



CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ALICE DE FREITAS BARBOSA
JOYCE AMANDA MATOS

POTENCIAL DA *Physalis angulata* L. NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO COM ÊNFASE EM
NEUROGÊNESE E MECANISMOS MOLECULARES

Belo Horizonte
2026

**ALICE DE FREITAS BARBOSA
JOYCE AMANDA MATOS**

**POTENCIAL DA *Physalis angulata* L. NO TRATAMENTO DA DOENÇA
DE ALZHEIMER: REVISÃO COM ÊNFASE EM NEUROGÊNESE E
MECANISMOS MOLECULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia do
Centro Universitário FAMINAS-BH na
disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso como requisito (TCC) parcial para
obtenção de título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^a Eliane do Nascimento

Belo Horizonte, 2026

BARBOSA, Alice de Freitas

Potencial da *Physalis angulata* L. no tratamento da doença de alzheimer: revisão com ênfase em neurogênese e mecanismos moleculares / Alice de Freitas Barbosa; Joyce Amanda Matos; Eliane do Nascimento (orient.). - Belo Horizonte, MG, 2026.
48p.

Orientador: Prof. Dra. Eliane do Nascimento.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –
Centro Universitário FAMINAS, 2026.

1. Doença de Alzheimer . 2. *Physalis angulata* L.. I.
NASCIMENTO, Eliane do, Prof. Dra., orient. II. Título.

Catálogo da Publicação

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica do Centro Universitário FAMINAS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a). Bibliotecária Cristina de Souza Maia CRB6- 2294

ALICE DE FREITAS BARBOSA

JOYCE AMANDA MATOS

POTENCIAL DA *Physalis angulata* L. NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO COM ÊNFASE EM NEUROGÊNESE E MECANISMOS MOLECULARES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia do Centro Universitário FAMINAS-BH na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso como requisito (TCC) parcial para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Eliane do Nascimento

Prof^ª Karine Silvestre Ferreira

Prof^ª Cássia Aparecida de Oliveira

Belo Horizonte, 23 de junho de 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus nosso alicerce, pela força, saúde e resiliência concedidas ao longo de toda esta jornada, guiando nossos passos e nos dando sempre a direção certa. Sua luz, foi a que nos sustentou nos momentos mais sombrios e desafiadores, transformando assim obstáculos em aprendizado, cansaço em perseverança e sonhos em conquista. Foi pela fé, e acreditar que a certeza da capacidade que Deus nos deu, perseveramos até aqui, devemos a Ele, toda honra e glória.

À nossa família, especialmente aos nossos pais, pilares inabaláveis de nossa trajetória, que tiveram paciência em cada detalhe, expressamos nossa profunda gratidão pelo amor incondicional, pela abnegação silenciosa e pela confiança irrestrita em nosso potencial. Foram o sustentáculo indispensável que nos tornaram exequível e concretização de mais esta memorável etapa de nossa vida.

Somos imensamente gratas pelas orações de todos os envolvidos. Foi incontestável a relevância de cada súplica e intercessão ao longo desta trajetória acadêmica, fortalecendo-nos nos momentos mais desafiadores e tornando cada um participante desta nova conquista.

À coordenadora do curso, Karine Silvestre Ferreira, expressamos nossa mais sincera e profunda gratidão pela dedicação inexorável, sabedoria e compromisso indubitável com a formação acadêmica e humana de seus discentes. Sua exímia competência, aliada ao apoio constante, à generosidade e ao incentivo inabalável que nos possibilitaram ao longo de toda essa longa e árdua jornada de cinco anos, sempre nos inspirando.

Aos nossos professores(as), especialmente à orientadora Eliane do Nascimento e à farmacêutica Sayury Rodrigues Meireles, expressamos nossa mais sincera gratidão pela atenção e dedicação, maestria, profissionalismo sapiência e condução exemplar na construção deste trabalho, tornando nossa trajetória acadêmica ainda mais enriquecedora e memorável.

Aos docentes do curso de Farmácia, que generosamente compartilharam seus conhecimentos e contribuíram para a minha formação ética e técnica, em especial àqueles que me despertaram o olhar para a importância da clínica e das práticas integrativas.

Aos meus colegas de turma e amigos, pelas inumeráveis horas de estudo, pelas angústias divididas e pelos momentos de alegria que tornaram os anos de graduação uma experiência inesquecível e transformadora.

Por fim, a todos os profissionais e pesquisadores que lutam e dedicam incansavelmente à valorização das plantas medicinais e da atuação farmacêutica no Brasil. Reconhecendo o farmacêutico como agente essencial na promoção da saúde, no cuidado humanizado e na melhoria da qualidade de vida da população brasileira.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	11
3 PROBLEMA E HIPÓTESE.....	11
4 OBJETIVOS.....	12
4.1 OBJETIVO GERAL	12
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
5 METODOLOGIA	12
6 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
6.1 A Doença de Alzheimer: Aspectos Neuroanatômicos e Fisiopatológicos	14
6.2 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer	17
6.3 Progressão da Doença de Alzheimer	20
6.3.1 Acúmulo de Peptídeos Beta-Amiloide	20
6.3.2 Hiperfosforilação da Proteína Tau.....	21
6.3.3 Neuroinflamação Crônica	21
6.3.4 Estresse Oxidativo.....	22
6.3.5 Deficiência Colinérgica	23
6.3.6 Comprometimento do Hipocampo e da Memória	24
6.3.7 Progressão Clínica da Doença de Alzheimer	26
6.4 Mecanismos da Neurogênese no Cérebro Adulto.....	27
6.5 Farmacoterapia Tradicional na Doença de Alzheimer.....	28
6.6 Uso da <i>Physalis angulata</i> L. na Doença de Alzheimer	29
6.6.1 Características Gerais da <i>Physalis angulata</i> L.....	29
6.6.2 Compostos Bioativos da <i>Physalis angulata</i> L. e Mecanismos de Ação	32
6.6.2.1 Modulação da Acetilcolinesterase	33
6.6.2.2 Fisalinas e Neuroproteção	33
6.6.3 <i>Physalis angulata</i> L. e a Neurogênese	35

6.6.4 Potencial Terapêutico da <i>Physalis angulata</i> L. na Doença de Alzheimer	36
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
8 CONCLUSÃO	41
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e a principal causa de demência em todo o mundo. Os tratamentos atuais focam no alívio dos sintomas ou, mais recentemente, na eliminação do amiloide, porém, frequentemente falham em interromper a neurodegeneração ou tratar a neuroinflamação crônica subjacente. Este estudo visa analisar as evidências científicas atuais sobre o tratamento da DA, contrastando as terapias farmacológicas convencionais com o potencial neuroprotetor da *Physalis angulata* L. Metodologia: Foi realizada uma revisão de literatura utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e UpToDate, com foco em publicações clássicas e nas mais recentes até 2026, referentes à fisiopatologia da DA e às propriedades farmacológicas das fisalinas. Os resultados indicam que, embora os inibidores da colinesterase e os anticorpos monoclonais, como o lecanemab, proporcionem benefícios clínicos, seu uso é limitado por efeitos colaterais, custos elevados e ausência de propriedades neurodegenerativas. Em contraste, a *Physalis angulata* L. surge como uma candidata promissora devido aos seus efeitos imunomoduladores e ao potencial de estimular a neurogênese por meio de compostos de fisalina, visando a neuroinflamação um fator chave na progressão da doença de Alzheimer. A integração da biodiversidade brasileira na pesquisa da doença de Alzheimer oferece um caminho estratégico para o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras mais acessíveis e eficazes. Embora ensaios clínicos ainda sejam necessários, a *Physalis angulata* L. representa uma importante fronteira na mitigação dos danos inflamatórios associados à doença de Alzheimer.

Keywords: Doença de Alzheimer. *Physalis angulata* L. Neuroinflamação. Neuroproteção. Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide. Current treatments focus on symptomatic relief or, more recently, on amyloid clearance, yet they often fail to halt neurodegeneration or address the underlying chronic neuroinflammation. This study aims to analyze current scientific evidence on AD treatment, contrasting conventional pharmacological therapies with the neuroprotective potential of *Physalis angulata* L. An literature review was conducted using databases such as PubMed, SciELO, and UpToDate, focusing on classic publications to the most recent publications of the year 2026 regarding AD pathophysiology and the pharmacological properties of physalins. Findings indicate that while cholinesterase inhibitors and monoclonal antibodies like lecanemab provide clinical benefits, they are limited by side effects, high costs, and lack of neuroregenerative properties. In contrast, *Physalis angulata* L. emerges as a promising candidate due to its immunomodulatory effects and potential to stimulate neurogenesis through physalin compounds, targeting neuroinflammation-a key driver of AD progression. The integration of Brazilian biodiversity into AD research offers a strategic pathway for developing more accessible and effective neuroprotective therapies. Although clinical trials are still required, *Physalis angulata* L. represents a significant frontier in mitigating the inflammatory damage associated with Alzheimer's Disease.

Keywords: Alzheimer's Disease. *Physalis angulata* L. Neuroinflammation. Neuroprotection. Pharmacological Treatment

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que cerca de 8,5% da população idosa convive com a doença de Alzheimer, (BRASIL, 2024). A Federação Brasileira das Associações de Alzheimer elaborou estudo inédito, o qual resultou em um Relatório Nacional sobre a Demência (FEBRAZ, 2024).

Mais de 55 milhões de pessoas vivem com algum tipo de demência no mundo, sendo que aproximadamente 70% dos casos são decorrentes do Alzheimer. Até 2050, essa estimativa pode triplicar, chegando a 152 milhões de pessoas diagnosticadas com demência. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, há cerca de 1,2 milhão de pessoas com Alzheimer, número que pode saltar para 5,7 milhões até 2050, um aumento de 206%. A população idosa do Brasil também está em ascensão. Atualmente, o país conta com 32 milhões de pessoas acima dos 60 anos, mas esse número pode dobrar até 2050, ultrapassando 60 milhões, segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS, (FEBRAZ, 2024).

Embora a DA tenha se tornado objeto de inúmeras publicações de grande impacto científico, econômico e social, sua descrição original remonta ao ano de 1907. Trata-se de uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo comprometimento cognitivo e pela perda gradual da memória (HBV.ORG.BR).

A denominação “doença de Alzheimer” foi estabelecida por Emil Kraepelin (1910), ao incluir a enfermidade na terceira edição de seu tratado *Psychiatrie*. Esse reconhecimento foi fundamental para consolidar a doença como uma entidade clínica distinta, a partir das descrições iniciais realizadas por Alois Alzheimer.

A DA configura-se como a principal causa de demência em idosos, caracterizando-se por um declínio cognitivo progressivo e irreversível que compromete significativamente a autonomia do paciente. (PRESS & BUSS, 2026). Embora o tratamento atual conte com inibidores da colinesterase para o manejo sintomático e, mais recentemente, com anticorpos monoclonais, como o lecanemab, para a redução das placas beta-amiloides, as limitações clínicas e os

efeitos adversos dessas terapias impulsionam a busca por novas alternativas terapêuticas. Diante do revelado, o estudo de compostos fitoterápicos oriundos da biodiversidade brasileira, como a *Physalis angulata* L., surge como uma alternativa promissora.

Essa planta destaca-se pela presença de fisalinas, substâncias com potencial neuroprotetor e imunomodulador, que podem contribuir como abordagem complementar no retardamento da neurodegeneração.

Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura, selecionando artigos científicos que analisassem o potencial terapêutico e neuroprotetor da *Physalis*, especialmente da *Physalis angulata* L., como estratégia complementar no tratamento da doença de Alzheimer, destacando a relevância da atuação do farmacêutico clínico na segurança e eficácia dessa abordagem terapêutica.

2 JUSTIFICATIVA

Devido à elevada incidência da DA e às limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, o interesse pela fitoterapia tem crescido significativamente.

Dessa forma, torna-se necessária uma revisão acerca do potencial terapêutico e neuroprotetor da *Physalis*, especialmente da *Physalis angulata* L., ainda pouco explorada como estratégia complementar no tratamento da DA, destacando-se também a importância da atuação da Farmácia Clínica nesse contexto.

3 PROBLEMA E HIPÓTESE

A *Physalis angulata* L. apresenta evidências farmacológicas relevantes no controle de doenças crônicas; desse modo, poderia representar uma alternativa complementar no tratamento da doença de Alzheimer?

Acredita-se que a *Physalis angulata* L. possua compostos bioativos com potencial neuroprotetor, podendo contribuir para o controle da progressão da doença. Com o envelhecimento populacional e as limitações dos fármacos sintéticos em impedir a progressão da doença, compostos naturais com propriedades antiinflamatórias e antioxidante, neurogênese e inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) podem representar uma alternativa complementar promissora, potencialmente mais segura e menos tóxica.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o potencial terapêutico e neuroprotetor da *Physalis*, especialmente da *Physalis angulata* L., como estratégia complementar no tratamento da DA, destacando a relevância da atuação do farmacêutico clínico na segurança e eficácia dessa abordagem. Destacando ações pelas quais são atribuídas ao profissional: avaliação e prevenção de riscos de interações perigosas; investigação e validação na ação dos fitoquímicos; atuação diretamente com o paciente; grandes aliados para controlar sintomas neuropsiquiátricos e sistêmicos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a DA e seus principais mecanismos fisiopatológicos.
2. Identificar os constituintes fitoquímicos, presentes na *Physalis angulata* L.
3. Analisar as propriedades farmacológicas da planta.
4. Avaliar evidências científicas acerca do uso da *Physalis angulata* L. na doença de Alzheimer.

5 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica, de natureza descritiva e exploratória, estruturada sob o modelo de revisão integrativa da literatura. Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), a revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, permitindo uma compreensão ampla e aprofundada do fenômeno investigado. Neste cenário, o estudo foi delineado para investigar e compilar as evidências científicas acerca do potencial neuroprotetor da *Physalis angulata* L. como terapia complementar na DA.

Para garantir o rigor científico da pesquisa, a estratégia de busca e o levantamento bibliográfico foram conduzidos entre os meses de janeiro a abril de 2026. A coleta de dados foi realizada por meio de buscas eletrônicas nas bases de dados em ciências da saúde: PubMed (National Library of Medicine), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. De acordo com Rother (2007), a utilização de múltiplas bases de dados reconhecidas é uma etapa crucial em revisões sistemáticas e integrativas, pois assegura a recuperação de um acervo literário confiável e representativo para a área da saúde.

A formulação das chaves de busca baseou-se na seleção rigorosa de termos padronizados, consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH). Para otimizar o cruzamento das informações, foram aplicados os operadores booleanos "AND" e "OR". A estratégia de busca final consistiu na seguinte combinação de descritores nos idiomas português e inglês: ("Doença de Alzheimer" OR "Alzheimer's Disease") AND ("*Physalis angulata*") AND ("Neuroinflamação" OR "Neuroinflammation" OR "Neuroproteção" OR "Neuroprotection").

A seleção da amostra obedeceu a critérios rigorosos e pré-estabelecidos. Como critérios de inclusão, foram aceitos: artigos científicos originais, ensaios experimentais (*in vitro* e *in vivo*) e revisões sistemáticas; redigidos nos idiomas português, inglês ou espanhol; publicados prioritariamente no período compreendido entre os anos de 2014 a 2026; e que abordassem diretamente os efeitos farmacológicos, antioxidantes e anti-inflamatórios dos metabólitos da

Physalis angulata L. no contexto da neurodegeneração e farmacologia. Excepcionalmente, permitiu-se a inclusão de obras clássicas para a fundamentação histórica (como descrições iniciais de Alois Alzheimer) e legislações vigentes (como dados do Ministério da Saúde). Por outro lado, estabeleceram-se como critérios de exclusão: artigos indisponíveis na íntegra, publicações duplicadas nas diferentes bases de dados, resumos de anais de congressos e estudos que não apresentavam relação direta com o escopo neurofarmacológico e fitoterápico proposto.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em múltiplas etapas. A busca inicial nas bases de dados resultou na identificação de um total de 184 publicações. Inicialmente, aplicou-se o filtro de duplicidade, resultando na exclusão de 42 artigos. Em seguida, procedeu-se à leitura criteriosa dos títulos e resumos, momento no qual foram descartados 65 trabalhos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão ou fugirem à temática central de neuroinflamação ou *P. angulata*. A amostra restante, composta por 77 artigos, foi submetida à leitura flutuante e analítica na íntegra. Após essa avaliação aprofundada do rigor metodológico e da relevância dos dados para o referencial teórico e discussão, 36 artigos foram excluídos por não responderem adequadamente à pergunta norteadora do trabalho ou apresentarem delineamento metodológico frágil. Ao final deste processo de triagem, a amostra final consolidou-se em 41 referências bibliográficas, as quais foram extraídas, tabuladas e utilizadas para a construção deste estudo.

6 REFERENCIAL TEÓRICO

6.1 Aspectos Neuroanatômicos da Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de memória e declínio cognitivo. O primeiro relato da doença de Alzheimer foi descrito por Alois Alzheimer, em 1907, a partir do caso clínico de uma paciente de 51 anos que apresentava deterioração cognitiva progressiva. O quadro clínico

observado Alois (1907) incluía perda de memória, desorientação, alterações de linguagem e sintomas psicóticos. A análise pós-morte revelou atrofia cerebral (Figuras 1 e 2), e alterações histopatológicas características, como emaranhados neurofibrilares e depósitos anormais de proteína beta-amiloide, estabelecendo as bases para a compreensão da doença.

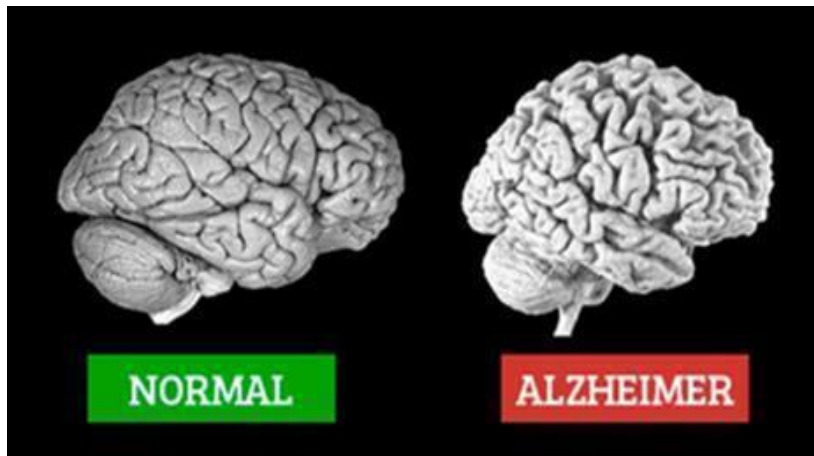


Figura 1 - Comparação anatômica entre um cérebro normal e um cérebro com doença de Alzheimer.

Fonte: Jornal Tribuna de Leme (2023).

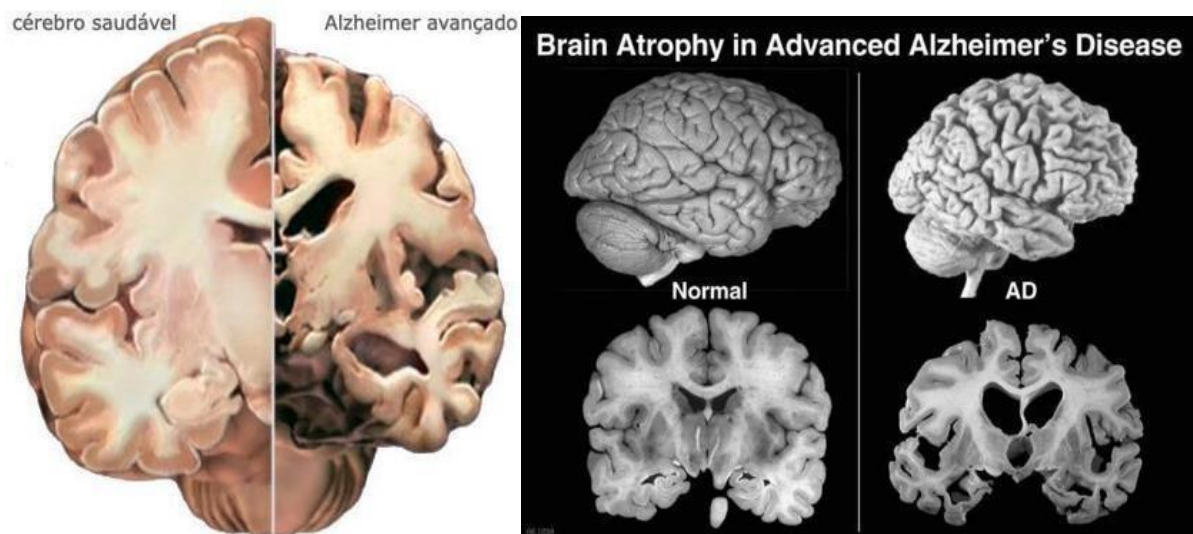


Figura 2 – Representação esquemática das alterações estruturais e atrofia cerebral na doença de Alzheimer.

Fonte: Foto da esquerda adaptada de Alzheimer's Association - Viagem ao cérebro: alterações no cérebro na doença de Alzheimer; foto da direita Adaptado de SOARES (2018).

A denominação da DA foi estabelecida por Emil Kraepelin (1910), ao incluir a enfermidade na terceira edição de seu tratado *Psychiatrie*. Esse reconhecimento foi fundamental para consolidar a doença como uma entidade clínica distinta, a partir das descrições iniciais realizadas por Alois Alzheimer.

À medida que a doença evolui, o cérebro sofre uma redução volumétrica global e simétrica (LENT, 2010). Esse processo degenerativo resulta em estreitamento dos giros cerebrais e consequente alargamento dos sulcos (sulcação proeminente), visíveis principalmente nas regiões frontais, temporais e parietais. Hidrocefalia exvácio: Ocorre um aumento compensatório do volume dos ventrículos cerebrais (ventriculomegalia) devido à perda considerável da massa encefálica adjacente (LENT, 2010; KUMAR et al., 2021).

Ao longo das últimas décadas, a compreensão da DA evoluiu significativamente. Segundo Martin, Graeber e Meins (2006), os avanços na pesquisa permitiram a consolidação de características neuropatológicas fundamentais, como a presença de placas de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares, além de evidenciarem o papel de fatores genéticos e moleculares na progressão da doença. Inicialmente considerada rara, a doença passou a ser reconhecida como uma das principais causas de demência em todo o mundo.

A perda neuronal não ocorre de forma aleatória; ela segue um padrão topográfico bem definido. As primeiras estruturas ao sofrerem danos significativos localizam-se no lobo temporal medial (SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1991). O Córtex Entorrinal e Hipocampo são as áreas críticas para a consolidação da memória de curto prazo para a memória de longo prazo. A destruição das vias de conexão

nessas regiões explica por que o déficit de memória episódica recente é o sintoma clínico inicial mais marcante (SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1991).

Embora a neuroanatomia foque na macroestrutura, essas alterações são causadas por dois biomarcadores histopatológicos clássicos que destroem o citoesqueleto celular. As placas neuríticas (ou Senis): Depósitos extracelulares do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$), que se acumulam no espaço sináptico e interrompem a comunicação neuronal; e os emaranhados neurofibrilares: Acúmulos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada. A proteína tau, que originalmente estabilizava os microtúbulos, colapsa, provocando a morte do neurônio de dentro para fora (KNOPMAN et al., 2021).

De acordo com publicação da Bright Focus Foundation, a doença de Alzheimer (D.A.) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de memória e declínio cognitivo, sendo atualmente alvo de intensas pesquisas voltadas ao diagnóstico precoce e ao desenvolvimento de novas terapias (SciELO, 2021).

6.2 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A degeneração neuronal é uma das principais características da DA, ocorrendo pela perda progressiva de neurônios e conexões sinápticas em regiões cerebrais relacionadas à cognição e à memória. Esse processo leva ao comprometimento das funções cognitivas, afetando gradualmente a autonomia do indivíduo. Estudos apontam que a morte neuronal está associada ao acúmulo de proteínas anormais, neuroinflamação e estresse oxidativo (STUDART-NETO et al., 2024).

O hipocampo é uma estrutura cerebral essencial para a formação e consolidação da memória (Figura 3). Na DA, essa região é uma das primeiras a sofrer alterações degenerativas, resultando em dificuldades de aprendizado e perda de memória recente. A atrofia hipocampal é frequentemente utilizada como marcador em exames de neuroimagem para auxiliar no diagnóstico precoce da

doença (ALVES et al., 2012).

A perda neuronal na DA ocorre de maneira progressiva e segue um padrão anatômico específico, iniciando-se principalmente no lobo temporal medial, com comprometimento precoce do córtex entorrinal e do hipocampo. Como o hipocampo desempenha papel fundamental na consolidação das memórias de curto prazo em memórias de longo prazo, sua degeneração está diretamente associada ao prejuízo da memória episódica recente, considerado um dos sinais clínicos iniciais mais característicos da doença (KUMAR et al., 2021; MACHADO, 2022).

A proteína beta-amiloide é produzida naturalmente pelo organismo, porém, na doença de Alzheimer, ocorre acúmulo anormal dessa substância no cérebro, formando placas senis entre os neurônios. Essas placas prejudicam a comunicação neuronal e desencadeiam processos inflamatórios e neurodegenerativos. O depósito de beta-amiloide é considerado um dos principais biomarcadores da doença (STUDART-NETO et al., 2024).

A proteína tau possui a função de estabilizar os microtúbulos neuronais. Entretanto, na DA, essa proteína sofre hiperfosforilação, formando emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios. Esses emaranhados comprometem o transporte intracelular e favorecem a morte neuronal, contribuindo diretamente para o declínio cognitivo (STUDART-NETO et al., 2024).

Segundo Rabinovici *et al.*, (2025) em um cérebro saudável, a proteína Tau desempenha um papel estrutural vital: ela se liga aos microtúbulos (as estruturas tubulares internas que realizam o transporte de nutrientes e organelas ao longo do axônio do neurônio), agindo como um estabilizador. A capacidade da Tau de se ligar e se desligar desses microtúbulos é controlada por uma reação química chamada fosforilação, a adição de grupos fosfato à proteína por enzimas chamadas cinases, (RABINOVICI et al., 2025).

Na DA, ocorre um desequilíbrio severo entre as enzimas que adicionam fosfato (cinases) e as que removem (fosfatases). As cinases tornam-se hiperativas – muitas vezes estimuladas pela toxicidade celular gerada pelo acúmulo

extracelular da proteína beta-amiloide (KOBAYASHI et al., 2024). Esse excesso de atividade faz com que a proteína Tau receba muito mais grupos fosfato do que o normal, processo chamado de hiperfosforilação. Ao ficar saturada de fosfato, a estrutura tridimensional da Tau se deforma e ela perde completamente a sua afinidade química com os microtúbulos, desprendendo-se deles (CORRIVEAU-LECAVALIER et al., 2024; LV, 2025).

Uma vez dissociada dos microtúbulos e livre no citoplasmas neuronal, a proteína Tau hiperfosforilada adquire uma conformação patológica, favorecendo sua agregação e a formação dos emaranhados neurofibrilares.

- Formação de Oligômeros: As proteínas Tau deformadas e soltas começam a se agregar, unindo-se em pares ou pequenos grupos solúveis;
- Filamentos Helicoidais Emparelhados (PHFs): Esses agregados iniciais se alinham e se torcem, formando filamentos insolúveis em formato de hélice;
- Emaranhados Neurofibrilares (NFTs): Os filamentos se novelam densamente dentro do corpo celular e nos dendritos do neurônio, criando os chamados emaranhados neurofibrilares.

Enquanto a patologia amilóide se desenvolve no meio extracelular, a desregulação da proteína tau compromete a homeostase interna do neurônio. Em condições fisiológicas normais, a tau atua na estabilização dos microtúbulos, que funcionam como vias estruturais de transporte axonal de nutrientes e vesículas (BRUNTON et al., 2019).

O resultado final desse processo é duplo: o neurônio sofre colapso estrutural e comprometimento funcional devido ao acúmulo intracelular dos novelos proteicos insolúveis (CORRIVEAU-LECAVALIER et al., 2024).

Os monômeros oligomerizam-se no espaço intersticial extracelular, agregando-se progressivamente até formarem depósitos fibrilares densos conhecidos como placas senis ou neuríticas (KUMAR et al., 2021). A presença crônica dessas placas no microambiente sináptico interrompe a comunicação

neuronal, bloqueia a neurotransmissão e ativa respostas neuroinflamatórias deletérias mediadas pela microglia (ZHAO et al., 2025).

Yamazaki, (2026) relata que evidências atuais sobre como o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* contribui para a patogênese da DA e como abordagens terapêuticas relevantes podem ser desenvolvidas para atingir as vias mediadas pela apoE na DA.

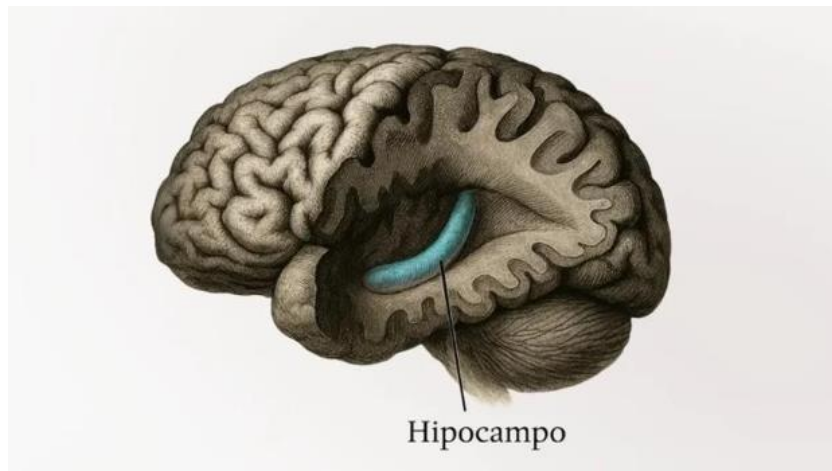


Figura 3 - Ilustração esquemática da localização do hipocampo no cérebro.
Fonte: Adaptado de FARIA (2025).

6.3 Progressão da Doença de Alzheimer

6.3.1 Acúmulo de Peptídeos Beta-Amiloide

O processo patológico inicial da DA é desencadeado no microambiente extracelular através da clivagem errônea da proteína precursora amiloide (APP) (Figura 4). Os autores Kobayashi *et al.*, (2024) descrevem:

Esse fenômeno gera os peptídeos neurotóxicos beta-amiloide ($A\beta$), os quais sofrem um processo de oligomerização e se agregam no espaço intersticial, consolidando-se na forma de placas senis ou neuríticas. Essas estruturas exercem um efeito altamente citotóxico sobre a membrana

celular e disparam os gatilhos moleculares subsequentes que caracterizam a evolução da doença (KOBAYASHI et al., 2024).

6.3.2 Hiperfosforilação da Proteína Tau

O colapso da homeostase interna do neurônio ocorre de maneira consecutiva aos danos sinápticos externos (Figura 4). Segundo Corriveau-Lecavalier *et al.*, (2024). Rabinovici *et al.*, (2025), a toxicidade induzida pelo acúmulo de peptídeos beta-amilóide ativa de forma anômala enzimas proteínas-quinases, as quais inserem agrupamentos fosfato em excesso na proteína Tau. Relatam também que originalmente, a Tau atua na estabilização dos microtúbulos, que funcionam como os eixos de transporte de vesículas e nutrientes ao longo do axônio. Uma vez desestabilizada pelo processo de hiperfosforilação, a proteína Tau desprende-se do citoesqueleto e autoagrega-se, formando os emaranhados neurofibrilares (NFTs) insolúveis dentro do citoplasma, o que interrompe o fluxo de nutrientes e compromete a viabilidade celular (CORRIVEAU-LECAVALIER et al., 2024; RABINOVICI et al., 2025).

6.3.3 Neuroinflamação Crônica

A persistência de macromoléculas proteicas insolúveis e de detritos celulares apresenta potencial a ativação crônica das células da glia, especialmente micróglias e astrócitos. Essa resposta inflamatória sustentada contribui para a liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , favorecendo a manutenção de um microambiente neuroinflamatório associado à progressão da doença de Alzheimer (SUN et al., 2024). A ativação glial persistente culmina na liberação exacerbada e desregulada de mediadores pró-inflamatórios (hipercitocinemia) pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina-1 β (IL-1- β), estabelecendo um microambiente inflamatório crônico que agride progressivamente o tecido cerebral adjacente (SUN et al., 2024).

A ativação crônica das células microgliais e a consequente liberação sustentada de mediadores pró-inflamatória não apenas perpetuam o estado lesivo no microambiente neuronal, mas também disparam vias metabólicas deletérias correlacionadas (SUN et al., 2024; VARGAS-ARANA et al., 2025).

Esse estado inflamatório persistente sobrecarrega a atividade mitocondrial dos astrócitos e neurônios, resultando em uma produção massiva de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). Configura-se, assim, o estabelecimento do estresse oxidativo, onde a capacidade de varredura dos sistemas antioxidantes endógenos do tecido cerebral é completamente superada pelo dano oxidativo a lipídeos e proteínas estruturais (IZQUIERDO et al., 2013; VARGAS-ARANA et al., 2025; ZHU, 2026).

A compreensão da DA evoluiu de uma visão puramente centrada no acúmulo de proteínas para um modelo onde a resposta imunológica do sistema nervoso central desempenha um papel determinante. A neuroinflamação não representa apenas uma consequência da morte neuronal, mas também um fator que contribui ativamente para a progressão da patologia.

6.3.4 Estresse Oxidativo

O dano celular é severamente amplificado pela convergência entre a sinalização neuroinflamatória e a disfunção mitocondrial, esta última induzida diretamente pela toxicidade amiloide, relata Zhu, (2026).

Além da resposta inflamatória, a sobrecarga metabólica neuronal favorece o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), intensificando o estresse oxidativo e contribuindo para danos em proteínas estruturais, membranas celulares e organelas neuronais (CHA et al., 2024; ZHU, 2026).

Dentre as populações neuronais afetadas, os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal mostram-se particularmente vulneráveis a esse insulto oxidativo. A deterioração dessas vias resulta em uma redução drástica na síntese de

acetilcolina e na perda de enzimas essenciais como a colina acetiltransferase, culminando na deficiência colinérgica que interrompe a transmissão sináptica necessária para as funções cognitivas superiores (VARGAS-ARANA et al., 2025; ZHU, 2026).

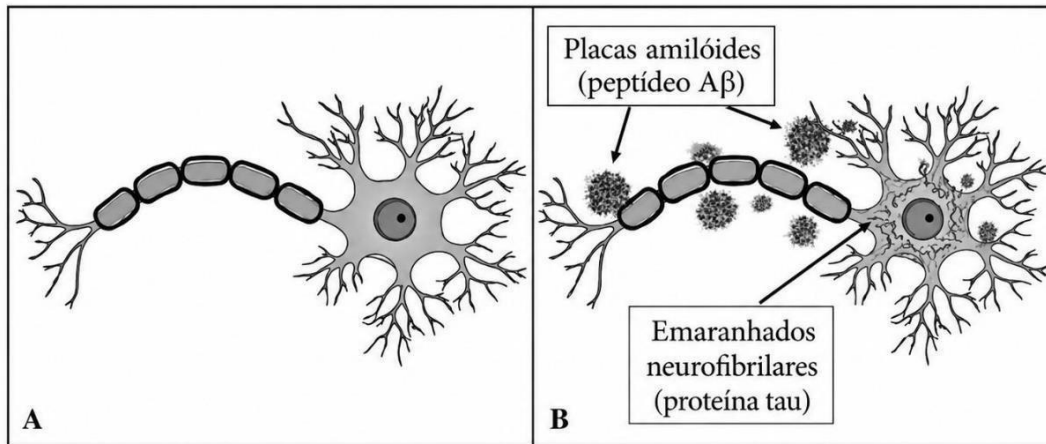


Figura 4 - Imagem ilustrativa das alterações do neurônio saudável (esquerda) em comparação com o neurônio modificado (direita)

Fonte: Adaptado de Rey, N.A. et al. 2016.

6.3.5 Deficiência Colinérgica

A hipótese colinérgica permanece como um dos marcos fundamentais na elucidação da fisiopatologia da DA, fornecendo a base neuroquímica para as principais intervenções terapêuticas disponíveis na atualidade. A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor crucial no sistema nervoso central (SNC), sintetizado a partir da colina e da acetil-coenzima A através da ação catalítica da enzima colina acetiltransferase (ChAT) no terminal pré-sináptico. Uma vez liberada na fenda sináptica, a ACh desempenha um papel proeminente na modulação dos processos de atenção, aprendizado, funções executivas e, prioritariamente, na consolidação da memória e na plasticidade sináptica, mediando o fenômeno de potenciação a longo prazo (*Long-Term Potentiation* - LTP) em estruturas corticais e hipocâmpais (HAMPEL et al., 2018).

De acordo com as investigações clássicas de Bartus et al. (1982) e os

refinamentos de Giacobini (2004), a progressão histopatológica da DA correlaciona-se diretamente com a degeneração precoce, seletiva e massiva das projeções colinérgicas originadas no prosencéfalo basal, com destaque para o núcleo basal de Meynert. Essa perda neuronal acarreta um déficit crônico na disponibilidade sináptica de ACh. Adicionalmente, observa-se uma hiperatividade das enzimas de degradação, a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE), que hidrolisam rapidamente a pouca acetilcolina restante, exacerbando a falha de comunicação celular.

Do ponto de vista molecular, o esgotamento colinérgico compromete a ativação dos receptores muscarínicos (especialmente o subtipo M1) e nicotínicos (com ênfase no subtipo alfa-7 - $\alpha 7nAChR$), os quais estão intimamente ligados a cascatas de sinalização intracelular que promovem a sobrevivência celular e a transcrição de genes associados à memória. Clinicamente, o impacto deletério desse desequilíbrio neuroquímico reflete-se na incapacidade progressiva do paciente de codificar novas informações e evocar memórias recentes, estabelecendo uma correlação linear entre a perda de marcadores colinérgicos e o declínio cognitivo global do indivíduo (FORLENZA et al., 2013). Portanto, a busca por compostos bioativos, como os metabólitos secundários de matrizes vegetais, que possuam capacidade de inibir as colinesterases ou exercer a capacidade de proteção neuronal sobre a via colinérgica, representa uma estratégia farmacológica de elevado valor translacional.

6.3.6 Comprometimento do Hipocampo e da Memória

Anatomicamente situado no lobo temporal medial, o hipocampo é uma estrutura trilaminar altamente especializada pertencente ao sistema límbico, exercendo um papel de primazia absoluta na mediação de funções cognitivas complexas, com destaque para a formação, processamento e consolidação da memória episódica, declarativa e espacial. O hipocampo integra a chamada formação hipocampal, uma rede intrincada que engloba o giro denteado, os campos propriamente ditos de Cornu Ammonis (subdivididos em CA1, CA2, CA3 e

CA4) e o subículo, os quais se comunicam por meio de um circuito trissináptico unidirecional rígido (SQUIRE, 1992). Essa estrutura funciona como uma estação central de retransmissão temporária: ela recebe as representações sensoriais voláteis de curto prazo processadas pelas áreas associativas do córtex, organiza-as, codifica-as e gerencia a sua transferência e fixação definitiva no neocórtex, onde os registros serão armazenados como memórias de longo prazo (EICHENBAUM, 2004).

Na fisiopatologia da DA, o hipocampo apresenta uma vulnerabilidade seletiva extrema, figurando como uma das primeiras e mais drasticamente afetadas regiões anatômicas pelo processo neurodegenerativo. Os estudos pioneiros de Braak e Braak (1991) demonstraram que a deposição de emaranhados neurofibrilares inicia-se na região transentorrinal e progride rapidamente para o córtex entorrinal e para o hipocampo (especialmente no subcampo CA1), muito antes de se espalhar pelo neocórtex. A agressão histológica nessas sub-regiões promove o desmantelamento das sinapses da via perfurante, rompendo o fluxo de informações do circuito trissináptico. Sem a integridade estrutural e funcional do hipocampo, o encéfalo perde a capacidade de converter a memória de trabalho (curto prazo) em memória estável de longo prazo, manifestando o sintoma clínico patognomônico da DA inicial: a amnésia anterógrada, na qual o paciente torna-se incapaz de reter fatos ocorridos minutos atrás ou de aprender novas rotinas (IZQUIERDO, 2011).

Paralelamente, o comprometimento do hipocampo afeta diretamente os nichos neurogênicos do cérebro adulto. A zona subgranular (SGZ) do giro denteado é uma das poucas regiões do SNC capaz de realizar a neurogênese adulta, ou seja, a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais em novos neurônios funcionais que se integram aos circuitos de memória pré-existentes (MU; GAGE, 2011). O ambiente neurotóxico estabelecido na DA inibe drasticamente essa taxa de neurogênese, privando o hipocampo de seu mecanismo natural de autorreparação e plasticidade estrutural. Embora nas fases iniciais e intermediárias da doença o paciente consiga evocar com impressionante riqueza de detalhes memórias remotas e autobiográficas da infância – visto que tais registros já se encontram consolidados em redes neocorticais poupadas no início da patologia –, a destruição progressiva do hipocampo desorganiza as bases da identidade cognitiva do indivíduo, culminando

no isolamento intelectual característico da demência avançada (NUSSBAUM; ELLIS, 2003).

6.3.7 Progressão Clínica da Doença

À medida que a patologia evolui, as lesões microestruturais expandem-se topograficamente do hipocampo em direção às áreas corticais associativas. Do ponto de vista clínico, o paciente progride de um quadro de perda de memória leve (fase inicial) para manifestações de desorientação espacial, afasia (dificuldades de linguagem), apraxia e alterações comportamentais severas (fase moderada). A fase final da DA é marcada por intenso declínio cognitivo e funcional, associado à rigidez motora e à incapacidade de realizar atividades básicas de forma independente, culminando em um estado de demência grave.

Por fim, a progressão clínica da doença reflete macroscopicamente o avanço dessa destruição tecidual. Classificada de forma evolutiva, a patologia avança de lapsos de memória iniciais e desorientação para quadros severos de afasia, apraxia e alterações comportamentais graves, culminando na perda total da autonomia funcional e dependência completa de cuidados (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

O desequilíbrio leva à hiperfosforilação da proteína tau, alterando sua conformação tridimensional e provocando seu desprendimento dos microtúbulos, o que causa o colapso do citoesqueleto celular. Livres no citoplasma, as moléculas de tau hiperfosforilada autoagregam-se, originando os filamentos helicoidais emparelhados que se consolidam na forma de emaranhados neurofibrilares insolúveis, interrompendo o fluxo axonal e culminando na morte do neurônio de dentro para fora (KUMAR et al., 2021; ZHAO et al., 2025).

Uma das inovações foi com relação à consolidação dos novos critérios diagnósticos da NIA-AA (National Institute on Aging - Alzheimer's Association), que redefiniram a doença puramente pela sua fisiopatologia *in vivo*, através de

biomarcadores de imagem e plasmáticos, e não apenas pelos sintomas clínicos (KOBAYASHI et al., 2024).

Além disso, houve um avanço massivo no estudo da substância branca e da hiperativação de redes neurais nas fases iniciais e pré-clínicas da patologia (CHA et al., 2024; CORRIVEAU-LECAVALIER et al., 2024).

Embora existam tratamentos capazes de amenizar alguns sintomas e retardar parcialmente a progressão da doença, ainda não há cura disponível, e a enfermidade evolui progressivamente em todos os pacientes (PRESS & BUSS, 2026).

6.4 Mecanismos da Neurogênese no Cérebro Adulto

Aborda-se o conceito moderno de neurogênese, destacando o papel do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), proteína essencial para a sobrevivência neuronal, a plasticidade sináptica e a neuroplasticidade, frequentemente denominada “fertilizante do cérebro”. Também são discutidas as principais cascatas de sinalização molecular envolvidas nesses processos, bem como o comprometimento do nicho neurogênico observado na doença de Alzheimer.

A neurociência operou durante décadas, sob o dogma de que o sistema nervoso central de mamíferos adultos seria incapaz de gerar novos neurônios. Porém, evidências claras consolidaram o conceito de neurogênese adulta, demonstrando que o cérebro mantém a capacidade de proliferar e diferenciar células-tronco neurais em neurônios funcionais ao longo da vida (GAGE, 2019). Esse processo dinâmico ocorre de maneira restrita em nichos neurogênicos específicos, sendo o principal deles a zona subgranular (ZSG) do giro denteado no hipocampo, estrutura intimamente ligada à formação de novas memórias e à plasticidade sináptica (KAPLAN; KERNIE, 2024). A neurogênese hipocampal compreende um processo altamente regulado em quatro etapas biológicas consecutivas: a proliferação das células-tronco neurais, a diferenciação em progenitores neuronais, a migração celular e, por fim, a sobrevivência e integração funcional desses novos

neurônios na rede sináptica preexistente (GAGE, 2019; MING; SONG, 2021). Esse microambiente é orquestrado por uma complexa cascata de sinalização molecular, na qual fatores neurotróficos endógenos exercem papel primordial. Dentre esses fatores, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) destaca-se como o principal modulador da sobrevivência e da diferenciação celular, atuando diretamente em receptores tirosina-quinase B (TrkB) apresentam potencial do remodelamento estrutural do hipocampo (MING; SONG, 2021).

Em se tratando em patologias neurodegenerativas como a DA, esse nicho neurogênico sofre um colapso muito rigoroso. O excesso de espécies reativas de oxigênio crônico e o microambiente neuroinflamatório gerado pela deposição de peptídeos beta-amiloides suprimem a expressão de BDNF, induzindo a exaustão das células-tronco neurais e bloqueando a maturação de novos neurônios (KAPLAN; KERNIE, 2024).

6.5 Farmacoterapia Tradicional na Doença de Alzheimer

O tratamento farmacológico da DA é tradicionalmente dividido em duas frentes: o manejo sintomático, estabelecido há décadas, e as recentes terapias modificadoras da doença. No entanto, ambas apresentam limitações importantes que justificam a investigação de novos compostos neuroprotetores (PRESS & BUSS, 2026).

Os IACE (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) constituem a primeira linha de tratamento para as fases leve a moderada da DA. Seu mecanismo baseia-se na inibição da enzima que degrada a acetilcolina na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade deste neurotransmissor essencial para a memória e o aprendizado (GUIMARÃES et al., 2018). Para casos moderados a graves, utiliza-se a Memantina, um antagonista dos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) presente na membrana dos neurônios, que regula a comunicação neuronal mediada pelo glutamato (neurotransmissor), contribuindo para a prevenção da excitotoxicidade celular. Embora promovam melhora funcional e contribuam para a qualidade de vida dos pacientes, essas drogas possuem ação predominantemente sintomática, não sendo capazes de impedir a morte neuronal nem modificar significativamente a progressão

da patologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Recentemente, a aprovação de anticorpos monoclonais como o Lecanemab e o Donanemab marcou uma mudança de paradigma, sendo as primeiras drogas "modificadoras da doença". Estes fármacos ligam-se às formas agregadas da proteína beta-amiloide, facilitando a sua remoção do cérebro. Estudos clínicos indicam uma redução de cerca de 27% no declínio clínico em pacientes em estágios muito precoces (PRESS & BUSS, 2026).

6.6 Uso da *Physalis angulata* L. na Doença de Alzheimer

O uso de plantas medicinais e seus derivados para prevenção e tratamento de doenças ao longo das últimas décadas, tem ganhado destaque na pesquisa científica devido à presença de compostos bioativos com aplicação terapêutico (CARVALHO, 2022). No contexto das doenças neurodegenerativas, com destaque para a DA, a Fitoterapia vem sendo investigada como alternativa complementar aos tratamentos convencionais (VIEIRA, et al. 2024).

O uso das plantas medicinais como alternativa no tratamento e prevenção de doenças tem sido considerada uma abordagem promissora no tratamento da DA, devido à capacidade dos compostos naturais de atuarem em múltiplos mecanismos fisiopatológicos da doença (OGBODO et al.,2021). As substâncias presentes em plantas medicinais apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, processo inflamatório cerebral, além de potencial inibição da acetilcolinesterase. O uso da *Physalis angulata* L. com potencial neuroprotetor no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer tem sido citado na literatura (LOPES, 2026). No entanto, há necessidade de mais estudos clínicos para confirmar a eficácia e segurança dessas abordagens terapêuticas (OGBODO et al.,2021).

6.6.1 Características Gerais da *Physalis angulata* L.

A *Physalis angulata* L. é uma espécie vegetal que possui vários nomes no

Brasil como: bucho-de-rã, camapú, camapum, joá, joá-de-capote, juá-de-capote, mata-fome, balãozinho. Segundo Almeida, (2011) a *Physalis angulata* L. apresenta as seguintes características gerais: é uma planta Herbácea ereta, anual, ramificada, de 40-70 cm de altura, com folhas simples, membranáceas, de margens denteadas, de 3-5 cm de comprimento. Flores de cor creme, geralmente solitárias, de cerca de 1 cm de diâmetro. Os frutos são bagas globosas, com numerosas sementes pequenas, envolvidos pelas sépalas concrescentes, conferindo ao conjunto a forma de um pequeno balão inflado. O gênero *Physalis* deriva do grego “physa”, que significa “bolha” ou “bexiga”, em referência ao cálice que envolve o fruto. A espécie *P. angulata* apresenta ramos tetragonais (quadrangulares), integra um gênero com cerca de 120 espécies e destaca-se pelo elevado valor nutricional, sendo fonte de vitaminas A e C, fibras, fósforo e ferro. É nativa de quase todo o Brasil e cresce espontaneamente em solos sob distúrbios e lavouras agrícolas, comportando-se como indesejável nesses locais, onde é considerada planta daninha (Figura 5) (ALMEIDA,2011).

A planta, classificada como PANC (Planta Alimentícia Não Convencional), é amplamente utilizada na medicina tradicional no Brasil e em outros países tropicais, sendo todas as suas partes empregadas para fins terapêuticos. O consumo de frutos imaturos de *Physalis angulata* L. não é recomendado em razão da elevada concentração de solanina, um glicoalcaloide com potencial tóxico, associado à ocorrência de distúrbios gastrointestinais e alterações cardiovasculares, como modificações na frequência cardíaca. Seu uso entre índios Amazônicos é bem documentado e, seus frutos comestíveis são muito apreciados tanto pelos habitantes dessa região como por animais em geral. A infusão de suas folhas é empregada pelos índios como diurético (ALMEIDA, 2011). Já na medicina popular do Brasil, de acordo com Almeida (2011) é empregada no tratamento caseiro do reumatismo crônico, problemas renais, da bexiga e do fígado e também como sedativo, antifebril, antivomitivo e para doenças de pele. Algumas tribos Colombianas consideram suas folhas e frutos dotados de propriedades narcóticas e, em uso externo, seu decocto é tido como antiinflamatório e desinfetante para doenças de pele (ALMEIDA, 2011).



Figura 5 - Características da *Physalis angulata* L.

Fonte: (A) Foto adaptada de LORENZI (2008); (B,C,D,E) foto de autoria própria; (F) foto adaptada de Canguçu em Cores (2010).

O potencial neuroprotetor da *Physalis angulata* L. começou a ser investigado a partir de estudos farmacológicos que identificaram na planta substâncias bioativas com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras. Pesquisadores observaram que compostos presentes no extrato da espécie, especialmente as fisalinas, apresentavam capacidade de reduzir processos inflamatórios e o estresse oxidativo, mecanismos diretamente relacionados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (BASTOS, 2008; RENGIFO-SALDADO & VARGAS-ARANA, 2013; FERREIRA, 2019; LOPES, 2026).

6.6.2 Compostos Bioativos da *Physalis angulata* L. e Mecanismos de Ação

A *Physalis angulata* L., popularmente conhecida como camapu, juá-de-capote ou tomate-de-capote, pertence à família Solanaceae, a mesma do tomate e da berinjela. Além de seu valor nutricional, a espécie tem despertado crescente interesse científico devido à presença de substâncias bioativas com atividade biológica, especialmente relacionados à atividade antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora (ANTUNES, 2022).

Entre seus principais constituintes fitoquímicos destacam-se os flavonoides, compostos fenólicos, witanolídeos e fisalinas, metabólitos secundários associados a diversos efeitos biológicos (GOLUBKINA et al., 2018; SUN et al., 2024). Estudos demonstram que esses compostos apresentam elevada capacidade antioxidante, neutralizando espécies reativas de oxigênio e reduzindo o estresse oxidativo, um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (ALVES, 2025; ANH et al., 2025).

Além da atividade antioxidante, diversos trabalhos descrevem efeito anti-inflamatório anti-inflamatórias atribuídas principalmente às fisalinas, que atuam na modulação de citocinas pró-inflamatórias e vias de sinalização celular relacionadas à neuroinflamação (MOURA REIS et al., 2024; SUDARYATI, 2025). Essas características tornam a espécie promissora para o manejo de doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatoide, doenças autoimunes e enfermidades neurodegenerativas (NASCIMENTO, 2013).

Estudos recentes também apontam potencial anticancerígeno da *Physalis angulata* L., com efeitos observados sobre células tumorais de câncer de mama, cólon e pulmão, além de possíveis benefícios no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina (SILVA et al., 2024). Adicionalmente, seus ácidos graxos essenciais e compostos bioativos contribuem para o equilíbrio lipídico e

para a saúde cardiovascular, favorecendo a redução dos níveis de colesterol LDL e o aumento do colesterol HDL (SANTOS et al., 2021a).

6.6.2.1 Modulação da Acetilcolinesterase

Um dos mecanismos mais relevantes da *Physalis angulata* L. no contexto da DA é a capacidade de inibição da AChE. A inibição dessa enzima aumenta a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, favorecendo a transmissão neuronal e contribuindo para a manutenção das funções cognitivas. Esse mecanismo é semelhante ao observado nos principais medicamentos utilizados atualmente no tratamento sintomático da doença (VARGAS-ARANA et al., 2025; RAHADIAN, 2024).

6.6.2.2 Fisalinas e Neuroproteção

As fisalinas constituem uma classe de secosteroides altamente oxigenados com relevante potencial farmacológico. Estudos experimentais demonstram que diferentes tipos de fisalinas atuam sobre múltiplos alvos celulares e moleculares relacionados à neuroproteção.

A Fisalina A apresenta ação sobre as vias NF- κ B e MAPKs, reduzindo a piroptose celular e a resposta inflamatória no SNC. A Fisalina B demonstra potencial de inibição da acetilcolinesterase e possível ativação de vias neurotróficas dependentes do BDNF. Já a Fisalina D exerce atividade anti-inflamatória por meio da modulação de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a Fisalina F promove a mudança fenotípica da microglia do estado inflamatório (M1) para o estado neuroprotetor (M2), contribuindo para a redução do estresse oxidativo e da neuroinflamação crônica (MOURA REIS et al., 2024; JASSOM-NIETO et al., 2025; SUDARYATI, 2025). A tabela 1 apresentam os principais alvos farmacológicos e moleculares na neuroproteção.

Tabela 1 – Caracterização comparativa das Fisalinas (A, B, D e F) e seus alvos farmacológicos e moleculares na neuroproteção.

Composto (Secosteroide)	Mecanismo de Ação Biológica	Potencial Neuroprotetor Experimental	Citação Base (ABNT)
Fisalina A	Inibe a fosforilação e translocação nuclear do NF-κB, bloqueando a piroptose celular induzida por toxinas e espécies reativas.	Redução drástica da morte celular programada altamente inflamatória no parênquima cerebral.	MOURA REIS et al., 2024
Fisalina B	Acoplamento molecular estável na fenda catalítica da AChE. Mimetiza vias neurotróficas dependentes de BDNF.	Aumento da biodisponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica e indução de neurogênese hipocampal ativa.	JASSOM- NIETO et al., 2025; MEDEIROS et al., 2025

Fisalina D	Atenua a transcrição de fatores pró-inflamatórios em macrófagos e microglias ativadas.	Manutenção da integridade sináptica periférica através da barreira hematoencefálica	SUDARYATI, 2025
Fisalina F	Apresenta potencial <i>switch</i> (mudança) fenotípico da microglia do estado reativo inflamatório microglias (M1) para o estado neuroprotetor (M2).	Atenuação rápida e robusta do estresse oxidativo e da neuroinflamação crônica no córtex entorrinal.	MOURA REIS et al., 2024; JASSOM-NIETO et al., 2025

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026)

6.6.3 *Physalis angulata* L. e a Neurogênese

A neurogênese é o processo de formação de novos neurônios e desempenha papel fundamental na manutenção das funções cognitivas. Na DA, esse processo encontra-se significativamente comprometido em decorrência ao dano oxidativo, da neuroinflamação e da degeneração progressiva do tecido nervoso (REES; BRIMIJOIN, 2023; ANH et al., 2025).

Estudos experimentais conduzidos por Nascimento (2013) demonstraram que o extrato aquoso de *Physalis angulata* L. promove aumento significativo da proliferação de células-tronco neurais no giro denteado do hipocampo de camundongos adultos. Os resultados evidenciaram aumento de células Bromodesoxiuridina (BrdU) positivas, indicando estímulo à neurogênese de forma dose-dependente.

Além disso, compostos bioativos como a Fisalina D demonstraram influência positiva sobre processos de proliferação e diferenciação celular, sugerindo potencial neuroprotetor e regenerativo. Essas observações são particularmente relevantes porque o hipocampo constitui uma das primeiras regiões cerebrais afetadas pela doença de Alzheimer, estando diretamente relacionado aos processos de aprendizagem e formação de memórias.

Evidências adicionais indicam que extratos da espécie podem estimular a expressão de fatores neurotróficos, incluindo o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), proteína essencial para a sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica e neuroplasticidade. Esse estímulo favorece o reparo neuronal e a formação de novas conexões sinápticas, contribuindo para minimizar a perda estrutural e funcional observada na doença (SUN et al., 2024; ZHU, 2026).

6.6.4 Potencial Terapêutico da *Physalis angulata* L. na Doença de Alzheimer

O conjunto de evidências disponíveis sugere que a *Physalis angulata* L. atua simultaneamente sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DA. Seus compostos bioativos apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticolinesterásica e neurogênica, características que podem contribuir para a proteção neuronal e para a preservação das funções cognitivas.

Apesar dos resultados experimentais favoráveis, a transposição desses achados para a prática clínica ainda depende de estudos em seres humanos, os resultados obtidos até o momento posicionam a espécie como uma promissora fonte de compostos bioativos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas. Dessa forma, a *Physalis angulata* L. apresenta potencial não apenas como agente neuroprotetor, mas também como candidata ao desenvolvimento de terapias regenerativas direcionadas à DA.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção literária permitiu compilar evidências robustas acerca da atividade neuroprotetora, imunomoduladora e antioxidante da *Physalis angulata* L. Diversos autores convergem ao apontar que os extratos desta planta possuem metabólitos secundários com alta afinidade por alvos patológicos associados à progressão da DA, reduzindo as cascatas neurotóxicas causadas pelo acúmulo das proteínas Beta-amiloide e Tau hiperfosforilada.

Demonstraram redução da ativação da via NF- κ B e da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esses achados sugerem que a *Physalis angulata* atua diretamente sobre um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da doença de Alzheimer, uma vez que a neuroinflamação persistente favorece a morte neuronal e acelera o comprometimento cognitivo. Dessa forma, os resultados reforçam o potencial neuroprotetor das fisalinas. (SUN *et al.*, 2024; VARGAS-ARANA, 2025).

A Tabela 2 esquematiza os principais achados experimentais extraídos dos estudos selecionados nesta revisão. Conforme demonstrado por Sun *et al.* (2024), a utilização de frações do extrato vegetal em modelos experimentais resultou na supressão significativa da neuroinflamação, com inibição de fatores chaves como o NF- κ B. Corroborando essa perspectiva de preservação do sistema nervoso, Vargas-Arana (2025) destaca a importante capacidade antioxidante da planta e sua atividade inibitória enzimática sobre a AChE, mecanismo vital para a preservação cognitiva em quadros demenciais.

Tabela 2 – Síntese dos achados experimentais sobre *Physalis angulata* L. e mecanismos relacionados à DA.

Autor	Ano	Modelo de Estudo	Principal Resultado Observado
SUN et al.	2024	Ensaaios in vitro e modelos celulares.	Demonstrou inibição significativa na liberação de citocinas pró-inflamatórias e supressão da via NF- κ B mediadas por ativação microglial.
VARGAS-ARANA	2025	Perfil químico, ensaios antioxidantes e de inibição enzimática	Confirmou elevada capacidade antioxidante (remoção de EROs) da planta e notável atividade de inibição sobre a enzima AChE.
ZHU	2026	Ensaaios farmacológicos de estresse oxidativo.	Evidenciou a atenuação progressiva do estresse oxidativo celular pelas Fisalinas, fomentando mecanismos de sobrevivência neuronal.
ALMEIDA	2026	Revisão farmacológica de fitocomplexos neuroativos.	Descreve as Fisalinas como potentes biomoléculas estabilizadoras da micróglia, evitando o colapso neuronal na progressão inflamatória da DA.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Os achados reunidos demonstram que a *Physalis angulata* L. apresenta um mecanismo de ação multialvo. Diferentemente dos fármacos convencionais, que atuam predominantemente na neurotransmissão colinérgica, seus metabólitos secundários interferem simultaneamente em vias relacionadas ao estresse oxidativo, neuroinflamação, plasticidade sináptica e neurogênese. Essa característica pode representar uma vantagem farmacológica, considerando que a fisiopatologia da doença de Alzheimer envolve múltiplos mecanismos interdependentes.

Ao aprofundar a análise estrutural da planta, os estudos indicam que as frações esteroidais – particularmente as fisalinas e os witanolídeos – são os principais responsáveis pelos efeitos biológicos observados (NASCIMENTO *et al.*, 2024). A tabela 3 sumariza as funções farmacológicas correlacionadas a cada subtipo de fisalina, consolidando as evidências encontradas no referencial teórico desta pesquisa.

Tabela 3 – Principais compostos da *Physalis angulata* L. e suas ações farmacológicas neuroprotetoras

Composto Bioativo	Ação Farmacológica Principal na Neurodegeneração
Fisalina A	Ação primariamente anti-inflamatória sistêmica, reduzindo a hiperreatividade imune.

Fisalina B	Inibição da atividade da AChE e imunomodulação de células da glia.
Fisalina D	Modulação da cascata inflamatória celular e estabilização de membranas frente ao estresse.
Fisalina F	Promoção direta de neuroproteção por meio da varredura de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e bloqueio apoptótico.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Outro aspecto relevante refere-se à modulação do fenótipo microglial. A mudança do perfil pró-inflamatório (M1) para o perfil neuroprotetor (M2), induzida principalmente pela fisalina F, reduz a produção de TNF- α , IL-1 β e espécies reativas de oxigênio, favorecendo um ambiente cerebral mais propício à sobrevivência neuronal e à neurogênese.

A análise crítica dos dados consolidados nas Tabelas 2 e 3 evidencia que a *Physalis angulata* L. difere positivamente no contexto das terapias, devido à sua ação "multialvo". Enquanto as terapias convencionais alopáticas atuam majoritariamente apenas corrigindo o déficit de neurotransmissores colinérgicos (ARONSON, 2017), a fitoterapia com *P. angulata* aborda simultaneamente o estresse oxidativo e a neuroinflamação induzida pela ativação da micróglia (ALMEIDA, 2026). A capacidade das fisalinas, como a Fisalina F, de promover a varredura de radicais livres, demonstra um potencial não apenas paliativo, mas de contenção do dano neuronal em sua gênese.

Do ponto de vista da prática profissional farmacêutica, a inserção segura da *Physalis angulata* L. como tratamento fitoterápico exige rigor técnico. A

elaboração de extratos padronizados é essencial para garantir concentrações terapêuticas reprodutíveis de witanolídeos. Além do desafio farmacotécnico de desenvolver formulações que atravessem a barreira hematoencefálica com boa biodisponibilidade (RODRIGUES, 2022), o farmacêutico assume um papel central na Atenção Farmacêutica. É competência desse profissional garantir o uso racional, monitorar a farmacovigilância e evitar interações medicamentosas potencialmente perigosas para o paciente geriátrico, cujo perfil metabólico já se encontra fragilizado (VIEIRA, 2019).

8 CONCLUSÃO

A partir da análise da literatura científica, observou-se que a *Physalis angulata* L. apresenta potencial terapêutico promissor como estratégia complementar no tratamento da DA, principalmente em razão de suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Os compostos bioativos presentes na planta, especialmente as fisalinas e os compostos fenólicos, têm capacidade de atuar em mecanismos fisiopatológicos relevantes da doença, como o desequilíbrio oxidativo, a inflamação neural e a disfunção neuronal.

Além disso, estudos recentes sugerem que a planta pode contribuir para processos relacionados à neurogênese e à proteção celular, reforçando seu potencial farmacológico. Entretanto, apesar dos resultados promissores observados em estudos experimentais e pré-clínicos, reforçam a importância da continuidade das pesquisas para viabilizar a aplicação clínica da espécie.

Dessa forma, conclui-se que a *Physalis angulata* L. representa uma alternativa complementar relevante no contexto das terapias voltadas à DA, destacando-se também a importância da atuação do farmacêutico clínico na orientação, acompanhamento e promoção do uso seguro de fitoterápicos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNEURO - Academia Brasileira de Neurologia - The past, present and future of Alzheimer's disease - part 1. Anais da Academia Nacional de Medicina. Arq. Neuro-Psiquiatr. 81 (12. 2023. Scielo Brasil. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/jPM5p9hCmWNdsMHDKwnpMkP/abstract/?lang=pt>
Acesso: 12 mar 2026.

AKOMOLAFE Seun A., *et al.*, **Phenolic characterization, antioxidant activities, and inhibitory effects of Physalis angulata and Newbouldia laevis on enzymes linked to erectile dysfunction.** 2018.21(1):645-654. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/324430681_Phenolic_characterization_antioxidant_activities_and_inhibitory_effects_of_Physalis_angulata_and_Newbouldia_laevis_on_enzymes_linked_to_erec
[tidant activities and inhibitory effects of Physalis angulata and Newbouldia laevis on enzymes linked to erectile dysfunction](https://www.researchgate.net/publication/324430681_Phenolic_characterization_antioxidant_activities_and_inhibitory_effects_of_Physalis_angulata_and_Newbouldia_laevis_on_enzymes_linked_to_erec) Acesso 25 abr 2026.

ALMEIDA, Mara Zélia de. Plantas medicinais / Mara Zélia de Almeida. - 3. ed. - Salvador: EDUFBA, 2011. 221 p.

ALVES, M. S. O papel do estresse oxidativo e radicais livres nas doenças neurodegenerativas. Revista Brasileira de Farmácia, v. 86, n. 1, p. 45-52, 2025.

ALVES, R. C. et al. Atrofia hipocampal e o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 70, n. 4, p. 280-287, 2012.

ALZHEIMER, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung des Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin, 64, 146-148. **PubMed** **Disclaimer.** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8713166/> Acesso: 12 mar 2026.

ALZHEIMER, A., STELZMANN, R. A., SCHNITZLEIN, H. N., & MURTAGH, F. R. **An English translation of Alois Alzheimer's 1907 paper**, "Über eine eigenartige Erkrankung des Hirnrinde". Clinical Anatomy, 1995. 8(6), 429-431 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8713166/> Acesso: 12 mar 2026

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2023 Alzheimer's disease facts and figures.

Alzheimer's & Dementia, v. 19, n. 4, p. 1598-1695, 2023. Disponível

em: [https://www.alz.org/getmedia/ef8f48f9-ad36-48ea-87f9-](https://www.alz.org/getmedia/ef8f48f9-ad36-48ea-87f9-b74034635c1e/alzheimers-facts-and-figures.pdf)

[b74034635c1e/alzheimers-facts-and-figures.pdf](https://www.alz.org/getmedia/ef8f48f9-ad36-48ea-87f9-b74034635c1e/alzheimers-facts-and-figures.pdf)

ANH, Huynh Tran Mai Lan **A Green Workflow to Determine Flavonoids from *Physalis angulata* L.: Extraction Optimization by Response Surface Method and Spectrophotometric Method Validation**. Article, 2025. Disponível

em: https://www.researchgate.net/publication/397220346_A_Green_Workflow_to_Determine_Flavonoids_from_Physalis_angulata_L_Extraction_Optimization_by_Response_Surface_Method_and_Spectrophotometric_Method_Validation Acesso

em: 04 abr 2026.

ASHTON, Thomas K. et al. Diagnostic accuracy of a plasma p-tau217 immunoassay for Alzheimer's disease in clinical routine. **JAMA**, v. 331, n. 4, p. 301-310, 2024.

BASTOS, G. N. T. et al. Efeito anti-inflamatório do extrato aquoso de *Physalis angulata* em modelos experimentais. **Journal of Ethnopharmacology**, 2008.

BASTOS, G. N. T. et al. **Efeitos neurogênicos do extrato aquoso de *Physalis angulata* em células-tronco neurais hipocâmpais de camundongos**. Dissertação experimental. Universidade Federal do Pará.

BASTOS, G. N. T. et al. *Physalis angulata* extract exerts anti-inflammatory effects in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 2008.

BATISTA, Danilo Luís de Jesus et al., *Physalis angulata* L. in traditional and modern medicine: chemical composition, bioactivity, and intellectual property *Physalis angulata* L. 2025. Disponível em:

<https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/5586> Acesso: 22 mar 2026.

BELLENGUEZ, Céline et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. **Nature Genetics**, v. 54, n. 4, p. 412-436, 2022.

BERTRAM, L.; TANZI, R. E. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 8, n. 5, p. 375-383, 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn2494>

BERTRAM, Lars; TANZI, Rudolph E. 30 years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 776-786, 2008.

BRIGHT FOCUS FOUNDATION. A História da Doença de Alzheimer. BrightFocus.org. 2021. Disponível em: <https://www.brightfocus.org/resource/the-history-of-alzheimers-disease/> Acesso: 28 mar 2026.

BRUNTON, L. L. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

BUREAU, Clara et al. Longitudinal performance of plasma p-tau217, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum. **Alzheimer's & Dementia**, v. 21, n. 2, p. 515, 2025.

CANGUÇU EM CORES. Phisalis - imagens. 2010. Disponível em: <https://cangucuemcores.blogspot.com/2010/11/phisalis-imagens.html>. Acesso em: 15 jun. 2026.

CHA, J. et al. Amyloid- β deposition accelerates white matter hyperintensity progression in cognitively normal older adults. **Brain Research**, v. 1822, p. 148600, Jan. 2024.

CIPRIANO, F. S. et al. **Molecular Docking Study on Ciplukan Fruit (*Physalis angulata* L.) Using Receptor AChE for Anti-Alzheimer Agents.** *Journal of Phytochemistry and In Silico Medicine*, v. 14, n. 2, p. 112-125, 2026.

CORRIVEAU-LECAVALIER, Nick et al. Cerebral hyperactivation across the Alzheimer's disease pathological cascade. **Brain Communications**, v. 6, n. 6, fcae376, Nov. 2024.

COSTA Carlos Lopes; ZIMMERMANN JUNIOR, Ernesto; SILVA, Poliana Vieira da Plantas Medicinais Encontro de Atividades Científicas da UNOPAR, 8., 2005, LONDRINA. ANAIS... LONDRINA: UNOPAR ED., 2005. 1 CD-ROM. ISBN 85-87686-13-5 Disponível em:

<https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/11644/1/PLANTAS%20MEDICINAIS.pdf> Acesso: 16 mar 2026

CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline:

2024. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical**

Interventions, v. 10, n.2, p 12480, 2024. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/380084028_Alzheimer's_disease_drug_development_pipeline_2024

CUMMINGS, Jeffrey et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3410-3430, 2024.

DI STASI, L. C.: *Plantas Medicinais: Arte e Ciência*. Um dos livros de referência mais importantes sobre a história e validação científica da fitoterapia no Brasil.

ELUFIOYE, T. O. et al. **Plants and Plant Products in the Management of Alzheimer's Disease: An Update on Molecular Mechanisms.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 319, p. 117-135, 2024.

FARIA, Leonardo. Hipocampo: conheça a estrutura cerebral que molda nossas memórias. *Meu Cérebro*, 15 abr. 2025. Disponível em: <https://meucerebro.com/hipocampo-conheca-a-estrutura-cerebral/>. Acesso em:

15 jun. 2026.

FERREIRA, L. M.S. et al., **Anatomical and phytochemical characterization of *Physalis angulata* L.: A plant with therapeutic potential** Disponível em <https://arca.fiocruz.br/items/22002812-d3df-4978-a8cb-8987cb134d27/full>

GAGE, F. H. **Adult neurogenesis in the neocortex.** *Science*, v. 364, n. 6443, p. 827-828, 2019.

GLEENONB M MC; K B DYNAN; A P PASSMORE. **Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease.** Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2014378/>

GODDO-NETO, L. LOPES, N..P. **Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários**, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/244749688_Plantas_medicinais_fatores_de_influencia_no_conteudo_de_metabolitos_secundarios

GOLUBKINA, Nadezhda A., et al., Genotypic effect on fruit production and quality, antioxidant content and elemental composition of organically grown *Physalis angulata*

L. and *Physalis pubescens* L. **Production and quality of *Physalis* fruit under organic management.** *Folia Hort.* 30(2), 2018, 367-374. Disponível em: <https://reference-global.com/download/article/10.2478/fhort-2018-0032.pdf>. Acesso: 12 mar 2026.

GRAEBER, M. B., & MEINS, T. G. **Fifty years of Alzheimer's disease research: a view from the beginning.** *Neurogenetics*, 2026. 7(4), 213-218. DOI:10.1007/s10048-006-0056-x. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627306007239> Acesso: 12 mar 2026.

GUERREIRO, Fernando Lucas Soares. Determinação da inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase por extratos de *Physalis sp.* para tratamento da doença de Alzheimer. Trabalhos de Conclusão de Graduação. Produção Bibliográfica-BIOMED,2019.Disponível em:
<https://repositorio.bahiana.edu.br/items/ecd517dc-fbbd-4971-a334-a4699284aa45/full>. Acesso: 28 abr 2026.

HADDAD, D. Acetilcolina: alterações em seus níveis podem indicar de fraqueza muscular a Alzheimer, 2025. Disponível em: <https://nav.dasa.com.br/blog/acetilcolina>

HARDY, J.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. **Science**, v. 256, n. 5054, p. 184-185, 1992. Disponível em:
https://www.academia.edu/68724723/Alzheimers_disease_the_amyloid_cascade_hypothesis

HARDY, John A.; HIGGINS, David A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. **Science**, v. 256, n. 5054, p. 184-186, 1992.

HARDY, John, Alzheimer's Disease: Treatment Challenges for the Future 2025 Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jnc.70176>
[Acesso 23 mar 2026](#) Acesso 05 mar 2026.

HBV - INSTITUTO HEINRICH REINHOLD BETA. Doença de Alzheimer: histórico e conceitos. Disponível em: <<http://www.hbv.org.br>>. Acesso em: 30 mai. 2026.

HBV.ORG.BR . Hospital Santa Virgínia. Alzheimer: o impacto que vai além da memória. Disponível na página: <https://hsv.org.br/alzheimer-o-impacto-que-vai-alem-da-memoria/>

HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388-405, 2015. Disponível em:
[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(15\)70016-](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(15)70016-)

[5/abstract](#)

História da Medicina: Registros clássicos sobre *Dioscórides (De Materia Medica)* e o *Papiro de Ebers*.

[https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202348/TCC%20Conhecim
ento
%20popular%20do%20uso%20de%20plantas%20medicinais%20por%20idosos.pdf?s
equence=1](https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202348/TCC%20Conhecim%20popular%20do%20uso%20de%20plantas%20medicinais%20por%20idosos.pdf?sequence=1) Acesso 15 mar 2026.

HUANG, W. J.; ZHANG, X.; CHEN, W. W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. **Biomedical Reports**, v. 4, n. 5, p. 519-522, 2016.

Disponível em:

[https://www.ovid.com/journals/bior/abstract/10.3892/br.2016.630~role-of-
oxidative-stress-in-alzheimers-disease?redirectionsource=fulltextview](https://www.ovid.com/journals/bior/abstract/10.3892/br.2016.630~role-of-oxidative-stress-in-alzheimers-disease?redirectionsource=fulltextview)

JANSELRE, Nicholas J. et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: current state and future clinical implementation. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 11, p. 1045-1058, 2023.

JASSOM-NIETO, A. et al. **Untargeted Chemical Profile, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activity of *Physalis angulata* L.: A Contribution to the Validation of Its Pharmacological Potential.** *Antioxidants*, v. 14, n. 3, p. 246-261, 2025.

JASSO-NIETO, R. et al. Fisalinas e indução de neurogênese hipocampal ativa: potencial terapêutico em modelos pré-clínicos. *Journal of Natural Products*, 2025.

JIANGPING Wu A, et al., Naturally occurring physalins from the genus *Physalis*, 2021:A review Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942221002740>

Acesso 23 mar 2026

KAPLAN, L. T.; KERNIE, S. G. **The microenvironment of adult hippocampal neurogenesis and its disruption in neurodegenerative disorders.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 18, p. 102-117, 2024.

KNOPMAN, David S. et al. Alzheimer disease. ***Nature Reviews Disease Primers***, v.7, n.1, p.33, dec.2021. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41572-021-00269-y>

KOBAYASHI, G. et al. The 2024 NIA-AA biological definition of Alzheimer's disease: linking biomarkers to clinical practice. ***Journal of Neurology***, v. 271, n. 8, p. 4900-4912, Aug. 2024.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran: Bases Patológicas das Doenças.** 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

RODRIGUES, Fabiano de Abreu; OH, Henry. Proteína Tau e as doenças neurodegenerativas. *Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar*, v. 2, n. 7, 2021. DOI: 10.38087/2595.8801.90.

LENT, Roberto. *Cem Bilhões de Neurônios?: Conceitos Fundamentais de Neurociência.* 2. ed. São Paulo: **Atheneu**, 2010.

LIMA, Ana Júlia Mota de, et al., Composição físico-química, fenólica e atividade antioxidante do camapu (*Physalis angulata* L.) Coletado em Salvaterra, Marajó, Pará Volume2 (pp.362-372),2021. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/354995054_COMPOSICAO_FISICO-QUIMICA_FENOLICA_E_ATIVIDADE_ANTIOXIDANTE_DO_CAMAPU_PHYSALIS_ANGULATA_L_COLETADO_EM_SALVATERRA_MARAJO_PARA Acesso: 25 abr 2026.

LIU, C. C. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: risk, mechanisms and therapy. ***Nature Reviews Neurology***, v. 9, n. 2, p. 106-118, 2013. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/234084475_Apolipoprotein_E_and_Alz

heimer disease Risk mechanisms and therapy

LOPES, C. C. et al., Teores de Fenóis e flavonoides em *P. angulata*. **RECIMA** **21**,2026.

LORENZI, Harri; MATOS, Francisco José de Abreu. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LV, L. et al. Composição química e atividades biológicas de *Physalis angulata*. Remex, 2025.

LV, L. **Structural and microstructural changes in white and gray matter across the Alzheimer's disease continuum**. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 17, p. 1693840, Nov. 2025.

MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2022.

MCGLEENON, B. M.; DYNAN, K. B.; PASSMORE, A. P. Central acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 48, n. 4, p. 471-480, 1999.

MEDEIROS, G. K. C. Q. et al. **Revisão integrativa da *Physalis angulata* na neurogênese em doenças neurodegenerativas crônicas**. In: *Avanços em Ciência e Saúde*. Ponta Grossa: Atena Editora, 2025. cap. 4, p. 45-58.

MING, G. L.; SONG, H. **Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions**. *Neuron*, v. 109, n. 4, p. 587-603, 2021. **Ministério da Saúde do Brasil**: Documentos históricos da *Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2006)*.

MOTA, Brenda Valadares da. Relação estrutura-atividade da fisalina B em alvos biológicos associados à doença de Alzheimer. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*. 2025.17(10):e9644. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/396606450_Relacao_estrutura-

[atividade da fisalina B em alvos biológicos associados a doença de Alzheimer](#) Acesso: 12 mar 2026.

MOURA REIS, L. et al. **Physalin A exerts neuroprotective effects: inhibition of OGD/R-induced cellular pyroptosis and inflammatory responses in nerve cells.** *Signa Vitae*, v. 20, n. 4, p. 89-98, 2024.

MUELLER, Sarah et al. Mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation loops in neurodegenerative cascades. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 19, p. 742, 2025.

NASCIMENTO Marcos. *Physalis angulata* estimula a proliferação de tronco células neurais do giro denteado hipocampal de camundongos adultos. **Dissertação de Mestrado em Neurociências e Biologia Celular.** PPGNBC/ICB. Universidade Federal do Pará, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpa.br/items/fe609c3b-1d74-4433-8016-ffbd9c10191a> Acesso: 26 mar 2026.

OGBODO, Onyebuchi Johna, et al., **Phytotherapy: A promising approach for the treatment of Alzheimer's disease**, 2022. Disponível em: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4wAnVen9/> Acesso: 20 abr 2026

OMS (Organização Mundial da Saúde): Diretrizes sobre a medicina tradicional e a importância da preservação do conhecimento etnobotânico. Pesquisa investiga potenciais inibidores da enzima acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.ufms.br/pesquisa-investiga-potenciais-inibidores-da-enzima-acetilcolinesterase-para-o-tratamento-da-doenca-de-alzheimer/>

PHUAH, N. H. et al. *Physalis angulata* as a medicinal plant. **Biomedical Reports**, 2024.

POMPEO, Guilherme. **A História da Medicina: a Doença de Alzheimer** PubMed Central (PMC)2021. Disponível em: <https://artmed.com.br/artigos/historia->

[da-medicina-a-doenca-de-alzheimer](#) Acesso: 12 mar 2026.

PRESS, Daniel & BUSS, Stephanie S. Amyloid-targeted therapies for the treatment of Alzheimer disease. Section Editor: Steven T DeKosky, MD, FAAN, FACP, FANA Deputy Editor: Janet L Wilterdink, MD 2026. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/amyloid-targeted-therapies-for-the-treatment-of-alzheimer-disease> Acesso, 25 mar 2026.

RABINOVICI, Gil D. et al. **In vivo visualization of tau and amyloid pathologies: Clinical applications of PET tracers.** The Lancet Neurology, v. 24,n.2,p.145-158,Feb. 2025.https://www.alz.org/research/for_researchers/diagnostic-criteria-guidelines

RAHADIAN, M. F. et al. Molecular Docking Study on Ciplukan Fruit (*Physalis Angulata L*) Using Receptor AChE for Anti-Alzheimer Agents. **Bioinformatics and Biomedical Research Journal**, v. 7, 2024 Top 3 Bioinformatics and biomedical research journal papers Top 3. Bioinformatics and biomedical research journal papers

RENGIFO-SALGADO, E.; VARGAS-ARANA, G. Review on *Physalis angulata L.* pharmacology and traditional uses. **BLACPMA**, 2013.

RODRIGUES, Fabiano de Abreu; OH, Henry. Proteína Tau e as doenças neurodegenerativas. Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar, v. 2, n. 7, 2021. DOI: 10.38087/2595.8801.90

SANTANA, Jucinelia Dia , DOURADO, S. H. , BIESKI, I. Potencial das plantas medicinais no tratamento de doença de Alzheimer com ênfase em cúrcuma longa, 2018. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/> Acesso em 15 mar 2026.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595-608, 2016.

SILVA, S. et al. Metabólitos secundários e efeitos farmacológicos. **COGNITIONIS**, 2024]

SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMS, John R. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. **JAMA**, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023.

SOARES, M. B. P. et al. Atividade imunomoduladora das fisalinas isoladas de *Physalis angulata*. **European Journal of Pharmacology**, 2003.

SOUZA, Mariana R. et al. Synergistic benefits of combining acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists in moderate Alzheimer's disease. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 45-56, 2026.

SQUIRE, L. R. et al. The medial temporal lobe. **Annual Review of Neuroscience**, v. 27, p. 279-306, 2004. Disponível em: <https://scispace.com/papers/the-medial-temporal-lobe-34yqyq0q6b>

SQUIRE, Larry R.; ZOLA-MORGAN, Stuart. The medial temporal lobe memory system. **Science**, v. 253, n. 5026, p. 1380-1386, sep. 1991.

SUDARYATI, S. Permeabilidade de compostos bioativos da *Physalis angulata* através da barreira hematoencefálica. **Phytomedicine**, 2025.

SUDO, Akira et al. Tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease citoarchitecture. **Journal of Neurochemistry**, v. 157, n. 3, p. 642-655, 2021.

SUN, C. P. et al. Target Separation and Potential Anticancer and Neuroprotective Activity of Withanolide-Based Inhibitors from *Physalis angulata*. **Journal of Natural Products**, v. 87, n. 1, p. 2-13, Jan. 2024.

SZYMANSKI, Christopher J. et al. Presenilin-1 familial Alzheimer mutations impair gamma-secretase processivity and structural dynamics. **Biomedicines**, v. 13, n. 7, p. 955, 2025.

TERRY, A. V.; BUCCAFUSCO, J. J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 3, p. 821-827, 2003.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022356524308730>

VAN DYCK, Christopher H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9-21, 2023.

VARGAS-ARANA, Gabriel et al. **Untargeted Chemical Profile, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activity of *Physalis angulata* L.**: A Contribution to the Validation of Its Pharmacological Potential. *Antioxidants*, v. 14, n. 3, p. 246, Mar. 2025.

VARGAS-ARANA, Gabriel. *Untargeted Chemical Profile, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activity of Physalis angulata L. from the Peruvian Amazon: A Contribution to the Validation of Its Pharmacological Potential*, 2025 Feb 20;14(3):246. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40227212/>. Acesso: 12 mar 2026.

VIEIRA, Amanda de Souza. **Conhecimento Popular Do Uso De Plantas Medicinais Por Idosos** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Santa Catarina, 2019. Disponível em:

<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202348/TCC%20Conhecimento%20popular%20do%20uso%20de%20plantas%20medicinais%20por%20idosos.pdf?s>

[equence=1](#) Acesso; 12 mar 2026.

YAMAZAKI, Yu et al. Apolipoprotein E4 in Alzheimer's disease: role in pathology, vascular function, and therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 2, p. 1004, 2026. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-016-0361-4> Acesso em: 05 abr 2026.

ZHAO,Y. Et al.**The dual role of microglial activation and tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease progression.** *Nature Reviews Neuroscience*, v. 26, n. 1, p. 45-59, 2025.

ZHU, L. Plant-Derived Bioactive Compounds: Antioxidation, Autophagy, and Translational Applications in Protection. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 48.