

Efeitos da suplementação de cúrcuma em indivíduos com doenças neurodegenerativas: revisão sistemática

Effects of turmeric supplementation in subjects with neurodegenerative diseases: systematic review

Efectos de la suplementación con cúrcuma en sujetos con enfermedades neurodegenerativas: revisión sistemática

Matheus Büttner Borges¹, Giovana Faleiro Pinheiro²,
Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza³,
Simone Morelo Dal Bosco⁴

1. Graduando de Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil.

2. Graduanda de Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre-RS, Brasil.

3. Doutora em Ciências, Professora Titular do Centro Universitário Cesmac, Departamento de Bioquímica. Maceió-AL, Brasil

4. Doutora em Medicina e Ciências da Saúde, Professora Titular da Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA), Departamento de Nutrição. Porto Alegre-RS, Brasil.

Resumo

Introdução. A cúrcuma, uma raiz originária do Sudeste Asiático, apresenta vários benefícios terapêuticos, incluindo atividade neuroprotetora. As doenças neurodegenerativas representam um conjunto de patologias caracterizadas por um caráter irreversível e progressivo, e uma perda de células neuronais em áreas específicas do cérebro, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla. No período de dezembro de 2010 a dezembro de 2020, as internações por doenças neurodegenerativas totalizaram quase 51 mil casos, configurando aproximadamente 570 mil dias de permanência e pouco mais de 3 mil registros de óbitos. **Objetivo.** Avaliar as evidências existentes sobre os efeitos da suplementação de cúrcuma no tratamento de doenças neurodegenerativas. **Método.** Revisão sistemática (PRISMA), nas bases de dados Medline, Web of Science e Scopus. Os artigos foram selecionados por dois pesquisadores independentes. Foram extraídos dados referentes às principais características dos estudos, tipo de estudo, avaliações realizadas, componentes avaliados e resultados obtidos. Além disso, foi avaliado o risco de viés e a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática. **Resultados.** Um total de cinco estudos foram incluídos até fevereiro de 2023, do tipo ensaio clínico randomizado, em sua maioria os estudos não indicaram benefícios ou melhora em parâmetros de doenças neurodegenerativas com a suplementação de cúrcuma. **Conclusão.** A análise qualitativa dos resultados obtidos pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática mostrou que o uso da cúrcuma não contribui beneficentemente para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Unitermos.** Cúrcuma; Doenças Neurodegenerativas; Revisão sistemática

Abstract

Introduction. Turmeric, a root native to Southeast Asia, has several therapeutic benefits, including neuroprotective activity. Neurodegenerative diseases represent a set of pathologies characterized by an irreversible and progressive character, and a loss of neuronal cells in specific areas of the brain, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. In the period from December 2010 to December 2020, hospitalizations for neurodegenerative diseases totaled almost 51,000 cases, corresponding to approximately

570,000 days of stay and just over 3,000 death records. **Objective.** To evaluate the evidence on the effects of turmeric supplementation in the treatment of neurodegenerative diseases. **Method.** A systematic review (PRISMA) was conducted in Medline, Web of Science and Scopus databases. Articles were selected by two independent researchers. Data referring to the main characteristics of the studies, type of study, evaluations carried out, components evaluated and results obtained were extracted. In addition, the risk of bias and the methodological quality of the studies included in the systematic review were assessed. **Results.** A total of five studies were included until February 2023, of the randomized clinical trial type, most studies did not indicate benefits or improvement in parameters of neurodegenerative diseases with turmeric supplementation. **Conclusion.** The qualitative analysis of the results obtained by the studies included in this systematic review showed that the use of turmeric and its curcuminoids does not contribute beneficially to the treatment of neurodegenerative diseases. **Keywords.** Turmeric; Neurodegenerative Diseases; Systematic review

RESUMEN

Introducción. La cúrcuma, una raíz originaria del sudeste asiático, tiene varios beneficios terapéuticos, incluida la actividad neuroprotectora. Las enfermedades neurodegenerativas representan un conjunto de patologías caracterizadas por un carácter irreversible y progresivo, y una pérdida de células neuronales en áreas específicas del cerebro, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. En el período de diciembre de 2010 a diciembre de 2020, las hospitalizaciones por enfermedades neurodegenerativas totalizaron casi 51.000 casos, lo que corresponde a aproximadamente 570.000 días de estadía y poco más de 3.000 registros de defunción. **Objetivo.** Evaluar la evidencia existente sobre los efectos de la suplementación con cúrcuma en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. **Método.** Revisión sistemática (PRISMA) en las bases de datos Medline, Web of Science y Scopus. Los artículos fueron seleccionados por dos investigadores independientes. Se extrajeron datos referentes a las principales características de los estudios, tipo de estudio, evaluaciones realizadas, componentes evaluados y resultados obtenidos. Además, se evaluó el riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática. **Resultados.** Se incluyeron un total de 5 estudios hasta febrero de 2023, del tipo ensayo clínico aleatorizado, la mayoría de los estudios no indicaron beneficios o mejoría en parámetros de enfermedades neurodegenerativas con la suplementación con cúrcuma. **Conclusión.** El análisis cualitativo de los resultados obtenidos por los estudios incluidos en esta revisión sistemática mostró que el uso de la cúrcuma y sus curcuminoides no contribuye beneficiosamente al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Cúrcuma; Enfermedades neurodegenerativas; Revisión sistemática

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA). Porto Alegre-RS, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 11/09/2023

Aceito em: 05/10/2023

Endereço para correspondência: Matheus Büttner Borges. Rua Sarmento Leite 245. Porto Alegre-RS, Brasil. Email: matheusbb@ufcsa.edu.br

INTRODUÇÃO

A cúrcuma (*Curcuma longa*) é uma planta pertencente à família do gengibre (*Zingiberaceae*), originária da Índia e atualmente cultivada em várias outras partes do mundo, incluindo Sudeste Asiático, China e América Latina^{1,2}. A cúrcuma é um tempero comum usado na preparação de caril na Índia e outros países asiáticos por causa de seu sabor e

cor^{3,4}. A Índia é o maior produtor e principal exportador de cúrcuma⁵. Os distúrbios neurodegenerativos são caracterizados pela perda progressiva de populações seletivamente vulneráveis de neurônios, o que contrasta com a perda neuronal estática seletiva devido a distúrbios metabólicos ou tóxicos. As doenças neurodegenerativas podem ser classificadas de acordo com as características clínicas primárias (por exemplo, demência, parkinsonismo ou doença do neurônio motor), distribuição anatômica da neurodegeneração (por exemplo, degenerações frontotemporais, distúrbios extrapiramidais ou degenerações espinocerebelares) ou anormalidade molecular principal. As doenças neurodegenerativas mais comuns são amiloidoses, tauopatias, α -sinucleinopatias e proteinopatias TDP-43. As anormalidades proteicas nesses distúrbios têm propriedades conformacionais anormais. Ainda, no período de dezembro de 2010 a dezembro de 2020, as internações por doenças neurodegenerativas totalizaram quase 51 mil casos, configurando aproximadamente 570 mil dias de permanência e pouco mais de 3 mil registros de óbitos⁵⁻⁷.

O uso de nutracêuticos, suplementos alimentares e alimentos funcionais ganhou popularidade significativa globalmente nas últimas décadas devido ao aumento do interesse em produtos naturais e seus potenciais benefícios à saúde^{4,8,9}. Além disso, os produtos naturais são muitas vezes percebidos como menos tóxicos em comparação com produtos derivados sinteticamente¹⁰. A cúrcuma, uma especiaria de curry derivada de plantas, tem sido

reconhecida por suas propriedades medicinais⁴. Devido a essas vantagens, vários suplementos dietéticos de açafrão estão disponíveis no mercado global com várias formulações e alegações de saúde¹¹.

Assim, esta revisão sistemática visa avaliar as evidências existentes sobre os efeitos da suplementação de cúrcuma no tratamento de doenças neurodegenerativas.

MÉTODO

Protocolos e registro

Esta revisão sistemática é relatada conforme com a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA-P)¹².

O protocolo foi registrado no banco de dados do Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) com o número de registro CRD42023434829.

Foi registrado na Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) sobre número de protocolo 554-2023¹³.

Critério de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão sistemática apenas ensaios clínicos randomizados em humanos. Os critérios de inclusão foram: (1) os artigos que avaliaram o efeito da cúrcuma, curcumina ou curcuminoide em doenças neurodegenerativas ou em biomarcadores sanguíneos de indivíduos com doenças neurodegenerativas; (2) os artigos

foram publicados como artigos completos; (3) consideraram apenas suplementos por via oral.

Não houve restrições baseadas em sexo, raça ou idade.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) estudos avaliando os efeitos do uso tópico de açafrão ou curcumina; (2) modelo animal; (3) meta-análises, editoriais, narrações ou capítulos de livro.

Fontes de informação

As seguintes bases de dados foram pesquisadas até 27 de fevereiro de 2023: PubMed, Scopus e *Web Of Science*.

Estratégia de pesquisa

O exemplo a seguir mostra as palavras-chave específicas (ou termos MeSH) usadas para a pesquisa no MEDLINE: (1) (turmeric[MeSH Terms]) OR (turmeric yellow[MeSH Terms]) OR (curcuma[MeSH Terms]) OR (curcuma longa[MeSH Terms]) OR (saffron[MeSH Terms]) OR (curcumin[MeSH Terms]) OR (curcuminoids), pesquisada em combinação com: (2) ("neurodegenerative diseases") OR (disease, hereditary neurodegenerative[MeSH Terms]) OR (acute confusional senile dementia[MeSH Terms]) OR ("Parkinson's disease") OR ("Multiple sclerosis") OR (amyotrophic lateral sclerosis[MeSH Terms]) OR (amyotrophic lateral sclerosis with dementia[MeSH Terms]) OR ("Amyotrophic lateral sclerosis") OR ("Muscular dystrophy") OR ("spinal muscular atrophy") OR ("Neurodegenerative Disorders") OR (dementia) OR

("Vascular Dementia") OR ("Lewy Body Dementia") OR ("Frontotemporal dementia") OR ("Huntington's dementia") OR ("Alcoholic Dementia") OR ("Creutzfeldt-Jakob dementia").

Todos os termos foram pesquisados no título, resumo e palavra-chave. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou data de publicação.

Processo de seleção

Os artigos foram triados em duas fases. Primeiramente, os artigos duplicados e triplicados foram removidos. Na primeira fase, dois revisores analisaram independentemente títulos e resumos no banco de dados eletrônico e selecionaram artigos para identificar os potencialmente elegíveis. Na segunda fase, dois revisores analisaram de forma independente e realizaram a leitura na íntegra dos artigos selecionados na primeira fase, excluindo todos os artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Em todas as etapas, um terceiro revisor foi consultado em caso de dúvidas ou divergências entre os demais investigadores, sendo que todas as disputas foram resolvidas por consenso.

Extração de dados

A extração de dados foi concluída de forma independente por dois autores, conciliado e registrado em uma planilha *Microsoft Excel* especialmente projetada e diversas reuniões foram realizadas para manter o padrão de análise. Os seguintes dados dos artigos foram extraídos:

autores, ano e país de publicação, título do artigo, desenho do estudo, doença neurodegenerativa, tamanho da amostra, idade média ou mediana dos participantes, sexo, intervenção, controle placebo ou droga ativa, tempo de seguimento, resultado, limitação dos estudos incluídos e conclusões dos estudos.

Além disso, os resultados extraídos foram as mudanças médias entre os valores basais e finais (com as medidas de dispersão associadas) para: Matriz Metaloproteinase 9 (MMP-9) e Inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1) (em Pg/mL), Beta Amiloide A β 1-40 e Beta Amiloide A β 1-42 (em pg/mL), Tau total (t-tau) (em pg/mL) e F2-isoprostanos (em ng/mL).

Todas as informações necessárias foram extraídas de artigos publicados, protocolos e comentários relacionados a cada estudo e, em estudos com mais de dois grupos experimentais, o mais adequado foi escolhido e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Quando não foi possível obter dados adequados, foram feitas imputações para os dados faltantes.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta “Risk of bias” (RoB 2), desenvolvida pela *Cochrane Collaboration* para ensaios clínicos randomizados. Cinco domínios foram incluídos: processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados dos desfechos ausentes, mensuração do desfecho e seleção do resultado relatado¹⁴.

Avaliação da qualidade das evidências

A ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) foi usada para avaliar resultados importantes para o paciente em estudos para julgar a qualidade como alta, moderada, baixa ou muito baixa¹⁵.

RESULTADOS

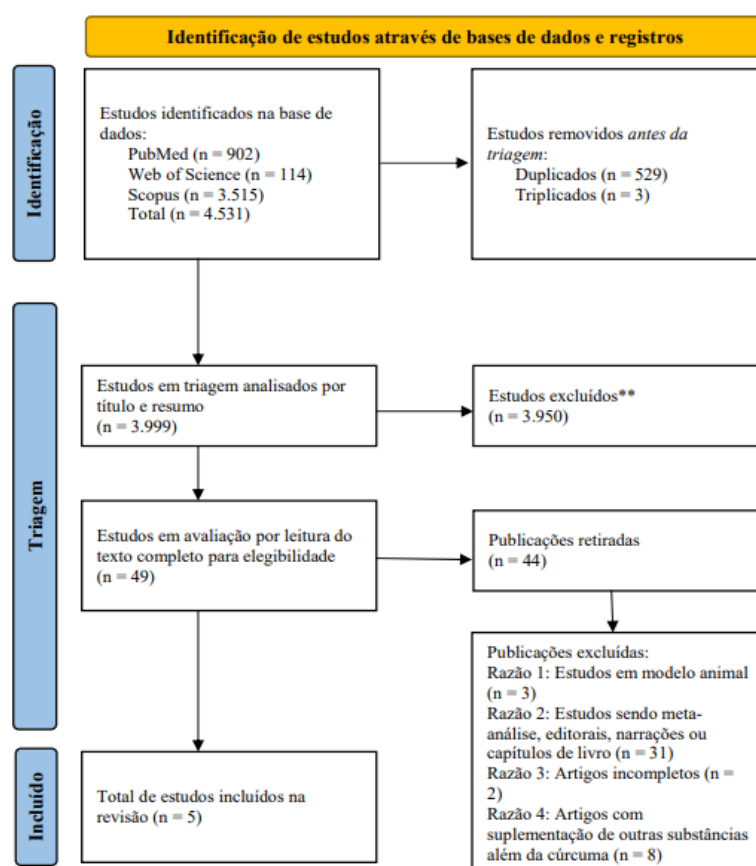
Seleção de estudos

Foram identificados 4.531 estudos potencialmente relevantes a partir dos resultados das buscas eletrônicas (902 do PubMed, 3.515 do Scopus e 114 do *Web of Science*). Após a remoção de duplicatas e triplicatas, houve 3.999 registros para triagem de títulos e resumos. Destes, 49 estudos completos foram lidos na íntegra. Depois de excluir 44 artigos que não atenderam aos critérios de inclusão, cinco estudos foram incluídos¹⁶⁻²⁰. Um fluxograma do PRISMA detalhando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos é mostrado na Figura 1.

Características do estudo

As principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. Dentre os artigos selecionados, todos os cinco artigos são ensaios clínicos randomizados¹⁶⁻²⁰.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para revisões sistemáticas.



As amostras dos cinco estudos selecionados totalizaram 345 indivíduos: 178 no grupo intervenção e 167 no grupo controle. O tamanho da amostra variou de 36²⁰ a 160¹⁹ pacientes afetados por doenças neurodegenerativas, com idades entre 18¹⁷ e 90¹⁹ anos, e com a incidência de mulheres variando de 25%¹⁸ a 90%¹⁷.

As doenças avaliadas foram: esclerose múltipla (EM)¹⁷, avaliação da função cognitiva¹⁹, doença de Parkinson (DP)¹⁸, doença de Alzheimer (DA)^{16,20}. O modo de intervenção foi a suplementação com açafrão e/ou curcumina, isoladamente¹⁶⁻²⁰.

Tabela 1. Tabela de Resultados no formato PICO.

Autor, ano, país	Desenho do estudo	Doença neurodegenerativa	População	Intervenção	Duração da intervenção	Comparação	Outcomes (desfecho)
Akhondzadeh 2010 ¹⁶ Irã	estudo randomizado e controlado por placebo	doença de Alzheimer (DA)	46 pacientes com DA provável leve a moderada (idade > 55 anos)	Os pacientes foram randomizados para receber cápsula de açafrão ou cápsula de placebo em uma proporção de 1:1 para receber uma cápsula de açafrão 30 mg/dia (15 mg duas vezes ao dia) ou uma cápsula de placebo	16 semanas	Grupo placebo recebeu cápsula placebo (duas cápsulas por dia)	Este estudo indica que a cúrcuma é útil para o tratamento de pacientes com DA leve a moderada. Sendo assim, pelo menos no curto prazo, o açafrão é seguro e eficaz em casos de DA leve a moderada
Sakha 2020 ¹⁷ Irã	estudo randomizado controlado triplo cego	esclerose múltipla (EM)	43 pacientes (idade entre 18-50 anos)	O grupo de intervenção recebe açafrão 500mg 3x/dia via oral	12 meses	O grupo controle recebeu placebo 3x/dia via oral	O tratamento de 12 meses com cúrcuma pode ter um papel significativo na redução do nível sérico de MMP-9 e no aumento do nível sérico de TIMP-1 em pacientes com EMRR
Ghodsí 2022 ¹⁸ Irã	estudo piloto randomizado triplo-cego, controlado por placebo	doença de Parkinson (DP)	60 pacientes (idade > 30 anos)	O grupo curcumina (n=30) recebeu 80 mg/dia	9 meses	O grupo placebo recebeu uma cápsula de gelatina mole idêntica ao grupo intervenção por dia	Esse estudo não teve sucesso em mostrar sua eficácia na qualidade de vida e nos sintomas clínicos de pacientes com DP
Rainey-Smith 2016 ¹⁹ Reino Unido	estudo controlado randomizado duplo cego	avaliação da função cognitiva	160 pacientes (idade 40-90 anos)	O grupo curcumina ingeriu 1 cápsula de 500 mg BCM-95 ® CG (<i>Biocurcumin</i> TM) 3x/dia (1500mg/dia total), após as refeições com água	12 meses	O grupo placebo ingeriu 1 cápsula 3x/dia, após as refeições com água. As cápsulas placebo (contém pó de arroz torrado e não possuem constituintes ativos)	Não foram observadas diferenças nos grupos placebo e tratamento nas mudanças no desempenho cognitivo desde o início até o acompanhamento de 12 meses. Não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento em todas as outras medidas clínicas e cognitivas
Ringman 2012 ²⁰ EUA	estudo randomizado uplo-cego, controlado por placebo	doença de Alzheimer (DA)	36 pacientes (idade > 49 anos)	Os indivíduos foram alocados para receber placebo, 2g ou 4g de <i>Curcumin C3 Complex</i> ® por dia em duas doses ao longo do dia por 24 semanas na proporção de 1:1:1	24 semanas	Cápsula de gelatina mole idêntica por dia	Não foram encontradas evidências clínicas ou bioquímicas da eficácia do <i>Curcumin C3 Complex</i> ®

Os cinco estudos incluídos foram publicados entre 2010 e 2022, todos em inglês. Os estudos foram conduzidos nos seguintes países: Irã¹⁶⁻¹⁸, Reino Unido¹⁹ e EUA²⁰.

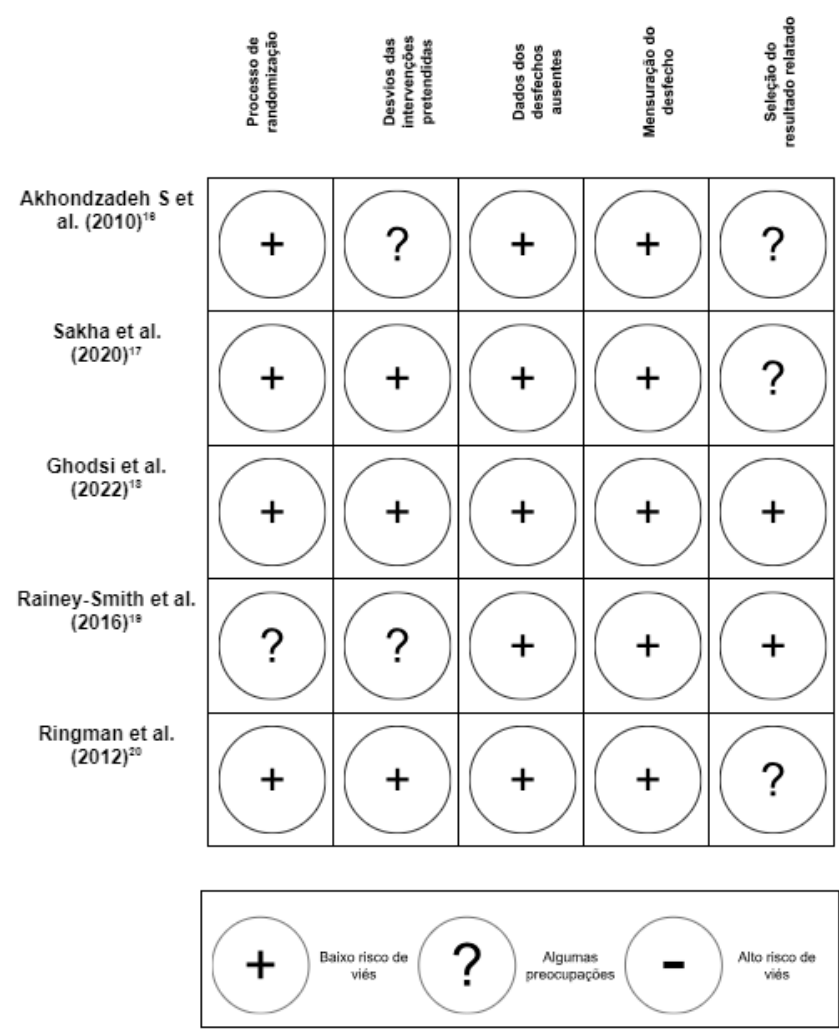
Avaliação do risco de viés entre os estudos

Ensaio clínicos randomizados mostraram baixo risco ou algumas preocupações com viés para a maioria dos itens, conforme mostrado na Figura 2. Três estudos apresentaram baixo risco de viés^{17,18,20} enquanto os outros apresentaram algumas preocupações com risco de viés em um ou mais dos domínios^{16,19}.

Rainey-Smith 2016¹⁹ demonstrou em seu estudo potencial viés para o processo de randomização, devido às diferenças iniciais entre os grupos de intervenção e a devida ocultação da alocação dos participantes. Além disso, apresentaram potencial viés para os desvios das intervenções pretendidas pelo fato de que provavelmente os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo.

Akhondzadeh 2010¹⁶ apresentou potencial viés para os desvios das intervenções pretendidas e da seleção do resultado relatado, pelo fato da incerteza se os participantes e os responsáveis pela intervenção estavam cientes de suas alocações designadas durante o julgamento e o pelo fato de que o estudo não apresentou plano pré-especificado em relação ao ensaio clínico.

Figura 2. Diagramada ROB 2 representando risco de viés dos artigos selecionados.



Avaliação da qualidade das evidências entre os estudos

A avaliação da qualidade dos cinco estudos incluídos foi dividida em resumo dos resultados e avaliação da qualidade do resultado apresentados de acordo com a Figura 3. Os estudos apresentaram nível de evidência moderado ou alto.

O estudo de Sakha 2020¹⁷ apresentou imprecisão nos resultados pelo fato de não apresentar planilha de

resultados, média, desvio padrão ou variação dos achados, comprometendo seu nível de evidência.

Figura 3. Avaliação da qualidade das evidências.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	suplementação de cúrcuma (curcumina ou açafrão)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Matriz Metaloproteinase 9 (seguimento: 12 semanas; avaliado com: Amostra de sangue)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	21/21 (100.0%)	22/22 (100.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (seguimento: 12 meses; avaliado com: Amostra de sangue)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	21/21 (100.0%)	22/22 (100.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Beta Amiloide Aβ 1-40 (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Amostra de sangue)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	19/24 (79.2%)	11/12 (91.7%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Beta Amiloide Aβ 1-42 (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Amostra de sangue)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	19/24 (79.2%)	11/12 (91.7%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Tau total (t-tau) (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Amostra de sangue)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	19/24 (79.2%)	11/12 (91.7%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
F2-isoprostanos (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Líquido cefalorraquidiano)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	19/24 (79.2%)	11/12 (91.7%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; a. O ensaio clínico não apresenta precisão em relação aos resultados achados, devido a não apresentar planilha de resultados, média, desvio padrão ou variação dos achados.

Evidências dos efeitos da cúrcuma no tratamento de doenças neurodegenerativas

Esclerose Múltipla e cúrcuma

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune progressiva que afeta o sistema nervoso central (SNC). Patologicamente, é caracterizada por desmielinização na

medula espinhal e no cérebro, bem como a presença de lesões inflamatórias. Sakha 2020¹⁷ teve como objetivo determinar a opção de tratamento apropriada para a EM, com uma amostra de 43 pacientes, com idade entre 18-50 anos, sendo que o estudo teve duração de 12 meses, o grupo intervenção recebeu cúrcuma 500mg 3x/dia via oral e o grupo controle recebeu placebo 3x/dia via oral. No final do estudo, o tratamento de 12 meses com cúrcuma teve um papel significativo na redução do nível sérico de Matriz Metaloproteinase 9 (MMP-9) e no aumento do nível sérico de inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1) em pacientes com EM Recorrente-Remitente (EMRR).

No entanto, o estudo não apresentou um esclarecimento maior em relação aos resultados encontrados, podendo ser um indício de viés.

Doença de Parkinson e cúrcuma

Reconhecido como o distúrbio do movimento mais comum, a doença de Parkinson (DP) é também o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum, levando a sintomas motores debilitantes e manifestando-se em uma ampla gama de sintomas não motores. Os principais sintomas motores incluem bradicinesia, tremor em repouso e rigidez, resultando em necessidade de assistência para atividades diárias, absenteísmo e redução do emprego. Ghodsi 2022¹⁸ teve como objetivo avaliar a eficácia da adição de cúrcuma na melhora dos sintomas motores e não motores de pacientes com DP e sua qualidade de vida, com um total

de 60 pacientes, com idade >30 anos, possuindo duração de 9 meses, o grupo cúrcuma recebeu 80mg/dia e o grupo placebo recebeu uma cápsula de gelatina mole idêntica ao grupo intervenção por dia. Ao fim do estudo, não teve sucesso em mostrar sua eficácia na qualidade de vida e nos sintomas clínicos de pacientes com DP.

Doença de Alzheimer e cúrcuma

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos. O curso clínico é marcado por uma deterioração gradual da função intelectual, um declínio na capacidade de realizar atividades rotineiras da vida diária e mudanças duradouras na personalidade e no comportamento. Uma das características da patologia da DA é a presença de numerosas placas amiloides no córtex cerebral. O principal componente das placas amiloides é o amiloide β , que é derivado da proteína precursora de amiloide (APP)¹⁶.

Ringman 2012²⁰ teve como objetivo gerar tolerabilidade e dados preliminares de eficácia clínica e de biomarcadores sobre a cúrcuma em pessoas com DA. Com uma amostra de 36 pacientes (com idade acima de 49 anos), possuindo uma duração de 24 semanas, sendo que, os indivíduos foram alocados para receber placebo, 2g ou 4g de Curcumin C3 Complex® por dia em duas doses ao longo do dia por 24 semanas na proporção de 1:1:1. Ao final do estudo, não conseguiram demonstrar evidências clínicas ou bioquímicas da eficácia do Curcumin C3 Complex® na DA neste estudo

controlado por placebo de 24 semanas, embora dados do presente estudo sugerem biodisponibilidade limitada deste composto.

Akhondzadeh 2010¹⁶ teve como objetivo avaliar a eficácia da cúrcuma no tratamento da DA leve a moderada. Com uma amostra de 46 pacientes com DA provável leve a moderada (com idade maior de 55 anos), os pacientes foram randomizados para receber cápsula de cúrcuma ou cápsula de placebo em uma proporção de 1:1 para receber uma cápsula de açafrão 30mg/dia (15mg duas vezes ao dia) ou uma cápsula de placebo. Ao final do estudo, foi indicado que a cúrcuma é útil para o tratamento de pacientes com DA leve a moderada, conforme demonstrado por melhorias nas medidas da *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-cog) e *Clinical Dementia Rating scale* (CDR-SB). Sendo assim, pelo menos no curto prazo, o açafrão é seguro e eficaz em casos de DA leve a moderada.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu cinco artigos que tiveram como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de cúrcuma no tratamento de pacientes com doenças neurodegenerativas. Devido à heterogeneidade dos dados, esta discussão será dividida em tópicos para uma melhor abordagem do conteúdo¹⁶⁻²⁰.

Mecanismos neuroprotetores da cúrcuma

A curcumina possui capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ligar-se e induzir a rápida dissolução das placas. Ainda, descobriu-se que a curcumina reduz os níveis de interleucina-1 beta (IL-1 β) e isoprostanos no sistema nervoso central (um índice de estresse oxidativo) e reduz a carga de placa amiloide, dessa forma, reduzindo a patologia da DA. Já na DP, a curcumina tem o papel de prevenir a perda neuronal na substância negra, incluindo propriedades antioxidantes e anti apoptóticas, principalmente por meio da eliminação de espécies reativas, regulação positiva da glutatona, regulação negativa proteína 53 (p53), restauração do potencial de membrana mitocondrial e inibição da agregação de α -sinucleína¹⁸.

Dosagem e biodisponibilidade da cúrcuma

A cúrcuma foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como “Geralmente Reconhecidos como Seguros” (GRAS)²¹, e é apresentada na literatura como seguro e com baixa toxicidade em humanos, mesmo em altas doses²²⁻²⁴. De acordo com a FDA, a curcumina deve ser usada como ingrediente em níveis de adição de 0,5 a 100mg/100g, dependendo da categoria específica de alimentos²⁵. E, de acordo com os relatórios da *European Food Safety Authority* (EFSA), o valor da ingestão diária aceitável de cúrcuma (IDA) é de 0–3mg/kg²⁶. No entanto, até o momento, a dose máxima tolerada em humanos não foi identificada. Assim, a administração bem-

sucedida pode ser afetada por diferenças na formulação do medicamento, apesar das evidências sobre sua eficácia e segurança, a cúrcuma apresenta baixa biodisponibilidade no organismo, o que pode ser justificado por sua baixa solubilidade e permeabilidade intestinal. Muitos estudos visam encontrar mecanismos que superem esse obstáculo, visando melhorar sua absorção pelo organismo².

Um estudo, que teve como objetivo verificar se as dispersões sólidas livres de curcumina (PIP) formadas por piperina poderiam aumentar a biodisponibilidade da curcumina in vivo, após a administração de CUR-PIP, mostrou que a curcumina aumentou significativamente em 2,16 vezes, demonstrando melhor biodisponibilidade, maior dissolução e permeabilidade de membrana mais fácil²⁷. Um segundo estudo teve como objetivo avaliar a biodisponibilidade de curcuminoides por meio de uma formulação simples e econômica, marca registrada BCM-95VR CG (Biocurcumax™), em humanos²⁸. Durante o estudo, foi feita uma comparação entre a biodisponibilidade relativa da curcumina padrão e BCM-95 VR CG, bem como uma comparação entre a biodisponibilidade do BCM-95 VR CG com a fórmula de curcuminalecitina-piperina. Onze voluntários saudáveis, com idade entre 28 e 50 anos, foram divididos em três grupos. Ao final do estudo, observou-se que a biodisponibilidade relativa do BCM-95 VR CG foi cerca de 6,93 vezes maior em comparação com a curcumina padrão e cerca de 6,3 vezes maior em comparação com a fórmula curcumina-lecitina-piperina.

Limitação do estudo

Os resultados desta revisão são limitados pelo pequeno número de artigos incluídos. Entre os estudos selecionados, todos os cinco estudos apresentaram limitações: em relação ao seguimento e/ou desistência da intervenção¹⁶⁻²⁰, quatro RCTs tinham limitações de tamanho de amostra¹⁶⁻²⁰ e tratamento de acompanhamento curto^{16,20}. O uso da cúrcuma como suplemento dietético é bem caracterizado na literatura. No entanto, conforme as limitações metodológicas dos estudos incluídos na revisão é importante realizar novos estudos de alta qualidade metodológica para medir a eficácia legítima da cúrcuma no tratamento de doenças neurodegenerativas.

CONCLUSÃO

A análise qualitativa dos resultados obtidos pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática mostrou que o uso da cúrcuma não contribui beneficemente para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Embora tenha apresentado resultados positivos na melhora de biomarcadores relacionados a doenças neurodegenerativas¹⁷ e de escalas de avaliação cognitiva e de demência¹⁶, há uma limitação metodológica em relação aos resultados apresentados e o período da intervenção. Os demais estudos selecionados forneceram evidências de que não há uma associação positiva entre a administração oral de cúrcuma e a melhora dos sinais e sintomas da doença

sem toxicidade¹⁸⁻²⁰, o que é ainda mais importante considerando que os tratamentos são de longo prazo.

Assim, diante dos resultados apresentados nesta revisão sistemática do uso da cúrcuma como ferramenta auxiliar na via terapêutica de distúrbios neurodegenerativos, espera-se que estudos futuros com maior número de participantes, maior tempo de intervenção, bem como a utilização de outros dispositivos terapêuticos que contribuam para o aumento da eficácia e biodisponibilidade da curcumina no organismo sejam incentivados e que contribuam para o reconhecimento da cúrcuma como uma terapia alternativa e complementar para doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

1. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *J Tradit Complement Med* 2017;7:205-33. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.005>
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharm* 2007;4:807-18. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
3. Araújo C, Leon L. Biological activities of Curcuma longa L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:723-8. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762001000500026>
4. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* 2017;6:92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
5. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules* 2016;21:559. <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>
6. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9:a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
7. Paz EG, Mendes DJS, Brito SN, Barbosa WO. Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. *Rev Neurocienc* 2021;29:1-11. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12348>

- 8.Das L, Bhaumik E, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Role of nutraceuticals in human health. *J Food Sci Technol* 2011;49:173-83. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0269-4>
- 9.Reith W. Neurodegenerative Erkrankungen. *Radiologe* 2018;58:241-58. <https://doi.org/10.1007/s00117-018-0363-y>
- 10.Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:787-809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>
- 11.Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules* 2019;24:2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- 12.Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- 13.Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Portaria PROPPG UFCSPA nº 56. 2022. https://www.ufcspa.edu.br/documentos/normas/proppg/Portaria_56_2022_orientaes_sobre_a_anlise_e_o_registro_de_projetos_de_pesquisa.pdf
- 14.Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- 15.Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>
- 16.Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, *et al.* Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer 's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:581-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01133.x>
- 17.Ghasemi Sakha F, Azimi Saeen A, Moazzeni SM, Etesam F, Vaezi G. A Randomized, Triple-blind Placebo-controlled Trial to Determine the Effect of Saffron on the Serum Levels of MMP-9 and TIMP-1 in Patients with Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020;19:297-304. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i3.3457>
- 18.Ghodsi H, Rahimi HR, Aghili SM, Saberi A, Shoeibi A. Evaluation of curcumin as add-on therapy in patients with Parkinson's disease: A pilot randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;2018:107300. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107300>
- 19.Rainey-Smith SR, Brown BM, Sohrabi HR, Shah T, Goozee KG, Gupta VB, *et al.* Curcumin and cognition: a randomized, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. *Br J Nutr* 2016;115:2106-13. <https://doi.org/10.1017/s0007114516001203>

20. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, *et al.* Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res Amp Ther* 2012;4:43. <https://doi.org/10.1186/alzrt146>
21. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J* 2012;15:195-218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
22. Chainani-Wu N, Silverman S, Reingold A, Bostrom A, McCulloch C, Lozada-Nur F, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine* 2007;14:437-46. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.05.003>
23. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, *et al.* Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or premalignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712783/>
24. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, *et al.* Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>
25. Laurus Labs Private Ltd. Food and Drug Administration. Notice to US Food and Drug Administration of the Conclusion that the Intended Use of Curcumin is Generally Recognized as Safe (endereço na Internet); 2018 (acessado 12/06/2023). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/132575/download>
26. Refined exposure assessment for curcumin (E100). *EFSA J* 2014;12:3876. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3876>
27. Wang R, Han J, Jiang A, Huang R, Fu T, Wang L, *et al.* Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine. *Int J Pharm* 2019;561:9-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.027>
28. Antony B, Merina B, Iyer V, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95®CG (Biocurcumax™), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci* 2008;70:445. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.44591>