação custo-benefício, embora exista a necessidade de realização de mais estudos (SHARMA *et al*., 2018).

Gayathri, Raghu e Fayaz (2022) e Sharma e Kumar (2019) afirmam que os medicamentos ayurvédicos possuem grande potencial para tratar a DA, apesar de existirem lacunas relacionadas à padronização, às diretrizes para a sua utilização e aos seus mecanismos de ação, além da necessidade de novos estudos abrangendo maior população amostral e grupos de controle apropriados. Para Gregory *et al*.

(2021), os estudos demonstram o potencial ainda devidamente inexplorado dos medicamentos fitoterápicos usados em medicinas tradicionais como o Ayurveda para tratamento da DA, evidenciando a necessidade de estudos devidamente padronizados.

Chakraborty *et al*. (2022) consideram a comprovação da potencialidade do uso de compostos naturais anti-inflamatórios para o tratamento da DA, tornando imprescindível que pesquisas adicionais visando avaliar a aplicabilidade clínica em estudos humanos bem controlados sejam realizadas.

Dey *et al*. (2017) partilham desses achados, ressaltando a importância do uso das terapias integrativas tradicionais e concluindo que o uso de plantas medicinais e de seus fitoconstituintes bioativos representam um grande potencial para o tratamento de doenças complexas como a DA. Para Srivastava *et al*. (2022), existem evidências suficientes na literatura demonstrando o uso promissor das ervas utilizadas na medicina ayurvédica para tratamento da demência, promovendo qualidade de vida a seus portadores, mas destaca, como os demais autores, a necessidade de uma padronização e da condução de mais estudos.

Kushwah *et al*. (2023) acrescentam ainda que o uso combinado desses medicamentos tradicionais com as práticas modernas pode melhorar as formulações para desenvolvimento de medicamentos promissores contra a DA e outras doenças neurodegenerativas, uma vez que plantas medicinais como as utilizadas dentro da medicina ayurvédica apresentaram propriedades neuroprotetoras, antiinflamatórias, de melhorias da função cognitiva e da memória. Nishteswar, Joshi e Karra (2014) concluem ser possível, utilizando-se a metodologia ayurvédica, o tratamento da DA através de uma combinação criteriosa das ervas tradicionais.

O **Quadro 1** apresenta as principais propriedades das ervas descritas nos artigos selecionados, tanto nos artigos com descrição mais geral de ervas ayurvédicas, descritos acima, quanto nos artigos que abordam, de forma específica, as ervas Ashwagandha, Brahmi e Gotu Kola, cujos principais achados serão discutidos na seção a seguir.

Quadro 1 - Resumo das principais propriedades das ervas ayurvédicas

Erva ayurvédica	Propriedade evidenciada	Referência
Brahmi	Ação ansiolítica	Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022
Gotu Kola		Chakraborty *et al*., 2022
Ashwagandha		Chakraborty *et al*., 2022; Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022
Brahmi	Ação antidepressiva	Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022; Sadhu *et al.,* 2014
Gotu Kola		Chakraborty *et al*., 2022; Lokanathan *et al.,* 2016
Ashwagandha	Ação antiinflamatória	Chakraborty *et al*., 2022; Dar; Hamid; Ahmad, 2015
Brahmi		Dubey; Chinnathambi, 2019; Gregory *et al*., 2021; Sharma; Kumar, 2019; Sadhu *et al.,* 2014
Brahmi	Ação antioxidante	Chaudhari *et al*., 2017; Dubey; Chinnathambi, 2019; Gregory *et al*., 2021; Sadhu *et al.,* 2014
Gotu Kola		Lokanathan *et al.,* 2016; Sharma *et al*., 2018
Ashwagandha		Gregory *et al*., 2021; Srivastava *et al*., 2022
Brahmi	Ação benéfica na retenção de novas informações	Nishteswar; Joshi; Karra, 2014
Ashwagandha	Atividade anticolinesterásica (AChE)	Dar; Hamid; Ahmad, 2015; Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022
Gotu Kola		Sharma *et al*., 2018
Brahmi		Srivastava *et al*., 2022
Ashwagandha	Inibição da produção de Aβ	Chakraborty *et al*., 2022; Srivastava *et al*., 2022
Brahmi	Melhora cognitiva	Chakraborty *et al*., 2022; Chaudhari *et al*., 2017; Dey *et al*., 2017; Fatima *et al*., 2022; Srivastava *et al*., 2022; Sadhu *et al.,* 2014
Gotu Kola		Lokanathan *et al.,* 2016; Dey *et al*., 2017; Sharma; Kumar, 2019; Sharma *et al*., 2019; Wattanathorn *et al*., 2008
Ashwagandha		Dar; Hamid; Ahmad, 2015; Gregory *et al*., 2021; Syed *et al*., 2021; Sehgal *et al*., 2012
Gotu Kola	Melhora da função executiva	Chakraborty *et al*., 2022
Ashwagandha		Gregory *et al*., 2021
Brahmi		Gregory *et al*., 2021
Brahmi	Melhora da memória de longo prazo	Fatima *et al*., 2022

Brahmi	Melhora da memória de curto e longo prazo	Nishteswar; Joshi; Karra, 2014
Ashwagandha	Melhora da memória de trabalho auditivo-verbal	Gregory *et al*., 2021
Gotu Kola	Melhora da memória de trabalho	Sharma *et al*., 2019; Wattanathorn *et al*., 2008
Brahmi	Melhora na aprendizagem	Fatima *et al*., 2022; Nishteswar; Joshi; Karra, 2014; Raghav *et al*., 2006
Brahmi	Melhora na aprendizagem verbal	Sharma *et al*., 2019
Brahmi	Melhora na memória	Chaudhari *et al*., 2017; Dey *et al*., 2017; Fatima *et al*., 2022; Sharma *et al*., 2019; Sadhu *et al.,* 2014; Raghav *et al*., 2006; Roodenrys *et al*., 2002
Gotu Kola		Chakraborty *et al*., 2022; Gregory *et al*., 2021; Lokanathan *et al*., 2016; Sharma; Kumar, 2019
Gotu Kola	Melhora no humor	Gregory *et al*., 2021; Sharma; Kumar, 2019; Sharma *et al*., 2019; Wattanathorn *et al*., 2008
Ashwagandha	Neuroproteção	Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022; Gregory *et al*., 2021; Sehgal *et al*., 2012
Brahmi		Dubey; Chinnathambi, 2019; Gregory *et al*., 2021; Fatima *et al*., 2022; Sharma; Kumar, 2019; Srivastava *et al*., 2022
Gotu Kola		Lokanathan *et al*., 2016
Ashwagandha	Neuroregeneração	Dar; Hamid; Ahmad, 2015; Gregory *et al*., 2021; Srivastava *et al*. (2022); Syed *et al*., 2021; Kuboyama *et al*., 2006
Brahmi		Fatima *et al*., 2022
Gotu Kola		Lokanathan *et al*., 2016
Brahmi	Prevenção da agregação de Aβ e formação de fibrilas	Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022
Ashwagandha		Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022; Jayprakasam *et al*., 2010
Brahmi	Prevenção na formação de fibrilas	Fatima *et al*., 2022
Brahmi	Redução da fosforilação da tau	Fatima *et al*., 2022
Gotu Kola	Redução da neurotoxidade de Aβ	Kushwah *et al*., 2023; Lokanathan *et al*., 2016; Sharma; Kumar, 2019
Brahmi		Chaudhari *et al*., 2017; Srivastava *et al*., 2022
Ashwagandha		Dey *et al*., 2017; Sehgal *et al*., 2012; Jayprakasam *et al*., 2010
Brahmi	Redução dos níveis de Aβ	Gregory *et al*., 2021; Fatima *et al*., 2022; Sharma; Kumar, 2019
Gotu Kola		Chakraborty *et al*., 2022; Gregory *et al*., 2021
Ashwagandha		Syed *et al*., 2021
Ashwagandha	Redução do stress oxidativo	Dar; Hamid; Ahmad, 2015

Gotu Kola		Dey *et al*., 2017; Gregory *et al*., 2021; Sharma; Kumar, 2019
Brahmi		Dubey; Chinnathambi, 2019; Gayathri; Raghu; Fayaz, 2022

5.3 Resultados por erva selecionada

5.3.1 Ashwagandha (*Withania somnifera*)

Kuboyama, Tohda e Komatsu (2014), Srivastava *et al*. (2022) e Dar, Hamid e Ahmad (2015) destacam o uso promissor da Ashwagandha no tratamento e no combate à DA devido a evidências na sua atuação no crescimento de neuritos, na revitalização das funções sinápticas, na regeneração axonal, na melhoria da memória e na neuroproteção contra a toxicidade de Aβ. Foi revelado, ainda, a atividade anticolinesterásica e de prevenção da fibrilação ou agregação de Aβ (DAR; HAMID; AHMAD, 2015; GAYATHRI; RAGHU; FAYAZ, 2022). Em células neuronais humanas, a Ashwagandha apresentou melhoria na toxicidade de Aβ. Em modelo animal, seus componentes demonstraram proteção contra a toxicidade de Aβ, evitando a formação de fibrilhas. E, em modelagem molecular os componentes bioativos withanamidas A e C demonstraram prevenir a formação de fibrilas e, assim, proteger as células da toxicidade Aβ (DEY *et al*., 2017; JAYAPRAKASAM *et al*., 2010).

Estudos recentes demonstraram melhorias nas funções cognitivas e na memória de pacientes com demência, uma vez que se descobriu que a Ashwagandha facilita o nível de colinérgicos, como acetilcolinesterase, e atividades dopaminérgicas no cérebro (SRIVASTAVA *et al*., 2022).

Syed *et al*. (2021) apontam que o uso de fitoquímicos seria uma solução promissora para doenças neurodegenerativas e ervas como a Ashwagandha tiveram as suas propriedades evidenciadas em vários estudos clínicos e em modelo animal. Dentre os resultados apresentados pelos autores, foi evidenciado, em modelo animal da DA, melhora dos déficits cognitivos com evidência de depuração de Aβ, protegendo, assim, os neurônios de sua toxicidade com o uso dos componentes da Ashwagandha. Foi evidenciado também propriedade de neuroproteção, atenuação da neurodegeneração induzida por Aβ, regenerando axônios, dendritos e sinapses. Também foi demonstrado capacidade de alguns dos seus constituintes ativos em reverter os déficits cognitivos e patologias da DA. Em seus estudos, com a administração do extrato da raiz da Ashwagandha em modelo animal para a DA, Sehgal *et al* (2012) evidenciaram o aumento de Aβ no plasma sanguíneo, relacionando-o à atividade neuroprotetora contra a toxicidade Aβ, relatando também

melhora na memória, reversão dos déficits comportamentais e redução da carga amiloide.

Gregory *et al*. (2021) destacam a Ashwagandha como uma das ervas muito utilizadas para o tratamento da DA e evidenciam as propriedades em seus componentes como antioxidante, neuroprotetora, neuroregenerativa, bloqueadora da produção de Aβ e com ações na melhoria da memória de trabalho auditivo-verbal, função executiva, velocidade de processamento e cognição social.

Em modelo animal da DA, foi demonstrado que sua utilização aumentou a densidade axonal no cérebro e melhorou o comprometimento da memória de reconhecimento de objetos, sugerindo a indução na recuperação acentuada de neuritos, sinapses e memória. Também foi demonstrado efeito redutor de Aβ, reversão de déficits de memória comportamental e diminuição do nível de Aβ no córtex cerebral e no hipocampo, apresentando, porém, aumento no plasma sanguíneo (KUBOYAMA; TOHDA; KOMATSU, 2014). Kuboyama *et al*. (2006) apresentam, ainda, em estudo com modelo animal, a indução no crescimento de neuritos em neurônios corticais estimulados por um constituinte específico da Ashwagandha, o withanoside IV, demonstrando melhora nos déficits de memória.

Em estudo realizado a nível molecular, suas raízes se mostraram benéficas no tratamento da DA, inibindo a produção de Aβ, diminuindo a morte celular por apoptose, restaurando a função sináptica e aumentando a atividade antioxidante. Existem estudos que demostram sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica de forma a diminuir a inflamação no cérebro, com potencial no alívio da DA (CHAKRABORTY *et al*., 2022; SRIVASTAVA; RAGHU; FAYAZ, 2022).

5.3.2 Brahmi (*Bacopa monnieri*)

Estudos relacionados ao uso do Brahmi para memória confirmaram a sua atuação na aquisição de memória, na memória espacial, na de curto prazo e na recordação tardia, apresentando também indícios na melhora da aprendizagem verbal (SHARMA *et al.*, 2019) e ação terapêutica no tratamento da amnésia (SRIVASTAVA *et al*., 2022). Esses resultados também foram destacados por Nishteswar, Joshi e Karra (2014), que apresentaram efeitos relacionados à melhorias na aprendizagem, na memória de curto e de longo prazo e ação benéfica na retenção de novas informações.

Sua atividade neuroprotetora foi evidenciada nas regiões do córtex pré-frontal, do hipocampo e do corpo estriado cerebral (SRIVASTAVA *et al*., 2022), apresentando propriedades de proteção contra o estresse oxidativo, prevenção da agregação de Aβ e de formação de fibrilas, conforme descrito por Gayathri, Raghu e Fayaz (2022). No entanto, os autores pontuaram que, apesar desses achados, é necessária a confirmação para casos da DA. Srivastava *et al*. (2022) apresenta resultados que demonstraram características inibitórias das atividades de acetilcolina e colina acetiltransferase nos receptores colinérgicos muscarínicos do córtex frontal e do hipocampo e proteção contra ataques induzidos por placas Aβ. Esses achados também foram descritos por Sharma e Kumar (2019) em modelo animal em que Brahmi demonstrou proteção em neurônios colinérgicos no núcleo septal medial que se projeta no hipocampo e inibição da degeneração de neurônios colinérgicos e seus extratos, diminuição da deposição de Aβ e de danos ao hipocampo induzidos por estresse. Para esses autores, os maiores efeitos anti Alzheimer são suas características nootrópicas e antiinflamatórias, a eliminação de radicais livres e a diminuição da deposição de Aβ.

Dubey e Chinnathambi (2019) destacaram evidências que sugerem propriedade defensiva do Brahmi contra a toxicidade mediada por Aβ, além da redução nos níveis de acetilcolina induzidos por β-amilóide nas células. Eles concluem ainda que o Brahmi apresenta potencial eficácia terapêutica contra a patologia mediada pela proteína tau, apesar desse efeito não ter sido estudado representativamente.

Fatima *et al*. (2022) apresentam que os constituintes ativos do Brahmi se mostraram promissores para intervenção terapêutica contra doenças neurodegenerativas como a DA e afirmam a necessidade de maiores estudos para a explorar sua intervenção terapêutica para vários distúrbios neuropatológicos. Nos estudos destacados, foram evidenciadas a proteção da citotoxicidade e dos danos ao DNA dos neurônios implicados na DA e a reparação dos neurônios lesados, aumentando a atividade da quinase e a síntese neuronal. Em relação ao seu efeito em taupatias, existem indícios que sugerem redução da fosforilação da tau e prevenção na formação de fibrilas, aumentando as atividades neuroprotetoras, tendo também a característica de reduzir os níveis de Aβ. Propriedades como melhorias na memória, na memória espacial de longo prazo, no déficit cognitivo e de aprendizado também foram evidenciados, assim como a prevenção de doenças

neurodegenerativas, neuroproteção contra doenças mentais como depressão, ansiedade, DA e distúrbios neurológicos, devido às suas qualidades antioxidante e antiinflamatórias.

Foram relatadas também melhorias em distúrbios comportamentais como depressão e ansiedade (GAYATHRI; RAGHU; FAYAZ, 2022). Srivastava *et al*. (2022) apresenta resultados referentes ao aumento na função cognitiva e Dey *et al*. (2017) destacam achados em estudos com humanos onde o Brahmi apresentou melhora na memória, na cognição e na atenção, além de redução na taxa de esquecimento de informações recém-recebidas. Em modelo animal de DA, essa erva apresentou melhora na função cognitiva e no número de neurônios colinérgicos.

Dentre os estudos avaliados com o Brahmi por Gregory *et al*. (2021), foram evidenciadas propriedades antioxidante, antiinflamatória, bloqueadora da produção de Aβ, além da melhoria na memória, na atenção, em funções executivas, inibição da morte de células neurais, no retardo do envelhecimento cerebral e melhoria na função cardíaca. Em estudo realizado com indivíduos que sofriam com deficiência cognitiva leve, obteve-se melhora significativa em medição realizada utilizando a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva (ADAS-Cog) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR), instrumentos esses associados ao desempenho cognitivo e DA.

Para Shalini, Neelakanta e Sriranjini (2021), os estudos demonstram claras evidências do potencial do Brahmi como aliado ao tratamento das doenças neurodegenerativas, citando características de potencial neuroprotetor e nootrópico devido à sua ação antioxidante, colinérgica, de inibição da acetilcolinesterase e/ou ativação da colina acetiltransferase, anti β-amilóide, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e modulação de neurotransmissores. Porém, destacam que estudos devidamente padronizados, incorporando os conceitos trazidos pelo Ayurveda, e em humanos, devem ser conduzidos. Em modelo animal, foram evidenciados reversão na depleção acetilcolina, restauração na memória espacial e redução na atividade da acetilcolinesterase no córtex pré-frontal e no hipocampo, além de melhoria no comportamento cognitivo. Em humanos, foram evidenciadas suas propriedades de melhoria da memória e na capacidade de retenção de novas informações.

Ainda em estudos humanos, Roodenrys *et al* (2002) apresenta, em estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo, que o uso de Brahmi melhorou a memória de curto prazo após 03 meses em indivíduos saudáveis de 40 a 65 anos de

idade, não apresentando diferenças significativas na memória de trabalho, atenção ou recuperação de informações da memória de longo prazo adquiridas antes da realização do estudo. Sadhu *et al* (2014), em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ativo em idosos de 60 a 75 anos de idade saudáveis e pacientes com demência senil do tipo Alzheimer, utilizaram formulação poliherbal contendo extratos de *Bacopa monnieri* e descreveram melhorias nas funções cognitivas, na recordação de palavras, na capacidade de atenção e na depressão, além de redução nos indicadores inflamatórios e de estresse oxidativo nos pacientes com demência. Raghav *et al*. (2006), em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com indivíduos acima de 55 anos e queixas de comprometimento da memória, utilizaram extratos de *Bacopa monnieri* e observaram resultados de melhora no controle mental, na memória lógica e na aprendizagem.

Chaudhari *et al*. (2017) demonstraram acreditar no enorme potencial do Brahmi para combate à DA devido aos resultados promissores dos estudos em animais, ressaltando que ensaios clínicos multicêntricos fazem-se necessários para avaliação de sua eficácia e segurança. Basheer *et al*. (2022), por outro lado, pontuam que, nos estudos selecionados para avaliação, não houve evidências suficientemente comprobatórias dos benefícios do uso do Brahmi para o tratamento da DA.

5.3.3 Gotu Kola (*Centella asiática*)

Lokanathan *et al* (2016) considera que o Gotu Kola tem propriedades neuroprotetoras e neurorregenerativas evidenciadas em modelos animais e em humanos e mostra-se como uma droga promissora contra a neuroinflamação induzida por Aβ e o estresse oxidativo. Destaca, no entanto, a necessidade de mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos de ação e identificação de quais compostos estão efetivamente desempenhando tal atividade. Ele evidencia propriedade antioxidante (responsável pela melhora na capacidade mental), neuroprotetora, antidepressiva, e neurorregenerativa, demonstrado também a sua atribuição na melhora na memória, na função cognitiva, na memória de trabalho e no humor (SHARMA *et al*., 2019). Em relação ao processo de aprendizado, não foi comprovada a melhora de aprendizagem (LOKANATHAN *et al*., 2016).

Gregory *et al*. (2021) evidenciaram também resultados relativos à redução do estresse oxidativo e dos níveis Aβ, promoção de crescimento dendrítico, melhora da

saúde mitocondrial, do humor e da memória. Dey *et al*. (2017) evidencia também esses achados, apresentando resultados em modelo animal de redução da patologia Aβ no cérebro de camundongos através da modulação da resposta ao estresse oxidativo, diminuição na perda cognitiva e no estresse oxidativo .

Em modelo *in vitro* foi demonstrada sua capacidade de promover o alongamento de neuritos e, em *in vivo,* foi observado aumento significativo da arborização dendrítica dos neurônios do hipocampo, do comprimento dendrítico e dos pontos de ramificação dendrítica, mudanças essas que podem estar relacionadas a melhorias no aprendizado e na memória. Em relação à DA, achados em relação ao combate à neurotoxicidade de Aβ, prevenindo morte celular por sua indução, e melhora na memória foram evidenciados, porém, em estudo de dissecação em modelo animal, não foi observada diferença significativa no conteúdo de Aβ (LOKANATHAN *et al*., 2016).

Chakraborty *et al*. (2022) evidenciaram que, em estudos pré-clínicos, foram relacionadas atividades antiestresse, antidepressiva, ansiolítica e de prevenção de convulsões. Já em modelo animal, foi demonstrada redução no acúmulo de β-amilóide, atuação nas vias metabólicas relacionadas à DA, melhora na memória e na função executiva e redução na disfunção mitocondrial do hipocampo. Em estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo com 28 participantes saudáveis, Wattanathorn *et al*. (2008) demonstraram indícios relativos a melhorias na velocidade e na precisão da memória de trabalho, na função cognitiva e em alterações de humor.

Sharma e Kumar (2019) destacaram que, devido às suas propriedades antioxidantes, o Gotu Kola apresentou melhora na memória e na promoção da longevidade, ajudando também na prevenção de deficiências cognitivas, no alívio do estresse oxidativo associado à DA e dos transtornos de humor, caracterizando-se por diminuir a morte celular devido à Aβ. Dentre seus maiores efeitos anti Alzheimer, destacam-se a melhora na retenção de memória, a prevenção de deficiências cognitivas, efeitos antioxidantes, redução da toxidade de Aβ, alteração da função mitocondrial e alívio no humor.

6 DISCUSSÃO

Todos as publicações incluídas nesta revisão abordam ervas medicinais utilizadas em medicinas tradicionais como o Ayurveda como forma de tratamento complementar ao convencional para doenças neurodegenerativas como a DA. Os trabalhos descrevem suas aplicabilidades, eficácias e formas de utilização, sendo destacadas, nesta revisão, os efeitos relativos às plantas medicinais Ashwagandha, Brahmi e Gotu Kola.

6.1 Aplicabilidade

Na farmacologia ayurvédica, a atuação de determinada substância no organismo é relacionada a características como seu sabor (*rasa*), sua qualidade (*gunas)*, seu efeito pós digestivo (*vipaka*) e sua potência (*virya*), sendo sua ação (*karma*) diretamente relacionada com o estado geral de equilíbrio (incluindo os *doshas* e os *gunas*) do indivíduo, que é avaliado através de uma visão holística personalizada e integrada. Essa individualização amplia o espectro de quais ervas e formulações clássicas ayurvédicas são indicadas para o tratamento de uma determinada condição. A recomendação de determinadas plantas medicinais para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos e cognitivos se dá principalmente devido à ação *rasayana* (rejuvenecedora) dessas ervas. Ervas *rasayanas* constituem uma importante classe de ervas dentro da medicina ayurvédica, conferindo ação rejuvenescedora e tônica, atuando no envelhecimento saudável, na memória, no intelecto, na imunidade e em condições degenerativas,sendo que pesquisas recentes relacionam essas características a propriedades antioxidantes, imunomoduladoras, adaptógenas e citoprotetoras (BALASUBRAMAN *et al.*, 2012; SHARMA; MARTINS, 2020).

Na literatura analisada, foram evidenciadas propriedades como neuroproteção, e neuroregeneração, melhoria cognitiva e de memória, não se limitando a essas. Esses indícios indicam, como descrito nos artigos analisados, o imenso potencial no uso dessas ervas medicinais para tratamento de condições neurodegenerativas que, apesar dessa grande potencialidade, apresentam um número pequeno de estudos clínicos descritos na literatura disponível (CHAKRABORTY *et al*., 2022; GREGORY *et al*., 2021; SHARMA *et al*., 2018, 2019).

Dentre as dificuldades relatadas, estão a falta de padronização e de diretrizes atuais das medicações ayurvédicas comumente utilizadas. (GAYATHR; RAGHU; FAYAZ, 2022; SHARMA *et al*., 2019). Elas podem conter apenas uma erva individual, um conjunto de plantas medicinais ou formulações específicas que possuem diferentes componentes naturais agregados às ervas medicinais. O veículo de condução dessas ervas medicinais também possui enorme heterogeneidade, podendo, por exemplo, ser na forma de comprimidos, decocção, extrato seco, resina de goma, *ghee* (manteiga clarificada), dentre outros. Essas diferenças contribuem, ainda, para dúvidas em relação aos mecanismos de ação dessas ervas medicinais.

Deve ser ressaltado, ainda, que, dentre os estudos clínicos apresentados, foram utilizadas amostras limitadas e não necessariamente representativas, o que pode interferir no poder estatístico. Sendo assim, os resultados podem ser apenas sugestivos e precisam ser avaliados com cautela, no entanto, essa observação não invalida os achados encontrados, mas reforça a necessidade da execução de melhores e maiores estudos devidamente padronizados.

6.2 Ervas selecionadas

A raiz de Ashwagandha apresenta os sabores *tikta* (amargo) e *kasaya* (adstringente), as qualidades *laghu* (leve) e *snigdha* (oleosa), efeito pós digestivo *madhura* (doce) e potência *usna* (quente) que lhe conferem ação *kaphavatahara* (nos *dosha kapha* e *vata*), com indicação terapêutica em condições como *vatavyadhi* (em que o *vata dosha* está desregulado), além de possuir ação *rasayana* (rejuvenescedora) (HEDGE; A., 2019). Dentre os resultados apresentados, estão atividades ansiolíticas, antiinflamatórias, anticolinesterásicas, antioxidantes, de ação na deposição e na toxidade de placas Aβ, de neuroregeneração e neuroproteção e de atuação na função cognitiva; porém, não foram relatados resultados significativos em relação à melhora da memória (CHAKRABORTY *et al*., 2022; DAR; HAMID; AHMAD, 2015; GAYATHRI; RAGHU; FAYAZ, 2022; GREGORY *et al.*, 2021; SRIVASTAVA *et al*., 2022; SYED *et al*., 2021).

Como possíveis mecanismos de ação, são destacados importantes constituintes como os withanolides e withanosides. Os withanolide A, withanoside IV e withanoside VI foram identificados como promotores da regeneração axonal e sináptica, possibilitando a reconstrução de redes neuronais. A promoção do crescimento axonal foi conferido pelo withanolide A e dos dendritos estendidos pelos

withanosídeos IV e VI (CHAKROVORTY *et al*., 2023; KUBOYAMA *et al*., 2014). Ao withanolide A foi também atribuído diferentes modulações relacionadas à proteína precursora beta-amilóide e à sua depuração, sendo que, dentre as possíveis atuações, está a redução de Aβ pelo incremento da produção de peptídeo secretado (APPα) solúvel não tóxico, atenuando a produção de Aβ. Para o withanoside IV, a metabolização em sominona parece ser fundamental, pois acredita-se que esse é o principal composto bioativo que promove o crescimento axonal (KUBOYAMA *et al*., 2014; KUBOYAMA *et al*, 2006; SYED *et al.,* 2021). Jayaprakasam *et al*. (2009) apontam, ainda, a proteção das células PC12 da toxidade Aβ, sugerindo que as withanamidas A e C se ligam ao peptídeo beta-amiloide, suprimindo, assim, a formação de fibrilas, o que pode contribuir no combate à DA. Sehgal *et al* (2012) propõem que a depuração de Aβ no cérebro com o uso de extrato de Ashwagandha pode ser resultante da regulação positiva da proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP) no fígado e na forma solúvel de LRP (sLRP) no plasma, onde Aβ é finalmente degradado na periferia.

A Ashwagandha parece também atuar inibindo a ativação do fator nuclear- κB (NF-κB), que, em portadores da DA, está aumentado no córtex cerebral, promovendo a transcrição de genes de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-α, levando ao acúmulo de placas Aβ e à hiperfosforilação da proteína tau. Além disso, o NF-κB está envolvido na excitotoxicidade do glutamato induzida por Aβ (FAROOQUI, *et al*., 2018; SUN *et al*., 2022).

Farooqui *et al*. (2018) destacam, ainda, interação com o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), um importante fator de transcrição que reduz o estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção mitocondrial em vários modelos da DA, condição na qual foi observado seu declínio (DAVIES *et al*., 2021; Palliyaguru *et al*., 2016). Os autores ainda pontuam uma provável ação como inibidor da excitotoxicidade mediada pelo receptor NMDA (N-metil-D- aspartato).

Ainda foi conferido ao extrato aquoso da raiz de Ashwagandha a função de agonista do receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA), atuando, portanto, contra a disfunção de sinalização GABAérgica, uma possível via de contribuição no tratamento da DA e na função ansiolítica (CHAKROVORTY *et al*., 2023; SYED *et al*., 2021).O Brahmi apresenta os sabores *tikta* (amargo), *kasaya* (adstringente) e *madhura* (doce), as qualidades *laghu* (leve) e *sara* (móvel), efeito pós digestivo *madhura* (doce) e potência *sita* (frio), que lhe conferem ação *tridosha* (nos três *doshas*)

com *karma* (ação) que se relaciona a atividades como *medhya rasayana* (nootrópica), *rasayana* (rejuvenecedora), *smritivardhaka* (melhora de memória), dentre outras (HEDGE; A., 2019). Dentre os resultados apresentados, estão atividades ansiolítica, antidepressiva, antiinflamatória, antioxidante, de prevenção e redução da formação de placas Aβ e de fibrilas, de neuroregeneração e neuroproteção, de melhoria na função cognitiva, memória e aprendizagem (CHAKRABORTY *et al*., 2022; CHAUDHARI *et al*., 2017; DEY *et al*., 2017; DUBEY; CHINNATHAMBI, 2019; FATIMA *et al*., 2022; GAYATHRI; RAGHU; FAYAZ, 2022; GREGORY *et al*., 2021, SHARMA *et al*., 2019; SHARMA; KUMAR, 2019; SRIVASTAVA *et al*., 2022).

Estudos sugerem que os componentes bioativos do Brahmi, dentre eles bacósídeos, alcalóides, glicosídeos, flavonóides e saponinas, podem estar atuando em múltiplos alvos, tais como: receptores glutamatérgicos, GABAérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, juntamente com marcadores de estresse oxidativo e redução de marcadores inflamatórios, sendo os bacosídeos A e B os principais responsáveis pela maioria dos efeitos neurofarmacológicos e nootrópicos (FATIMA *et al.*, 2022; SADHU *et al*., 2014; SHARMA; KUMAR, 2019).

A atuação na neuroinflamação pode se dar através da regulação negativa de citocinas inflamatórias tais como a IL-1β, IL-6 e TNF-α, atenuando atividade da caspase-1, 3 e 10, o que leva à proteção dos neurônios contra a inflamação (DUBEY; CHINNATHAMBI, 2019; FATIMA *et al*., 2022; SRIVASTAVA *et al.*, 2022).

Uma das hipóteses das quais discorre sobre a propriedade do Brahmi atuar na proteção na patologia mediada por tau se fundamenta na sua regulação negativa à hiperfosforilação da proteína tau, o que atua na viabilidade das células PC12. Ainda, os bacopasídeos II, XII e a nicotina parecem interagir com o domínio R hiperfosforilado, prevenindo a formação de fibrilas (DUBEY; CHINNATHAMBI, 2019; FATIMA *et al*., 2022). Além disso, possíveis mecanismos de ação são o aumento da expressão dos fatores Nrf2 e NF-κB, assim como ocorre com a Ashwagandha (DUBEY; CHINNATHAMBI, 2019).

Adicionalmente, são atribuídos aos bacosídeos atividade de lipoxigenase e eliminação dos radicais livres, protegendo contra a citotoxicidade e danos ao DNA implicados na DA, além do aumento da glutationa peroxidase, que quela o ferro, aumentando a vasodilatação cerebral mediada pelo óxido nítrico, o que pode explicar as melhorias relativas na memória total e na regulação dos processos de fosforilação/desfosforilação da membrana, com aumento na renovação de proteínas

e RNA em certas regiões do cérebro, como o hipocampo (CHAUDHARI *et al*., 2016; FAROOQUI *et al*., 2018). A redução do estresse oxidativo associado ao β-amilóide ainda pode estar conectado à inibição da peroxidação lipídica, quelação do ferro e outros metais divalentes (SRIVASTAVA e*t al*., 2022).

O Gotu Kola apresenta grande semelhança ao Brahmi, possuindo os sabores *tikta* (amargo), *kasaya* (adstringente) e *madhura* (doce), as qualidades *laghu* (leve) e *sara* (móvel), efeito pós digestivo *madhura* (doce) e potência *sita* (frio), que lhe conferem ação *tridosha* (nos três *doshas*) com *karma* (ação) que se relaciona a atividades como *medhya rasayana* (nootrópica), *rasayana* (rejuvenecedora), *smritivardhaka* (melhora de memória), dentre outras (HEDGE e A., 2019). Dentre os resultados apresentados, estão atividades ansiolítica, antidepressiva, antioxidante, de redução nos níveis e na toxidade de placas Aβ, de neuroproteção e neuroregeneração, de melhoria na função cognitiva, memória e humor (CHAKRABORTY *et al*., 2022; DEY *et al*., 2017; GREGORY *et al*., 2021; KUSHWAH *et al*., 2023; LOKANATHAN *et al.*, 2016; SHARMA; KUMAR, 2019; SHARMA *et al*., 2018, 2019).

É sugerido que, a nível molecular, seus bioconstituintes são capazes de reduzir a morte celular induzida por peróxido de hidrogênio, diminuir os níveis de radicais livres e inibir a morte de células neurais mediada por Aβ, podendo alterar a função mitocondrial, já que sua disfunção contribui para a neuro degeneração (FAROOQUI *et al.*, 2018; SRIVASTAVA *et al*., 2022).

Seu efeito de neuro regeneração pode ser relacionado a importantes vias de sinalização, como proteína quinase A (PKA), óxido nítrico e vias MAPK/ERK/RSK, atuando na regeneração e na modulação da sobrevivência de células neuronais contra a apoptose. Sua ação oxidante, por sua vez, pode estar relacionada aos seus polifenóis e flavonóides, sendo sugerido, ainda, que essa erva possui substâncias ativas, como ácidos cafeoilquínicos, que parecem prevenir a morte celular induzida por Aβ e a inibição de enzimas como a acetilcolinesterase (AchE), podendo aumentar a disponibilidade de acetilcolina para a transmissão colinérgica, fatores esses importantes no potencial combate à DA (LOKANATHAN *et al.*, 2016; SRIVASTAVA *et al*., 2022). O Brahmi e o Gotu Kola foram relacionados, em diferentes estudos, com o nome popular *Mandukaparni*, evidenciando uma outra dificuldade encontrada em relação à padronização e identificação correta da espécie vegetal devidamente referenciada nos textos clássicos ayurvédicos, que são, respectivamente, *Bacopa*

monnieri e *Centella asiática*, esse último também identificado como *Mandukaparni* (HEDGE; A., 2019).

Os resultados apresentados indicam o potencial de utilização dessas ervas e de seus bioconstituintes para tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA, assim como a necessidade da condução de estudos clínicos bem elaborados, padronizados e multicêntricos.

6.3 Eventos adversos

Dentre os estudos destacados, não foram apresentados efeitos adversos severos ou interação medicamentosa com medicações convencionais comumente utilizadas para tratamento da DA , indicando segurança na utilização dessas ervas em dosagem e forma de administração indicadas. No entanto, apesar dessas evidências, maiores estudos continuam sendo necessários para comprovação satisfatória, visto que o número de pesquisas conduzidas ainda é pequeno (BASHEER *et al*., 2022; CHAUDHARI *et al*., 2017; GREGORY *et al*., 2021; SHALINI; NEELAKANTA; SRIRANJINI, 2021; SHARMA *et al*., 2019; SYED et al., 2021).

7 CONCLUSÃO

As projeções do impacto global do número de novos casos de demência, incluindo a DA nos próximos anos, e as dificuldades encontradas em relação à eficácia e à acessibilidade ao tratamento clássico deixam clara a urgente necessidade de inserção de práticas terapêuticas integrativas e complementares que se mostrem potencialmente positivas no alívio de sinais e sintomas de maneira complementar aos tratamentos convencionais estabelecidos pela medicina. Nesse sentido, estudos têm sido conduzidos observando-se terapêuticas utilizadas por medicinas tradicionais como a Ayurvédica através de produtos naturais, tais como o uso de ervas medicinais com características específicas que anunciam propriedades de neuroproteção, neuroregeneração, e de atuação na memória e na cognição, como potenciais substâncias para o desenvolvimento de novos fármacos que possam contribuir no manejo clínico dessa condição. Apesar desses indícios, os estudos existentes ainda apresentam lacunas importantes a serem consideradas, impossibilitando elucidar os reais mecanismos de ação pelos quais os componentes bioativos dessas ervas atuam. Sendo assim, para que tais ervas e seus bioconstituintes possam ser de fato validados são necessários estudos clínicos randomizados, multicêntricos, devidamente padronizados e com rigor científico e metodológico para comprovação de sua eficácia e utilização com repercussões clínicas futuras.

8 REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Association, 2023. Disponível em: https://www.alz.org/. Acesso em: 21 jun. 2023.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. Alzheimers Dement 2023; 19(4). DOI 10.1002/alz.13016. Disponível em: https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf. Acesso em: 15 jun. 2023.

BALASUBRAMANI, Subramani Paranthaman et al. Plant-based Rasayana drugs from Ayurveda. Chinese journal of integrative medicine, v. 17,2. 2011

BASHEER, Aneesh et al. Use of Bacopa monnieri in the Treatment of Dementia Due to Alzheimer Disease: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Interactive journal of medical research**. v. 11,2. 2022

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, 8 Dezembro 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/. Acesso em: 22 jun. 2023.

BYADGI, Parameswarappa S. Critical appraisal of Doshavaha Srotas. **Ayu**, Julho - Setembro 2012. 337–342. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665105/. Acesso em: 03 ago. 2023.

CHARAKA. **Charaka Samhita de Agnivesa**. Tradução: Ran Karan Sharma; Bhagwan Dash, *et al., [197?].*

CHAKRABORTY, Biswajit et al. Therapeutic Potential of Different Natural Products for the Treatment of Alzheimer's Disease. Oxidative medicine and cellular longevity. v. 2022. 2022. doi:10.1155/2022/6873874. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9337964/. Acesso em: 30 ago de 2023.

CHAKROVORTY, Arnob et al. Current Naturopathy to Combat Alzheimer's Disease. **Current neuropharmacology** v. 21,4, 30 março 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10227918/. Acesso em 29 abril 2023.

CHAUDHARI, Kaustubh S et al. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (Bacopa monnieri) in Alzheimer's Disease. **Annals of neurosciences**. v. 24,2, p.111-122. 2017

CHAUDHURI, Kundan et al. Evaluation of diet and life style in etiopathogenesis of senile dementia: A survey study. **Ayu**, Abril 2011. 171–176. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408297/. Acesso em: 26 jun 2023.

DAVIES, Don A et al. Role of Nrf2 in Synaptic Plasticity and Memory in Alzheimer's Disease. **Cells**, v. 10,8. 25 julho 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391447/. Acesso em 29 abril 2024.

DAR, Nawab John et al. Pharmacologic overview of Withania somnifera, the Indian Ginseng. **Cellular and molecular life sciences**: CMLS v. 72, ago de 2015.

DEOLE, Y.S; ANAGHA, S. Buddhi. **Charak Samhita New Edition**, 2020. Disponível em: https://www.carakasamhitaonline.com/index.php?title=Buddhi&oldid=42450.

DEOLE, Y.S; ANAGHA, S. Vyadhi. **Charak Samhita Online**, 4 Agosto 2021. Disponível em: https://www.carakasamhitaonline.com/index.php?title=Vyadhi. Acesso em: 03 ago. 2023.

DEY, Abhijit et al. Natural products against Alzheimer's disease: Pharmaco-therapeutics and biotechnological interventions. **Biotechnology advances**. v. 35,2, p. 178-216. 2017

DUBEY T, CHINNATHAMBI S. Brahmi (Bacopa monnieri): An ayurvedic herb against the Alzheimer's disease. **Arch Biochem Biophys**. v. 676, nov. 2019

FATIMA, Urooj et al. Investigating neuroprotective roles of Bacopa monnieri extracts: Mechanistic insights and therapeutic implications. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v. 153. 2022

FAROOQUI, Akhlaq et al. Ayurvedic Medicine for the Treatment of Dementia: Mechanistic Aspects. **Evid Based Complement Alternat Med**, 15 Maio 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976976/. Acesso em 12 jun. 2023.

G., Dr. Mandip. R. **Ayurveda:** Principles and Panchakarma Practice.Jamnagar: Shubharishu Ayurveda Internacional, 2012. 309 p.v.2

GAYATHRI, S et al. Phytotherapeutics against Alzheimer's Disease: Mechanism, Molecular Targets and Challenges for Drug Development. **CNS & neurological disorders drug targets.** v. 21,5, p. 409-426. 2022

GREGORY, Julie et al. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. **Biomolecules**, 8 Abril 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068256/. Acesso em 30 ago 2023.

HEDGE, Prakash L.; A., Harini. **Dravyaguna Vijnana**. New Delhi: Chaukhambha Publications, 2019. 991p., v.2

JAYAPRAKASAM, Bolleddula et al. Withanamides in Withania somnifera fruit protect PC-12 cells from beta-amyloid responsible for Alzheimer's disease. **Phytotherapy research : PTR**, v. 24,6, 2010. 859-63.

JEYASRI, Rajendran et al. Bacopa monnieri and Their Bioactive Compounds Inferred Multi-Target Treatment Strategy for Neurological Diseases: A Cheminformatics and System Pharmacology Approach. **Biomolecules**. v. 10,4. 2020

JÖNSSON, Linus et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. **The Lancet Regional**, 22 Maio 2023.

Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762(23)00076-5/fulltext#secsectitle0025.

KALPANA, S. Joshi; BHONDE, Ramesh. Insights from Ayurveda for translational stem cell research. **J Ayurveda Integr Med**, 05 Janeiro 2014. 4-10. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012361/.

KHAN, Sahil; BARVE , Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Curr Neuropharmacol**, 18 nov. 2020. 1106–1125. Disponível em: https://doi.org/10.2174%2F1570159X18666200528142429.

KIM, C. Kwon et al. Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures. **Journal of Alzheimer's Disease**, 03 Maio 2022. 83-100. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198803/.

KUBOYAMA, Tomoharu et al. Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate Abeta(25-35)-induced neurodegeneration. **The European journal of neuroscience** v. 23,6, p.1417-1426. 2006.

KUBOYAMA, Tomoharu et al. Effects of Ashwagandha (roots of Withania somnifera) on neurodegenerative diseases. **Biological & pharmaceutical bulletin.** v. 37,6, p. 892-897. 2014

KUMAR, Anil et al. Alzheimer Disease. **StatPearls [Internet]**, Janeiro 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/. Acesso em 22 jun. 2023.

KUSHWAH, Shikha et al. Herbal Therapeutics for Alzheimer's Disease: Ancient Indian Medicine System from the Modern Viewpoint. **Current neuropharmacology**. v. 21,4, p. 764-776. 2023

LAZAREVIć-PAšTI, Tamara. Side Effects of Alzheimer's Disease Treatment. **Current Medicinal Chemistry**, 2023. 2705-2709. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36635902/. Acesso em: 27 de jul. 2023

LOKANATHAN, Yogeswaran et al. Recent Updates in Neuroprotective and Neuroregenerative Potential of Centella asiatica. **The Malaysian journal of medical sciences**: MJMS. v. 23,1, p. 4-14. 2016

MADHAVI, Mahajan ; SAURABH, Parauha ; SUREKHA, Sawale. Concept of Charakokta Medhyrasayanas in age related milg cognitive impairment (MCI). **International Journal of Ayurveda and Pharma Research**, 2019. 47-53. Disponível em: https://ijapr.in/index.php/ijapr/article/view/1333. Acesso em 27 jun. 2023.

MANOHAR, P. Ram. Critical review and validation of the concept of Āma. **Anc Sci Life**, Outubro - Dezembro 2012. 32(2):67-8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807959/. Acesso em: 02 de ago. 2023

MERCK & CO. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. **Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde**, fev. 2023. Disponível em:

https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/delirium-e-dem%C3%AAncia/doen%C3%A7a-de-alzheimer. Acesso em 21 jun. 2023.

NINIVAGGI, Franck J. **Saúde Integral com Medicina Ayurvédica:** o guia completo para os ocidentais da mais tradicional escola da medicina indiana. Tradução: Claudia Gerpe Duarte e Eduardo Gerpe Duarte.São Paulo: Pensamento, 2015. 408 p.

NISHTESWAR, K et al. Role of indigenous herbs in the management of Alzheimer's disease. **Ancient science of life**. v. 34,1, p. 3-7. 2014

PALLIYAGURU, Dushani L et al. Withaferin A induces Nrf2-dependent protection against liver injury: Role of Keap1-independent mechanisms. **Free radical biology & medicine**, Dezembro 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154810/. Acesso em: 23 de março 2024.

PASSERI, Elodie et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **Int J Mol Sci**, 23 Novembro 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697769/. Acesso em: 22 jun. 2023

PATWARDHAN, Bhushan; DATTA, Hema S. Ayurveda and Brain health. **Nutraceuticals in Brain Health and Beyond**, 2021. 441–453. Acesso em 29 de jul. 2023.

RAGHAV, Sangeeta et al. Randomized controlled trial of standardized Bacopa monniera extract in age-associated memory impairment. **Indian journal of psychiatry**, Outubro - Dezembro 2006. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915594/. Acesso em: 15 março 2024.

RAVINDRA, P. N. ; BABU, Prashanth. A Correlation Study between Tri-Guna and Emotional Style: A Theoretical Approach toward Developing a Working Model to Integrate Tri-Guna with Affective Neuroscience and Well-Being. **Int J Yoga**, Setembro - Dezembro 2021. 213-221. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8691444/. Acesso em: 17 jun. 2023

ROODENRYS, Steven et al. Chronic Effects of Brahmi (Bacopa monnieri) on Human Memory. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, 2, 2002. 279-281. Disponível em https://www.nature.com/articles/1395862. Acesso em 17 abril 2024.

SADHU, Ananya et al. Management of cognitive determinants in senile dementia of Alzheimer's type: therapeutic potential of a novel polyherbal drug product. **Clinical drug investigation**, v. 34,12, p. 857- 869, 2014.

SEHGAL, Neha 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 of the United States of America**, 30 Janeiro 2012. Disponível em: https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1112209109. Acesso em 17 abril 2024.

SRIVASTAVA, Vinod et al. Ayurvedic Herbal Therapies: A Review of Treatment and Management of Dementia. **Current Alzheimer research**. v. 19,8, p. 568-584. 2022

SHALINI, Vijayanna Tirumalapura et al. Neuroprotection with Bacopa monnieri-A review of experimental evidence. **Molecular biology reports**. v. 48,3, p. 2653-2668. 2021

SHARMA , Anuja ; KUMAR, Yatender. Nature's Derivative(s) as Alternative Anti-Alzheimer's Disease Treatments. **Alzheimers Dis Rep**, 21 Novembro 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918879/. Acesso em 11 jul. 2023

SHARMA, Rohit et al. Herbal and Holistic Solutions for Neurodegenerative and Depressive Disorders: Leads from Ayurveda. **Current pharmaceutical design** v. 24,22 p. 2597-2608. 2018

SHARMA, Rohit et al. Traditional Ayurvedic and herbal remedies for Alzheimer's disease: from bench to bedside. **Expert review of neurotherapeutics.** v. 19,5. 2019 359-374. doi:10.1080/14737175.2019.1596803. Disponível em : https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1596803. Acesso em: 14 jun. 2023

SHARMA, Rohit; MARTINS, Natália. Telomeres, DNA Damage and Ageing: Potential Leads from Ayurvedic Rasayana (Anti-Ageing) Drugs, 6 Agosto 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465058/. Acesso em: 31 ago. 2023

SHARMA, Vinamra; CHAUDHARY, Anand Kumar. Concepts of Dhatu Siddhanta (theory of tissues formation and differentiation) and Rasayana; probable predecessor of stem cell therapy. **Ayu**, Julho 2014. 231-236. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649578/. Acesso em: 27 jun. 2023

SHILWANT , A.A; DEOLE, Y.S. Dosha. **Charak Samhita New Edition**, Jamnagar, 24 Janeiro 2021. Disponível em: https://www.carakasamhitaonline.com/index.php?title=Dosha. Acesso em: 30 jun. 2023

SUBISHA, KC; JITHESH, M. Ayurvedic management of Alzheimer´s dementia with depressive symtoms - a case study, 2023. Disponível em: https://ijapr.in/index.php/ijapr/article/view/2743. Acesso em 17 jun. 2023.

SUN, Emily et al. The Pivotal Role of NF-kB in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 23,16, 11 agosto 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408758/ Acesso em: 29 abril 2024.

SYED, Anees A et al. Withania somnifera in Neurological Disorders: Ethnopharmacological Evidence, Mechanism of Action and its Progress in Delivery Systems. **Current drug metabolism** v. 22, p. 561-571. 2021

THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2023 Alzheimer's disease facts and figures**. [S.l.]. 2023.

VIDYANATH, Dr. R. **Illustrated Astaiiga Hrdaya**. Varanasi: Chaukhamba Surbharati Prakashan. 2012

WATTANATHORN, Jintanaporn et al. Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of Centella asiatica. **Journal of ethnopharmacology** v.116,2, p 325-332. 2008

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on the public health response to dementia**. Geneva, p. 3-4. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Organization**, 25 março 2022. Disponível em: https://www.who.int/news/item/25-03-2022-who-establishes-the-global-centre-for-traditional-medicine-in-india. Acesso em 17 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization. **World Health Organization**, 23 Março 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia. Acesso em 27 jul. 2023.

Y.S, Deole. Charak Samhita New Edition. **Manas**, 2020. Disponível em: https://www.carakasamhitaonline.com/index.php?title=Manas&oldid=42867.