

OS EFEITOS DA CURCUMINA SOBRE PARÂMETROS COGNITIVOS, COMPORTAMENTAIS E INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Vitória Brunel Selinger¹, Louyse Sulzbach Damázio¹, Michael Bordignon Mandelli¹
Thaís Fernandes Luciano¹

RESUMO

A demência é uma das 10 causas de mortalidade no mundo, que tende a aumentar com o envelhecimento da população. A doença de Alzheimer é caracterizada pela degeneração de neurônios na região do hipocampo e do córtex cerebral, áreas responsáveis por processar a memória episódica e funções cognitivas como aprendizagem e atenção. Estudos epidemiológicos recentes mostraram que na Índia, onde a curcumina é utilizada com frequência na produção de refeições, mostrou uma incidência significativamente menor de casos de doença de Alzheimer quando comparado com os Estados Unidos. Foram utilizados estudos de pesquisas e análises feitas em modelo animal com indução da doença de Alzheimer, e a administração de curcumina como forma de prevenção e controle de sinais e sintomas da doença dentro dos últimos 10 anos. Na busca eletrônica, foram obtidos 94 estudos, dos quais apenas 16 foram incluídos para análise por obedecerem aos critérios de inclusão, sendo 15 ensaios clínicos realizados em modelo animal e 1 ensaio clínico realizado em humanos. Todos os estudos de ensaios clínicos analisados nesta revisão apresentaram efeitos positivos nos parâmetros cognitivos, comportamentais e inflamatórios quanto à administração de curcumina em modelos animais induzidos à doença de Alzheimer. A curcumina demonstrou também reduzir os níveis de marcadores inflamatórios no tecido cerebral e ainda estimular proteínas antiinflamatórias e antioxidantes regulando o processo da neuroinflamação. Conclusão: Tomados em conjunto, os estudos mostraram que a curcumina regula positivamente proteínas sinalizadoras de insulina no cérebro, reduz a hiperinsulinemia e melhora os níveis de glicose em ratos com doença de Alzheimer. Os resultados também evidenciaram que a administração de curcumina aumentou proteínas anti-inflamatórias com efeitos positivos na cognição e inflamação.

Palavras-chave: Curcumina. Neuroinflamação. Envelhecimento. Alzheimer.

ABSTRACT

The effects of curcumin on cognitive, behavioral and inflammatory parameters in alzheimer's disease: a literature review

Dementia is one of the 10 causes of mortality in the world, which tends to increase with the aging of the population. Alzheimer's disease is characterized by the degeneration of neurons in the hippocampus and cerebral cortex, areas responsible for processing episodic memory and cognitive functions such as learning and attention. Recent epidemiological studies have shown that India, where curcumin is frequently used in the production of meals, has shown a significantly lower incidence of Alzheimer's disease cases when compared to the United States. Research studies and analyzes carried out in an animal model with induction of Alzheimer's disease were used, and the administration of curcumin as a form of prevention and control of signs and symptoms of the disease within the last 10 years. In the electronic search, 94 studies were obtained, of which only 16 were included for analysis because they met the inclusion criteria, 15 clinical trials carried out in an animal model and 1 clinical trial carried out in humans. All clinical trial studies analyzed in this review showed positive effects on cognitive, behavioral and inflammatory parameters of curcumin administration in animal models induced Alzheimer's disease. Curcumin has also been shown to reduce levels of inflammatory markers in brain tissue and even stimulate anti-inflammatory and antioxidant proteins by regulating the process of neuroinflammation. Conclusion: Taken together, the studies showed that curcumin upregulates insulin-signaling proteins in the brain, reduces hyperinsulinemia, and improves glucose levels in rats with Alzheimer's disease. Results also showed that curcumin administration increased anti-inflammatory proteins with positive effects on cognition and inflammation.

Key words: Curcumin. Neuroinflammation. Aging. Alzheimer's.

INTRODUÇÃO

A demência é uma das 10 causas de mortalidade no mundo, que tende a aumentar com o envelhecimento da população. O Alzheimer é a condição mais comum de demência com grande cunho hereditário, e representa 70% dos casos, mas ainda assim se faz necessária a exploração de mais informações de seu mecanismo e interferências, porém é uma doença com grandes perspectivas de prevenção do seu desenvolvimento.

A doença de Alzheimer é caracterizada pela degeneração de neurônios na região do hipocampo e do córtex cerebral, áreas responsáveis por processar a memória episódica e funções cognitivas como aprendizagem e atenção.

A hiperglicemia cerebral pela ineficiência da insulina, desencadeia um processo neuroinflamatório crônico pela ativação persistente da micróglia, acentuando a neurodegeneração capaz de acelerar o desenvolvimento do Alzheimer.

A proteína precursora de beta amiloide (APP), é necessária no desenvolvimento e reparação de lesões nos neurônios, porém, quando a APP é clivada pelas enzimas β e γ -secretase, o processo é chamado de amiloidogênico resultando por vez em peptídeo A β com 39 a 42 aminoácidos, o qual irá se depositar no parênquima cerebral originando placas senis. As placas senis prejudicam as sinapses entre os neurônios podendo resultar em neurodegeneração e morte celular contribuindo para um ambiente inflamatório (Santos e colaboradores, 2017).

A hiperfosforilação da proteína Tau também é uma possível causa do desenvolvimento da DA constantemente estudada.

A proteína Tau é responsável por estabilizar e controlar a dinâmica dos microtúbulos dos neurônios, porém, em uma fosforilação anormal dessa proteína, o resultado é a incapacidade de ligação com a tubulina, a qual por vez tem função de transporte de componentes celulares dentro da célula.

Esta ligação prejudicada entre a Tau e a tubulina, instabiliza a estrutura dos microtúbulos, o que favorece a formação de emaranhados neurofibrilares insolúveis, que por vez bloqueia o tráfego de proteínas funcionais e neurotróficas, induzindo ao

declínio e perda das sinapses entre os axônios e dendritos resultando em apoptose celular e favorecendo um cenário inflamatório (Paula, Guimarães, Forlenza, 2009).

Derivada da *Curcuma Longa*, a curcumina é um polifenol pertencente à família do gengibre, conhecida no Brasil como açafrão-da-terra, gengibre amarelo e açafrão-da-Índia, e é comumente utilizada na culinária como 24 corante, tempero e conservante de alimentos (Santos e colaboradores, 2019).

A curcumina vem sendo amplamente estudada por conta da sua atividade de atenuação da liberação da proteína β -amiloide, a qual induz o estresse oxidativo e favorece a deterioração dos neurônios observada na doença de Alzheimer.

A curcumina possui características hidrofóbicas, permitindo assim atravessar a barreira hematoencefálica e agir no tecido cerebral de forma expressiva com a ação de suas propriedades anti-inflamatória, antioxidante, anticarcinogênica, hepatoprotetora, cardioprotetora, vasodilatadora, hipoglicemiante, e sua expressiva atividade neuroprotetora (Santos e colaboradores, 2019).

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo utilizou do método de revisão integrativa da literatura, que tem como finalidade reunir, e resumir o conhecimento científico, antes produzido sobre o tema investigado. Avalia, sintetiza e busca nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento da temática.

Para obter uma amostra refinada, foram adotados alguns critérios de inclusão dos artigos: estar disponível gratuitamente e estar disponível na íntegra com recorte temporal de dez anos (2012 a 2022). As listas de referências de todos os estudos primários disponíveis foram utilizadas para identificar citações relevantes adicionais.

Para ampliar a pesquisa, foram incluídos estudos realizados em humanos e em animais, e foram excluídos os artigos indisponíveis na íntegra, revisões bibliográficas e meta-análises. Com aplicação dos critérios denominados, foi possível delimitação da composição da amostra.

Para melhor obtenção de dados foram estabelecidos os seguintes descritores (DeCS) Beta amiloide, neuroinflamação, doença de Alzheimer, curcumina. As estratégias de busca

estabelecidas foram baseadas em suas combinações na língua inglesa e os operadores booleanos AND e OR. As fontes de informação estabelecidas foram a base especializada PubMed, e a base de dados com cobertura da América Latina SciELO.

Primeiramente, foi realizada uma leitura dos resumos dos materiais, com o intuito de selecionar os estudos que mostrassem a relação da curcumina com a prevenção, controle de sinais e sintomas e possível tratamento para a doença de Alzheimer, e que correspondesse aos critérios de inclusão.

Após a seleção, o material foi explorado, interpretado e destacado os pontos mais relevantes dos resultados, para a obtenção de uma boa análise.

Como conclusão desta revisão integrativa, foi realizada elaboração do resumo das evidências disponíveis, com a produção dos resultados.

Na busca eletrônica foram obtidas 94 publicações, dos quais 85 foram obtidas a partir da plataforma PubMed, e 9 da plataforma Scielo.

Após uma análise criteriosa dos resumos das publicações, foram excluídos 79 estudos por não obedecerem aos critérios de inclusão, sendo 71 da plataforma PubMed e 8 da plataforma Scielo.

No total, foram avaliados 15 estudos pré-clínicos para a realização do presente estudo

RESULTADOS

Autor	Objetivo	Amostra	Dosagem	Metodologia	Resultados
Kou e colaboradores	Observar o efeito e investigar se a curcumina pode inibir a neuroinflamação em camundongos.	32 camundongos transgênicos ApoE4 (C57BL/6 J) e controle (selvagens)	Curcumina (pureza >98,0%) injetado 40 mg/kg via intraperitoneal uma vez ao dia durante três semanas.	Os camundongos foram divididos em quatro grupos com oito camundongos em cada grupo. WT-controle, ApoE4-Tg, ApoE4 + curcumina, WT + curcumina. Após 3 semanas foi realizado o teste do Labirinto Aquático de Morris por 4 dias consecutivos.	O número de neurônios no grupo ApoE4-Tg foi reduzido, enquanto a morfologia celular e o número de neurônios no grupo ApoE4 +curcumina aumentou significativamente. Os níveis de TNF- α e IL-1 β no cérebro dos camundongos tratados com curcumina foi menor.
Wang e colaboradores	Investigar os efeitos da curcumina na inflamação induzida por β -amilóide em modelos de ratos com doença de Alzheimer em ambos os níveis comportamentais e moleculares	53 ratos SD machos	O grupo experimental foi injetado por via intraperitoneal com 300 mg/kg de curcumina uma vez ao dia durante sete dias	Os ratos foram divididos em três grupos: Controle simulado, controle de DA, e grupo experimental tratado com curcumina. Durante cinco dias os ratos foram treinados duas vezes por dia para o teste do labirinto aquático de Morris. E somente após 30 dias o teste foi aplicado para análise.	A memória espacial de ratos DA melhorou após o tratamento com curcumina e a expressão de GFAP mRNA nos ratos tratados com curcumina diminuíram. A curcumina melhorou a habilidade de aprendizado e memória de ratos com doença, e melhorou a degeneração neuronal no hipocampo de ratos com DA.

Zhang e Colaboradores	Examinar a memória de trabalho em ratos que receberam injeção ventricular de amiloide- β 1-42 ($A\beta$ 1-42), representando um modelo de roedor da doença de Alzheimer (DA) após o tratamento com curcumina	36 ratos machos SD	Os ratos foram tratados com curcumina 50, 100 e 200 mg/kg/dia uma vez ao dia durante 5 dias consecutivos	Os ratos foram divididos em grupo controle e grupo tratados com curcumina. Após os 5 dias de tratamento, os ratos foram submetidos a teste no labirinto aquático de Morris, teste do labirinto em Y, teste de campo aberto (OFT), análise de biologia molecular Western blot	O tratamento com curcumina melhorou as funções cognitivas. A curcumina beneficiou a via da ativação de sinalização BDNF-ERK. Os ratos tratados com 200mg/kg de curcumina tiveram melhores resultados.
Sun e colaboradores	Observar como a curcumina pode agir com ação de prevenção da hiperfosforilação da Tau.	30 camundongos APP/PS1	Alta dose de curcumina (1,0 g/kg), baixa dose de curcumina (0,16 g/kg) e dieta normal (sem curcumina) por seis meses. Ao mesmo tempo, outros 10 camundongos de seis meses receberam alimentos sem curcumina	Os camundongos foram divididos em três grupos: Grupo da dieta com alta dose, baixa dose e dieta normal. Análise de biologia molecular: Detecção de Ultraestrutura Celular, Coloração Imunofluorescente, PCR em tempo real e Western Blot	O tratamento com curcumina diminuiu a expressão de Tau hiperfosforilada em células N2a/APP695, também reduziu a expressão de Tau hiperfosforilada, GSK-3 β e P-GSK-3 β no cérebro de camundongos APP/PS1.
Çakmak e Colaboradores	Avaliar os efeitos protetores da curcumina na cognição em ratos induzidos por escopolamina	21 ratos machos Wistar Albino de 1 ano de idade	Dose de curcumina 200 mg/kg/dia por sete dias. Dimetil sulfóxido (DMSO), solvente da curcumina foi dado a outros grupos ao mesmo tempo	Os camundongos foram divididos em três grupos: Grupo de controle não tratado, grupo escopolamina, e grupo tratado com curcumina e depois exposto à escopolamina. Avaliados pelo teste Morris Water Maze e algumas proteínas foram medidas no hipocampo através do método ELISA, e os níveis de PCR foram medidos no soro.	Os níveis de IL-6 foram maiores no grupo escopolamina. A curcumina forneceu um efeito protetor no comprometimento cognitivo induzido por escopolamina, simulando a doença de Alzheimer. A suplementação de curcumina protegeu a memória espacial e a consolidação do efeito da escopolamina.

Das e colaboradoras	Investigar o efeito de Donepezil e Curcumina na sinalização da insulina e os níveis de glicose no cérebro de ratos com DA.	24 ratos machos Sprague Dawley com idade entre 60 e 70 dias	O grupo experimental recebeu Donepezil (5 mg/kg) e Curcumina (80 mg/kg) por gavagem oral durante 28 dias	Os ratos foram divididos em quatro grupos: (a) Controle (tratado com solução salina), (b) induzido por escopolamina, (c) tratado com escopolamina+ Donepezil, e (d) tratado com escopolamina+ curcumina. Análise de biológica: Imuno histoquímica, níveis de glicose e insulina e imunotransferência	Os níveis de glicose no plasma e no cérebro diminuíram em ratos com DA, enquanto os níveis de insulina aumentaram no plasma, mas diminuiu no cérebro de. Além disso, proteínas sinalizadoras de insulina foram reduzidas nos ratos com DA.
Han e colaboradoras	Avaliar o mecanismo e o potencial antiinflamatório da curcumina oral na prevenção do declínio da memória em camundongos transgênicos com Doença de Alzheimer	20 camundongos transgênicos de três meses de idade, 10 camundongos do tipo selvagem.	Dose de curcumina na dieta contendo 750 ppm (1 mg de soluto por litro de solução aquosa) de curcumina por 5 meses, e a partir dos 4 meses de idade (100 mg/kg/d), e outros foram alimentados com uma dieta normal sem curcumina	Os camundongos transgênicos foram divididos em: grupo controle camundongos transgênicos (TG), transgênicos tratados com curcumina (CUR), e selvagem (WT). Os testes realizados foram Teste de Morris. Foram analisados os tecidos cerebrais através de diferentes métodos de coloração.	A curcumina reduziu citocinas inflamatórias e proteínas oxidadas. Além disso, reverteu a expressão de NF- κ B no hipocampo de camundongos transgênicos. O tratamento com curcumina mostrou um efeito anti-inflamatório no exame de imunofluorescência.
Li e colaboradoras	Explorar e evidenciar a curcumina com atividade protetora contra a DA	Camundongos duplamente transgênicos (6 meses de idade) - grupo APP/PS-1, Camundongos selvagens C57BL/6 (n=10, com 6 anos de idade serviu como grupo WT	Baixa, média e alta dose de 100/200/300 mg/kg/dia no peritônio durante 15 dias	O teste de Morris com duração de 5 dias foi usado para avaliar a função cognitiva e motora dos camundongos. Foram realizados também testes de biologia molecular: Western blot, Imunoprecipitação de cromatina com PCR, ensaio CCK-8 e citometria de fluxo	A curcumina desempenhou papel protetor na progressão da DA. Os níveis de A β foram reduzidos e a apoptose no tecido cerebral foi restrita. Houve melhora nas características patológicas do córtex e do hipocampo nos grupos de dose média e alta.

He e colaboradores	Investigar os efeitos da curcumina nas sinapses hipocâmpais de camundongos	90 camundongos transgênicos duplos APPswe/PS1dE9 com 3 meses de idade expressando proteína precursora de amilóide mutante (APPswe) e a presenilina 1 mutante (PS1dE9)	Doses baixa, média e alta de 100/200 e 400 mg/kg/dia durante 6 meses	Os camundongos foram divididos em seis grupos com 15 camundongos cada. grupo controle formado pelos camundongos e os transgênicos duplos APPswe/PS1dE9 foram usados nos outros cinco grupos. Foram analisados através de: Coloração imunohistoquímica e Quantificação e Western Blot	A curcumina reduziu a toxicidade e a agregação de A β em fibrilas. As estruturas dos neurônios foram melhoradas. As estruturas das mitocôndrias dentro dos axônios estavam completas, os microtúbulos e microfilamentos estruturas estavam claramente presentes.
Das e colaboradores	Avaliar a eficácia e o mecanismo subjacente da ação da curcumina em ratos com DA induzida por escopolamina	32 Ratos Sprague Dawley com 60 a 70 dias de idade	A escopolamina (2,5 mg/kg) foi administrada a todos os grupos pela via intraperitoneal como uma doença indutora. Os grupos de tratamento receberam donepezil (5 mg/kg/dia) e curcumina (80 mg/kg/dia) por gavagem oral durante 28 dias consecutivos	Os ratos foram divididos em quatro grupos: 1) controle (tratado com solução salina) 2) induzido por escopolamina 3) tratado com escopolamina+donepezil 4) tratado com escopolamina + curcumina. Foram realizados imunohistoquímica (IHC) e imunotransferência separadamente para análise de biologia molecular	Ratos com DA tratados com curcumina reduziram acentuadamente os níveis de A β 40 e A β 42 no cérebro e no plasma em comparação a ratos DA não tratados. A memória espacial prejudicada e a atividade locomotora em ratos com DA foram parcialmente revertidas pela curcumina. Os níveis reduzidos de Cdk5, p35, p25 e GSK3 em ratos DA tratados com curcumina podem resultar em diminuição da agregação A β e hiperfosforilação da tau.
Lin e Colaboradores	Avaliar o perfil de liberação do fármaco e a citotoxicidade do PGC e seus efeitos sobre a patologia da DA por meio de estudos in vitro e in vivo e da função cognitiva por meio de um modelo de rato com DA	30 ratos machos Sprague Dawley com 8 semanas de idade	Grupo: (AIC13 + PGC25): Ratos induzidos com AIC13 (100 mg/kg) três vezes por semana e curcumina (16,5 mg/kg) carregada com solução micelar a cada quatro semanas	Os ratos foram divididos em cinco grupos: Grupo controle, grupo falso, Grupo AIC13 (Cloreto de alumínio), Grupo AIC13 (Cloreto de alumínio + curcumina), Grupo: (AIC13 + PGC25). Após o tratamento, os ratos passaram pelo labirinto aquático de Morris, ressonância magnética funcional	A PGC reduziu a agregação e deposição de beta-amilóide e houve um significativo aumento da atividade hipocâmpal. Os resultados também mostraram que PGC25 pode inibir a agregação de A β e prevenir a neurotoxicidade induzida por A β . A curcumina demonstrou inibir a

	induzida por cloreto de alumínio.			e análise Histológica e Coloração Imuno-histoquímica	β secretase, prevenindo o desenvolvimento da DA.
Dhouib e Colaboradores	Avaliar a capacidade da curcumina de induzir efeitos protetores e/ou de recuperação neuronal em um modelo de rato de neurotoxicidade induzida por cloreto de alumínio	12 ratos albinos adultos Wistar	(100 mg/kg) por 90 dias	Os ratos foram divididos em grupos com base em seu peso corporal. A Fase I do teste foi realizada para avaliar o efeito preventivo da curcumina por 90 dias. A Fase II foi realizada por um período total de 150 dias, para avaliar o efeito pós-tratamento de ratos tratados com curcumina. Teste imunoenzimático Elisa foi utilizado para a análise de algumas proteínas.	A curcumina mostrou aumento dos níveis pró-oxidantes, atividades enzimáticas e produção de citocinas anti-inflamatórias e diminuição das células apoptóticas no hipocampo. O pós-tratamento com curcumina melhorou significativamente o comportamento, o estresse oxidativo e a inflamação nos ratos AIC13.
Feng e Colaboradores	Investigar os mecanismos e os efeitos de curcumina na DA	60 camundongos transgênicos duplos APP ^{swe} /PS1dE9 de 3 meses de idade e 12 irmãos de ninhada C57/BL6J do tipo selvagem	O grupo RSG recebeu dose de 10 mg/kg/dia de RSG. Foram administradas baixa, média e alta dose de 100/200/400 mg/kg/dia uma vez por dia durante 6 meses	Os Camundongos foram divididos em cinco grupos: O grupo modelo (VEH) - Grupo de camundongos transgênicos duplos APP ^{swe} /PS1dE9 tratados com rosiglitazona (RSG). Grupo de baixa, grupo de média e grupo de alta dose de curcumina. Grupo controle normal (CON) de tipo selvagem. A coloração imuno-histoquímica (IHC) e uma análise de western blot foram usadas para testar as principais proteínas na via de transdução do sinal da insulina	Houve um aumento na expressão de fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), PI3K fosforilada (p-PI3K), serina treonina quinase (AKT) e AKT fosforilada (p-AKT). A curcumina melhorou as habilidades de aprendizagem e memória. Além disso, pode reduzir a resistência à insulina e melhorar o metabolismo cerebral da glicose.

Wang e colaboradores	Investigar os efeitos e mecanismos da curcumina na prevenção e tratamento da DA	72 Camundongos transgênicos APPswe/PS1 dE9 com 3 meses de idade. Camundongos do tipo selvagem C57/BL6J para o grupo controle	Para o grupo controle positivo, 10 mg/kg/dia de maleato de rosiglitazona (RSG) foi usado para tratamento. Os grupos de curcumina receberam baixa, média e alta dose de curcumina de 100/200/400 mg/kg durante 3 meses	Os camundongos foram divididos em seis grupos. Grupo RSG sem tratamento com curcumina, grupo de baixa, média e alta dose, grupo controle e grupo wild type. Todos os camundongos foram submetidos ao teste do labirinto aquático de Morris após 3 meses de tratamento.	A curcumina apresentou melhora na aprendizagem, memória e habilidade em camundongos. Todos os três grupos de tratamento com curcumina mostraram expressão significativamente reduzida de Aβ40.
----------------------	---	--	---	--	--

DISCUSSÃO

Dentre os 15 artigos revisados no presente estudo, os mesmos desenvolvidos com pesquisas em ratos, todos apresentaram resultados significativos sobre parâmetros cognitivos, comportamentais e inflamatórios na DA, evidenciando que a curcumina é um potencial método de prevenção e possível controle não farmacológico na DA.

Kou e colaboradores (2021) mostraram que a administração de 40 mg/kg de curcumina via intraperitoneal uma vez ao dia durante 3 semanas em 32 camundongos transgênicos ApoE4 resultou em melhora da memória na realização do teste de Morris e que o número de neurônios no grupo ApoE4 + curcumina foi melhorado e aumentado de forma significativa, além de evidenciar também que os níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β no cérebro de camundongos ApoE-Tg foram significativamente maiores do que nos cérebros de camundongos tratados com 40 mg/kg de curcumina.

Wang e colaboradores (2013) avaliaram 53 ratos machos saudáveis tratados com injeção intraperitoneal de 300 mg/kg de curcumina uma vez ao dia durante sete dias e apresentaram resultados positivos quanto à memória espacial e habilidade de aprendizado, além da capacidade de atenuação da degeneração neuronal no hipocampo de ratos com DA, demonstrando assim que a curcumina pode apresentar um coadjuvante de tratamento seguro e eficaz para pacientes com DA.

Ao analisar 36 ratos machos tratados com curcumina em diversas concentrações (50,

100 e 200 mg/kg uma vez ao dia) por 5 dias consecutivos, Zhang e colaboradores (2015) evidenciaram que a curcumina melhorou significativamente as funções cognitivas, e essa melhora foi dose-dependente.

Além disso, o efeito benéfico da administração de curcumina é acompanhada por níveis aumentados de BDNF e níveis elevados de ERK fosforilada no hipocampo, além de beneficiar as funções cognitivas relacionadas à DA principalmente via ativação de sinalização BDNF-ERK. Vale ressaltar que os animais tratados com 200mg/kg de curcumina apresentaram melhores resultados.

Sun e colaboradores (2017) ao avaliarem 30 camundongos induzidos com proteína precursora amilóide/presenilina 1 (APP/PS1) tratados com alta dose de 1,0 g/kg de curcumina, e baixa dose de 0,16 g/kg de curcumina durante seis meses, evidenciaram que o tratamento com a curcumina diminuiu a expressão de Tau hiperfosforilada em células N2a/APP695 swe, reduziu a expressão de Tau hiperfosforilada no cérebro de camundongos APP/PS1 e também a expressão de GSK-3 β e P-GSK-3 β no cérebro de ratos APP/PS1, mostrando assim que a curcumina pode desempenhar um papel protetor na DA por meio da atenuação da hiperfosforilação da Tau.

Cakmak e colaboradores (2020) analisaram 21 ratos machos Wistar albino de 1 ano de idade induzidos com escopolamina e tratados com dose de 200 mg/kg/dia de curcumina durante sete dias, e evidenciaram que a curcumina fornece um efeito protetor no comprometimento cognitivo induzido por

escopolamina, além ainda de apresentar a curcumina como método de prevenção da doença de Alzheimer por conta do seu efeito neuroprotetor na memória espacial e de consolidação do efeito da escopolamina nos ratos.

Das e colaboradores (2019) ao investigarem 24 ratos machos com idade entre 60 e 70 dias que foram induzidos com escopolamina e em seguida tratados com Donepezil (5 mg/kg) e curcumina (80 mg/kg) por gavagem oral durante 28 dias, os autores evidenciaram que os níveis de glicose no plasma e no cérebro diminuíram em ratos com DA, enquanto os níveis de insulina aumentou no plasma, mas diminuiu no cérebro de ratos com DA. Proteínas sinalizadoras de insulina IR, IGF-1, IRS-1, IRS-2 Akt fosforilada em serina 473 e Akt foram marcadamente reduzidas nos ratos com doença de Alzheimer, desta forma, houve uma grande melhora da sinalização de insulina prejudicada e melhora da regulação da glicose na DA nos ratos tratados pela curcumina. Os níveis de GLUT3 e GLUT4 foram significativamente aumentados em ratos DA tratados com curcumina, evidenciando que ela pode prevenir a inflamação em os ratos DA e assim, melhorar a sinalização de insulina no cérebro.

Han e colaboradores (2021) apresentaram resultados significativos ao avaliaram 20 camundongos transgênicos machos de três meses de idade e 10 camundongos do tipo selvagem que foram inicialmente tratados com dietas normais contendo 750 ppm (1 mg de soluto por litro de solução aquosa) de curcumina por 5 meses, e a partir dos 4 meses de idade foram tratados com 100 mg/kg/dia. Os autores puderam concluir que a administração de curcumina reduziu citocinas inflamatórias e proteínas oxidadas, com ação de atenuação do comprometimento comportamental em modelos animais de DA, revertendo significativamente a expressão de NF- κ B no hipocampo de camundongos transgênicos. A administração de curcumina mostrou efeito anti-inflamatório no exame de imunofluorescência pois foi possível observar uma significativa diminuição na expressão de HMGB1, RAGE, TLR4 e NF- κ B no hipocampo de camundongos transgênicos.

Li e colaboradores (2021) evidenciaram que a curcumina pode desempenhar um papel protetor na DA regulando o eixo BDNF, os autores observaram que os níveis de A β foram

evidentemente reduzidos e a apoptose no tecido cerebral foi restrita. Esses resultados sugerem que doses moderadas e altas de curcumina (200 mg/kg/dia e 300 mg/kg/dia) respectivamente encurtam o curso do tratamento de doença de Alzheimer em camundongos se comparadas com a baixa dose de 100 mg/kg/dia.

A avaliação patológica revelou que a melhora das características patológicas do córtex e do hipocampo nos grupos de dose média e alta foi melhor do que no grupo de dose baixa.

Curcumina de dose moderada e alta mostrou que pode desempenhar um papel protetor na doença de Alzheimer regulando o eixo JMJD3- H3K27me3- BDNF. A histona demetilase Jumonji D3 (JMJD3) é uma potente ativadora de genes pró-inflamatórios, tipicamente ligados à ativação da via de sinalização de NF- κ B.

Ao analisarem 90 camundongos transgênicos tratados com baixa, média e alta dose de curcumina 100 mg/kg/dia, 200 mg/kg/dia e 400 mg/kg/dia respectivamente durante seis meses, He e colaboradores (2016) evidenciaram que a curcumina é capaz de reduzir a toxicidade e a agregação de A β em fibrilas inibindo a presenilina 2 e/ou aumentando as enzimas degradantes, como as que degradam a insulina.

Além disso, também observaram que as estruturas dos neurônios foram melhoradas em comparação com o grupo modelo.

As estruturas das sinapses observadas em microscópio eram quase normais, as mitocôndrias dentro dos axônios apareceram claramente, e suas estruturas estavam completas.

Dentro da bainha, a mielina encontrava-se normal e as estruturas dos microtúbulos e microfilamentos estavam claramente presentes.

Das e colaboradores (2019) após analisarem 32 ratos machos com idade de 60 a 70 dias tratados durante 28 dias consecutivos com administração de 80 mg/kg/dia observaram que o tratamento com curcumina reduziu acentuadamente os níveis de A β 40 e A β 42 no cérebro e no plasma em comparação a ratos com doença de Alzheimer não tratados. Os níveis de tau fosforilada em Ser396 (PHF13), Ser202/Thr205 (AT8) e A β 40/42 (MOAB2) diminuíram significativamente em ratos com DA tratados com curcumina. A memória espacial e atividade locomotora

prejudicada pela indução de escopolamina foram parcialmente revertidas pela curcumina.

A dose administrada de curcumina reduziu também os níveis de Cdk5, p35, p25 e GSK3 em ratos DA tratados com curcumina resultando em diminuição da agregação A β e hiperfosforilação de Tau. Vale ressaltar, que os autores observaram ainda que o tratamento com curcumina em ratos com DA diminuiu os níveis de A40 1,28 vezes em comparação com ratos DA.

Lin e colaboradores (2022) realizaram um estudo com 30 ratos machos com 8 semanas de idade induzidos com cloreto de alumínio para simular a DA, em seguida foi administrado curcumina com dose de 16,5 mg/kg/dia 3 vezes ao dia a cada 4 semanas. Imagens de ressonância magnética mostraram que a curcumina reduziu a agregação e deposição de beta-amilóide e significativamente aumento da atividade hipocampal evidenciando que a curcumina poderia desmontar as placas amilóides.

Dhouib e colaboradores (2021) observaram ratos albinos machos induzidos com cloreto de alumínio para simular a DA tratados com 100 mg/kg/ dia durante 90 dias, e puderam concluir e descrever que o tratamento com curcumina mostrou aumento dos níveis pró oxidantes, atividades enzimáticas e produção de citocinas anti-inflamatórias e diminui células apoptóticas no hipocampo.

A análise histopatológica do hipocampo revelou o potencial de curcumina em diminuir as marcas no AIC13 DA induzida. Também se mostrou que o pós-tratamento com curcumina houve melhora significativa do comportamento, do estresse oxidativo e da inflamação nos ratos AIC13. O tratamento com curcumina protegeu os ratos contra a deterioração da memória e

comportamento relacionado à ansiedade, induzidos por uma exposição prolongada ao AIC13.

Feng e colaboradores (2016) ao analisarem 60 camundongos transgênicos tratados com baixa dose 100 mg/kg/dia, média dose 200 mg/kg/dia e alta dose 400 mg/kg/dia de curcumina durante seis meses, evidenciaram que o tratamento mostrou aumento na expressão de fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), PI3K fosforilada (p-PI3K), serina-treonina quinase (AKT total) e AKT fosforilada (p-AKT), e o grupo de dose média foi o mais eficaz. Os autores observaram também que a curcumina pode melhorar habilidades de aprendizagem e memória, regulando moléculas críticas da via de sinalização da insulina. Os resultados também mostraram que a curcumina pode regular positivamente a via de sinalização PI3K/AKT para reduzir a resistência à insulina e melhorar o metabolismo cerebral da glicose.

Wang e colaboradores (2013) analisaram 72 camundongos transgênicos com 3 meses de idade e após o tratamento com dose baixa, média e alta de 100 mg/kg/dia, 200 mg/kg/dia e 400 mg/kg/dia de curcumina respectivamente durante 3 meses, foi possível evidenciar que a curcumina pode melhorar a aprendizagem espacial, a memória e a habilidade em camundongos, reduziu A β 40, A β 42 e a agregação de ligantes difusíveis derivados de A β no hipocampo de camundongos. A expressão do componente g-secretase presenilina-2 foi diminuída e a expressão de enzimas degradadoras de β -amilóide, incluindo degradadoras de insulina, aumentou. Os autores observaram que o grupo tratado com dose média mostrou resultados mais significativos.

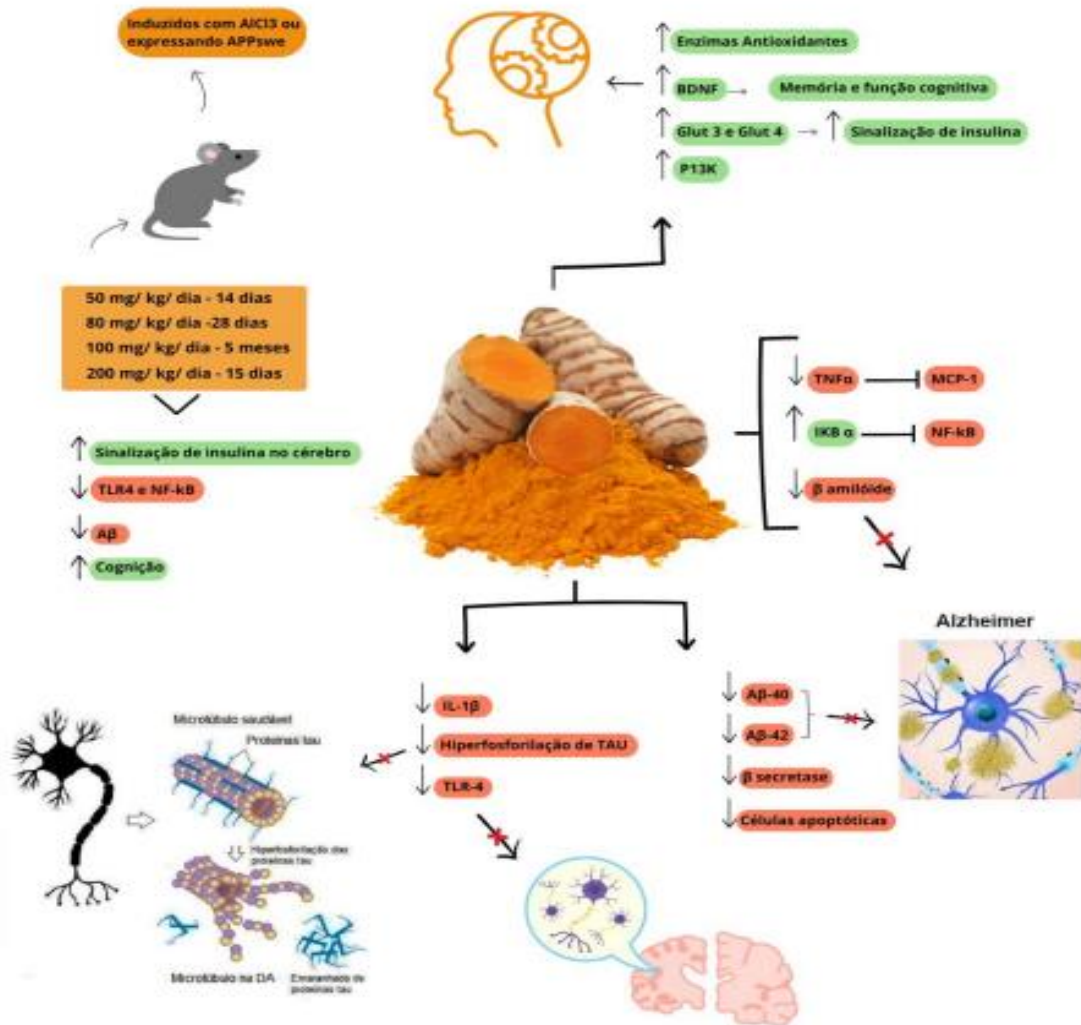


Figura 1 - Figura de resumo do trabalho.

CONCLUSÃO

Tomados em conjunto, os estudos mostraram que a curcumina regula positivamente proteínas sinalizadoras de insulina no cérebro, reduz a hiperinsulinemia e melhora os níveis de glicoses em ratos com doença de Alzheimer.

Os resultados também evidenciaram que a administração de curcumina aumentou proteínas anti-inflamatórias com efeitos positivos na cognição e inflamação.

No mecanismo da neuroinflamação, a curcumina demonstrou agir regulando negativamente e reduzindo proteínas inflamatórias que estimulariam a inflamação e aumento das placas amiloides no tecido cerebral, e conseqüentemente uma piora no

quadro dos sinais e sintomas devido ao agravamento da doença.

Portanto, a curcumina, um composto natural derivado de uma planta, pode ser uma significativa opção de prevenção e de tratamento na doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1-Cakmak, G.; e colaboradores. Improvement of cognitive deficit of curcumin on scopolamine induced Alzheimer's disease models. Caspian Journal of Internal Medicine. Vol. 13. Num. 1. 2022. p. 16-22. Babol University of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.22088/cjim.13.1.16>.

2-Das, T. K.; Chakrabarti, S. K.; Zulkipli, I. N.; Hamid, M. R.W. Abdul. Curcumin Ameliorates

the Impaired Insulin Signaling Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease in Rats. *Journal Of Alzheimer'S Disease Reports*. Vol. 3. Num. 1. 2019. p. 59-70. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-180091>.

3-Das, T. K.; Jana, P.; Chakrabarti, S. K.; Hamid, Mas R.W. Abdul. Curcumin Downregulates GSK3 and Cdk5 in Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease Rats Abrogating A β 40/42 and Tau Hyperphosphorylation. *Journal Of Alzheimer'S Disease Reports*. Vol. 3. Num. 1. 2019. p. 257-267. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-190135>.

4-Dhouib, I.; Doghri, R.; Ellefi, A.; Degrach, I.; Srairi-Abid, N.; Gati, A. Curcumin Attenuated Neurotoxicity in Sporadic Animal Model of Alzheimer's Disease. *Molecules*. Vol. 26. Num. 10. 2021. p. 3011. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26103011>.

5-Feng, H-L.; Dang, H-Z.; Fan, H.; Chen, X-P.; Rao, Y-X.; Ren, Y.; Yang, J-D.; Shi, J.; Wang, Pn-W.; Tian, J-Z. Curcumin ameliorates insulin signalling pathway in brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology*. Vol. 29. Num. 4. 2016. p. 734-741. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0394632016659494>.

6-Han, Y.; Chen, R.; Lin, Q.; Liu, Y.; Ge, W.; Cao, H.; Li, J. Curcumin improves memory deficits by inhibiting HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B signalling pathway in APPswe/PS1dE9 transgenic mice hippocampus. *Journal Of Cellular and Molecular Medicine*. Vol. 25. Num. 18. 2021. p. 8947-8956. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16855>.

7-He, Y.; e colaboradores. Effects of curcumin on synapses in APPswe/PS1dE9 mice. *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology*. Pequim. 2015. p. 217-225.

8-Kou, J.; Wang, M.; Shi, J.; Zhang, H.; Pu, X.; Song, S.; Yang, C.; Yan, Y.; Döring, Y.; Xie, X. Curcumin Reduces Cognitive Deficits by Inhibiting Neuroinflammation through the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Apolipoprotein E4 Transgenic Mice. *Acs Omega*. Vol. 6. Num. 10. 2021. p. 6654-6662. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04810>.

9-Li, J.; e colaboradores. Curcumin slows the progression of Alzheimer's disease by modulating mitochondrial stress responses via JMJD3-H3K27me3-BDNF axis. *American Journal of Translational Research*. Madison. 2021. p. 1-14.

10-Lin, Y-W.; Fang, C-H.; Yang, C-Y.; Liang, Y-J.; Lin, F. H. Investigating a Curcumin-Loaded PLGA-PEG-PLGA Thermo-Sensitive Hydrogel for the Prevention of Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. Vol. 11. Num. 4. 2022. p. 727. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11040727>.

11-Paula, V.J.R.; Guimarães, F. M.; Forlenza, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. Vol. 36. Num. 5. 2009. p. 197-202.

12-Santos, A. L. M.; e colaboradores. Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus Tipo 2: qual a relação?. *Revista Brasileira de Neurologia, Belo Horizonte*. Vol. 53. Num. 4. 2017. p. 17-26.

13-Santos, G.A.A.; e colaboradores. O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy, São Paulo*. Vol. 1. Num. 2. 2019. p. 80-87.

14-Sun, J.; Zhang, X.; Wang, C.; Teng, Z.; Li, Y. Curcumin Decreases Hyperphosphorylation of Tau by Down-Regulating Caveolin-1/GSK-3 β in N2a/APP695swe Cells and APP/PS1 Double Transgenic Alzheimer's Disease Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol. 45. Num. 08. 2017. p. 1667-1682. World Scientific Pub Co Pte Lt. <http://dx.doi.org/10.1142/s0192415x17500902>.

15-Wang, Y.; Yin, H.; Wang, L.; Shuboy, A.; Lou, J.; Han, B.; Zhang, X.; Li, J. Curcumin as a Potential Treatment for Alzheimer's Disease: a study of the effects of curcumin on hippocampal expression of glial fibrillary acidic protein. *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol. 41. Num. 01. 2013. p. 59-70. World Scientific Pub Co Pte Lt. <http://dx.doi.org/10.1142/s0192415x13500055>.

16-Wang, P.; Su, C.; Li, R.; Wang, H.; Ren, Y.; Sun, Ha.; Yang, J.; Sun, J.; Shi, J.; Tian, J. Retracted: mechanisms and effects of curcumin on spatial learning and memory

improvement in appsw/ps1de9 mice. Journal of Neuroscience Research. Vol. 92. Num. 2. 2013. p. 218-231. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23322>.

17-Zhang, L.; Fang, Y.; Xu, Y.; Lian, Y.; Xie, N.; Wu, T.; e colaboradores. Curcumin Improves Amyloid β -Peptide (1-42) Induced Spatial Memory Deficits through BDNF-ERK Signaling Pathway. PLoS ONE. Vol. 10. Num. 6. 2015. p. e0131525. doi: 10.1371/journal.pone.0131525.

1 - Curso de Nutrição, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

E-mail dos autores:
vitbrunel@gmail.com
louyse3@unesc.net
michaelmandelli2@gmail.com
bionutrithais@gmail.com

Recebido para publicação em 20/09/2023
Aceito em 25/02/2024