**LARA REBECA FELIPE ALVES BERTOLDO DE SOUZA**

**LUCAS CRISPIM SILVA**

**A IMPORTÂNCIA DO USO DA *CURCUMA LONGA* NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

GOIÂNIA

2023

**LARA REBECA FELIPE ALVES BERTOLDO DE SOUZA**

**LUCAS CRISPIM SILVA**

**A IMPORTÂNCIA DO USO DA *CURCUMA LONGA* NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Escola de Ciências Médicas e da Vida, como requisito para obtenção do grau de Biomédico.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2023

**RESUMO**

A planta *Curcuma longa,* conhecida popularmente como açafrão da terra, possui como elementos principais: óleo essencial rico em sesquiterpenos oxigenados; compostos curcuminoides: curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina; carbinol, resina, polissacarídeos e sais de potássio. A curcumina, componente mais ativo da planta, é a responsável pelos efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, pró-apoptóticos, antivirais, antifúngicos, antibacterianos, anticarcinogênicos, anti-amiloidogênicos, antidiabéticos, antioxidantes e neuroprotetores, tornando-a meio alternativo para o tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas e neurodegenerativas. Por a Doença de Alzheimer (DA) ser um tipo de demência causada pelo acúmulo anormal de proteínas β-amiloides no cérebro, formadoras de placas que interferem na comunicação entre os neurônios, afetando a memória e o comportamento; verificar a importância da *Curcuma longa* sobre esta doença tornou-se o objetivo deste trabalho. Através de revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória, se observou as características da *Curcuma longa,* suas potenciais ações medicinais e sua relação com a DA, obtendo como conclusão que, a planta apresenta efeito positivo para o cérebro, sendo capaz de combater a inflamação e proteger contra a degeneração neuronal, porém não garante eficácia e eficiência para a cura da DA. A inclusão da *Curcuma longa* no controle e na dieta pode ser benéfica para a prevenção e gerenciamento dos sintomas da DA.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Curcuma longa*. Doença de Alzheimer. Doenças neurodegenerativas. Curcumina. Tratamento.

**ABSTRACT**

The plant Curcuma longa, popularly known as turmeric of the earth, which has as main elements: essential oil rich in oxygenated sesquiterpenes; curcuminoid compounds: curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin; carbinol, resin, polysaccharides and potassium salts. Curcumin, the most active component of the plant, is responsible for the anti-inflammatory, antiproliferative, pro-apoptotic, antiviral, antifungal, antibacterial, anticarcinogenic, anti-amyloidogenic, antidiabetic, antioxidant and neuroprotective effects, making it a likely alternative means for the treatment of inflammatory, infectious and neurodegenerative diseases. Because Alzheimer's disease (AD) is a type of dementia caused by the abnormal accumulation of β-amyloid proteins in the brain, which form plaques that interfere with communication between neurons, affecting memory and behavior, verifying the importance of Curcuma longa on this disease became the objective of this work. Through a narrative review involving exploratory research through bibliographic and electronic information sources, it was observed the characteristics of Curcuma longa with its potential medicinal actions, its relationship with AD, whose etiological expression comes from environmental, epigenetic and genetic aspects, obtaining as a conclusion that, the plant has a positive effect on the brain, but does not necessarily guarantee efficacy and efficiency to eliminate the problems of AD. The inclusion of Curcuma longa in the control and diet may be beneficial for the prevention and management of AD symptoms.

**KEYWORDS:** Curcuma longa. Alzheimer's disease. Neurodegenerative diseases. Curcumin. Tratament.

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO** ....................................................................................................................5

**2 METODOLOGIA**.................................................................................................................6

**3 DESENVOLVIMENTO**.......................................................................................................6

3.1 *CURCUMA LONGA*............................................................................................................6

3.2 DOENÇA DE ALZHEIMER..............................................................................................8

**3.2.1 Análise Epigenética**........................................................................................................10

3.3 INTERAÇÃO *CURCUMA LONGA* X DOENÇA DE ALZHEIMER...............................10

**4 CONCLUSÃO** .....................................................................................................................12

**5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**...............................................................................12

**1 INTRODUÇÃO**

A C*urcuma longa* (C21H20O6), também conhecida por açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, açafrão amarelo, açafroeira, gengibre dourado, raiz do sol, e no mercado internacional: - turmeric (1- 2), é uma planta da família Zingiberaceae, originária da Índia e do sudeste asiático que, em clima tropical úmido, temperatura de 20 a 30°C, solo de textura intermediária (areno-argiloso) com boa drenagem, se desenvolve com alta qualidade (3).

A planta possui como componentes químicos e farmacológicos: óleo essencial rico em sesquiterpenos oxigenados; compostos curcuminoides: curcumina (disferoilmetano), desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina (3); carbinol, resina, polissacarídeos e sais de potássio (4). Tais integrantes garante propriedades medicinais como: anti-inflamatória, antiproliferativa, pró-apoptótica, antiviral, antifúngica, antibacteriana, antiparasitária, anticarcinogênica, anti-amiloidogênica, antidiabética, antioxidante e neuroprotetora (1 – 5).

Os atributos terapêuticos da *Curcuma longa* se devem principalmente à característica lipofílica que permite atravessar a barreira hematoencefálica e assim exercer seus efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) levando à sua utilização no tratamento de doenças neurológicas que afetam a saúde humana, dentre elas a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer (DA) (6).

A DA - um dos grandes problemas que afeta o mundo no século XXI - é uma demência neurodegenerativa caracterizada por perda progressiva da memória recente que afeta diversas faixas etárias, sendo mais comum na população idosa (6), resultando em mudanças de comportamento, pensamentos e potencialidade memorial (7). Estas expressões fenotípicas ocorrem em detrimento da doença levar ao acúmulo de proteína β-amiloide nos neurônios, causando processo inflamatório e degradação das células nervosas (6).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com demência, onde cerca de 35,6 milhões de pessoas se manifestam com DA. Este último número tende a dobrar até o ano de 2030 e triplicar até 2050 (7). Por conta desta expectativa, buscar métodos alternativos de prevenção e possível tratamento de doenças neurológicas como a DA, tornou-se fonte de estudo crucial. Por a *Curcuma longa* ser uma planta de fácil acesso populacional, cultivo e custo benefício alto, o presente trabalho tem o propósito de verificar a sua importância sobre a DA atualizando os dados referentes ao seu uso como um dos possíveis auxiliadores na busca da manutenção da saúde mental nos indivíduos afetados por esta doença neurodegenerativa.

**2 METODOLOGIA**

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, Google Acadêmico, PubMed e MEDLINE. As palavras-chave utilizadas, no português, foram: *Curcuma longa*, doença de Alzheimer, doenças neurodegenerativas, curcumina e tratamento; na língua inglesa: *Curcuma longa*, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, curcumin and tratament.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre o período janeiro de 2004 a março de 2023 que abordaram o uso da *Curcuma longa* e sua relação com a DA.

O critério de exclusão dos artigos correspondeu aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto.

**3 DESENVOLVIMENTO**

O uso de plantas medicinais no mercado farmacêutico e gastronômico aumentou de forma considerável nos últimos anos (7). Segundo Marchi *et al.* (2016), este fato se deve à proposta de que estes produtos geram menor interferência no organismo humano, com isto, fortalecem o sistema imunitário e outras respostas orgânicas, levando a um menor número de reações que alterariam a homeostase do paciente. Associado a estes propósitos, a *Curcuma longa* se tornou uma das plantas de maior utilização na terapêutica fitoterápica, além de estar no contexto comercial e socioeconômico familiar como uma fonte perfeitamente adaptável, de modo subespontâneo, ao clima e relevo de vários estados do território brasileiro (6- 9).

3.1*CURCUMA LONGA*

A *Curcuma longa* é um membro da família do gengibre, contendo rizomas que emitem brotos e raízes de cor amarela brilhante advindos de pigmentos polifenólicos hidrofóbicos denominados de curcuminoides, onde a curcumina é o seu constituinte químico mais ativo, sendo inserida como a responsável efetiva da atividade biológica da planta (8- 9). O sabor picante característico se deve à presença de óleo rico em sesquiterpenos oxigenados, tornando–a uma especiaria aromática muito utilizada na culinária (9).

As ações biológicas registradas como propriedades da *Curcuma longa* se referem à interação da curcumina com a membrana plasmática, promovendo fluidez e associação com proteínas integrais, cujo transporte passivo propicia isenção de gasto energético e absorção direta. As atividades mais cogitadas correspondem a (9- 15):

* anti-inflamatória – Participação na modulação de diferentes manifestações biológicas, indo desde a interferência na ativação de células do sistema imunitário até a inibição de sinalizadores moleculares da resposta inflamatória. Grupos fenólicos da curcumina garantem sua capacidade de regular negativamente a ativação de fatores de transcrição associados ao processo (10);
* antiproliferativa e pró-apoptótica – Ativação do desenvolvimento de células instáveis que tendem a não responder aos estímulos internos e externos controladores da proliferação, diferenciação e morte celular (10);
* antiviral – Inibe a ação enzimática inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) evitando a oxidação do inosina 5’-monofosfato (IMP) a xantosina 5’-monofosfato (XMP), impedindo a formação da guanosina tri-fosfato (GTP). Esta ação inibitória leva à interrupção da replicação viral (11);
* antifúngica – Regulação negativa à expressão do gene ERG3 (ergosterol 3), levando a uma redução significativa de ergosterol da célula fúngica, alterando a permeabilidade da membrana e acumulando precursores biossintéticos de ergosterol, o que leva à morte celular; além da secreção de protease (11);
* antibacteriana – Inibe montagem do protofilamento bacteriano FtsZ, que se polimeriza para formar um anel de Z (elemento importante na divisão celular bacteriana) (11);
* antiparasitária – Efeito citotóxico gerando espécies reativas de oxigênio (ERO), inibindo a acetilação de histonas, o que prejudica o desenvolvimento (11);
* anticarcinogênica – Indução à apoptose em diversas linhagens celulares, inibição em várias etapas do processo carcinogênico incluindo a transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogênese e metástases, além da atuação como agente quimiopreventivo e quimioterapêutico, promovendo eliminação de células tumorais quimiorresistentes (11**);**
* anti-amiloidogênica –Evitam a formação de**agregados de proteínas amiloides.** através da ligação forte com resíduos de lisina (12); .
* antidiabética - Efeito hipoglicemiante e capacidade de aumentar a insulinemia(11);.
* antioxidante - Sequestra ERO e quela íons metálicos (11); Segundo Barzegar (2011), a curcumina elimina as espécies reativas tóxicas de oxigênio (ROS) e aumenta os níveis de superóxido dismutase (SOD), Na + -K +, enzima adenosina trifosfato pirofosfatase (ATPase), catalase, glutationa e enzimas do complexo mitocondrial (13). Com ênfase nisso, se estima que pode afetar positivamente as mitocôndrias, ajudando a melhorar a função mitocondrial e a reduzir o estresse oxidativo (14);
* neuroprotetora – Ao atravessar a barreira hematoencefálica permite acúmulo de curcumina no cérebro exercendo ação neuroprotetora direta (15).

Estas múltiplas ações registradas da *Curcuma longa* permitem que a sua utilização seja, provavelmente, diretiva à prevenção e ao tratamento de doenças de diferentes naturezas, desde as inflamatórias crônicas, como artrites, até cardíacas, Diabetes tipo 2 e cerebrais degenerativas. Por estas doenças apresentarem vários interferentes desencadeadores, o uso desta planta, segundo Barry (2009), é incorporado de formas diferenciadas, tais como: pós, pastas, chás, granulados, comprimidos, drágeas, óleos, cápsulas, extratos, cremes etc. (15). Como contra-indicações ao uso da *Curcuma longa,* registros evidenciam irritabilidade epidérmica no uso de creme em pessoas com alergia a pigmentos polifenólicos e, em casos de uso indiscriminado (altas dosagens, contínuas, intermitentes), interferências no sistema digestório, o que é comum, nesta situação, em várias plantas de uso terapêutico (8, 9).

Independente da forma introduzida, os avanços na medicina estão possibilitando cada vez mais a longevidade da população mundial, equivalendo dizer que, o aumento do número de pessoas idosas na sociedade vem trazendo como consequência diversos problemas de saúde, comuns na faixa etária acima dos 60 anos; como exemplo temos a DA, a qual aumentou significativamente seu numerário de indivíduos afetados (16).

3.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é um distúrbio neurodegeneraivo, descrito pelo alemão Alois Alzheimer, em 1906, caracterizado por demência, clinicamente representado por perda da memória recente, interferindo na cognição e nas atividades cotidianas do indivíduo. A identificação da DA é realizada pela detecção de acúmulo de proteínas β-amiloides (placas senis) e depósitos intraneuronais de emaranhados neurofibribilares que são compostos de agregados de proteína Tau hiperfosforilados, que se aglomeram no citoplasma neuronal, desestabilizando os microtúbulos e transporte axonal (faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos (MAP)). A principal função das MAPs é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina, associando ao aparecimento de mecanismos neuroinflamatórios no sistema nervoso, especialmente no córtex e no hipocampo, causando uma perda progressiva e irreversível da função cognitiva; além de poder acarretar estresse oxidativo e fissuras na barreira hematoencefalica desenvolvendo processo inflamatório cerebral e justificando a neurodegeneração (11).

A DA apresenta múltiplos sintomas: falhas na memória recente, paranoia, problemas comportamentais e de linguagem, decréscimo da capacidade de julgamento, atenção e funções executivas (11). Ao ser detectado dano cerebral ou estímulo imune como é causado pelas proteínas β-amiloides, a micróglia se ativa e produz mediadores pró-inflamatórios- fator de necrose tumoral (TNF), interleucina – 1B (IL-1B) e óxido nítrico (NO) que, ao se acumular, pode contribuir para o dano neuronal e progressão da DA (11).

A DA pode se diferenciar em dois tipos (11):

* DA de início tardio (LOAD/DAIT) – se forma de modo tardio (>60 anos), possuindo origem complexa, acrescida de avaliações e interações com outras doenças, interferências ambientais, bioquímicas, genéticas e epigenéticas. Dessa forma, este tipo se enquadra como uma síndrome poligênica e multifatorial complexa (11, 17).
* DA familiar (FAD/DAIP) - surge prematuramente; considerada DA de início precoce (<60anos), de rápido curso, determinada pelas funções cognitivas se apresentarem de maneira reduzida; originada por transmissão mendeliana autossômica dominante (HAD) de origem rara com penetrância completa (11, 17). Os genes associados mais prevalentes a esta doença correspondem a: Presenilina 1 (PSEN1), Presenilina 2 (PSEN2), alelo ε4 apolipoproteína E (APOE), Proteína de ligação ao cálcio (S100B)/Proteína Tau e Proteína percussora amiloide (APP) (17- 22) – **Quadro 1.**

**Quadro 1** – Genes associados à expressão da Doença de Alzheimer

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **NOME** | **LOCUS** | **ÉXONS** | **FUNÇÃO** |
| Presenilina 1  (PSEN 1) | 14q24.2 | 13 | Usa a ação da gama secretase para regular a APP (18) |
| Presenilina 2 (PSEN2) | 1q42.13 | 17 | Usa a ação da gama secretase para regular a APP(19) |
| Apolipoprotein E (APOE) | 19q13.32 | 6 | Pode causar disbetalipoproteinemia familiar ou hiperlipoproteinemia tipo III (20) |
| Proteína de ligação ao cálcio (S100B) – Proteína Tau | 21q22.3 | 3 | Regula processos de progressão e diferenciação celular (21) |
| Proteína precursora β amiloide (APP) | 21q21.3 | 20 | Codifica receptor de superfície celular e uma proteína percursora transmembrana (22) |

Fonte: Autoral.

**3.2.1 Análise Epigenética**

Por a epigenética se constituir como o estudo das alterações na regulação da atividade e expressão gênica, sem haver alterações da sequência gênica, sendo heranças herdáveis ou adquiridas, permanecendo estáveis por uma grande parte do tempo; o epigenoma pode permitir diversidade e diferenciação das estruturas celulares, o que equivale a ocorrerem erros que levem a inativação ou ativação inibitória de determinados genes, alterando assim o funcionamento normal celular, acarretando patologias, dentre elas a DA (23- 26).

Os perfis epigenômicos individuais sofrem variações quanto ao grau de desenvolvimento de um indivíduo ou sua extensão relacionada com o avançar da idade, dentre estas estão: ligação do fator transcricional, modificações de histonas, metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), e níveis de ácido ribonucleico não codificante (ncRNA). Durante o envelhecimento celular há perda da heterocromatina pela hipometilação de DNA, contribuindo para o aumento da atividade transcricional associado a idade, gerando consequentemente declínio funcional progressivo (26).

A incidência da DA está diretamente relacionada com a idade, dessa maneira há fortes associações com determinados *loci,* sugerindo a hipótese de “idade epigenética” por diferenças regionais devido a acúmulos de metilação e de neuropatologias, refletindo em efeitos como o declínio cognitivo. Com relação às placas β-amiloides, apresentam metilações em locais associados e enriquecimento para os nucleotídeos citosina-guanina (CG) com potencialização fraca e transcrição fraca, o que ocorre da mesma maneira na proteína Tau hiperfosforilada, que apresenta neste caso, alterações em grande escala (26).

Dentre as associações epigenéticas com a DA estão os estudos com microRNAs que se apresentam desregulados consideravelmente no córtex pré-frontal e hipocampo e a relação com a metilação do DNA, gerando grandes efeitos devido as variações gênicas. Alguns loci estão sendo direcionados às relações de suscetibilidade a DA e a epigenética, são eles: m[embro 7 da subfamília A do cassete de ligação de ATP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10347) (ABCA7) – *locus* 19p13.3 e o[integrador de ponte 1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/274) **(** BIN1) – *locus* 2q14.3 (26-28).

3.3 INTERAÇÃO *CURCUMA LONGA* X DOENÇA DE ALZHEIMER

Baseado nos registros das ações biológicas da *Curcuma longa*, se verifica que esta planta tem sido utilizada como um remédio com várias aplicações terapêuticas, dentre elas, as de impacto neurológico. Para tanto, a interação desta com a DA se atém às capacidades de ser anti-inflamatória, anti-amiloidogênica, anti-oxidante e neuroprotetora, onde esta última ação previne a inflamação e o dano oxidativo, consequentemente (7).

A principal teoria que explica o surgimento da DA é o acúmulo do proteínas β-amiloide (βA) no espaço extracelular formando um composto insolúvel que inicia uma cascata de eventos neuroinflamatórios, com ativação da micróglia e astrócitos, culminando na perda de neurônios e extensos déficits nas funções executivas. Este fato, é instigado à regressão através da ação da curcumina (anti-amiloidogênica), conforme menção de Grazzo & Cols.(2017). Igual resultado foi observado em camundongos transgênicos tratados por 6 (seis) meses com material curcumínico, onde ocorreram duas reduções no sistema nervoso: a primeira, de placas e concentrações de β-amiloides e, a segunda, da quantidade elevada de proteínas oxidadas, interleucina -1B (pró-inflamatória) (10).

Outro experimento envolvendo a propriedade anti-amiloidogênica correspondeu ao realizado no estudo de Lima (2020), onde o modelo de lesão axonal difusa (DAL) tratado com curcumina em rato aumentou a fosforilação da Proline-rich Extensin-like Receptor Kinase (PERK) e diminuiu a expressão da proteína homóloga C⁄EBP (CCAAT/enhancer binding protein) (CHOP), impedindo, portanto, o acúmulo aberrante de proteínas β-amiloides e inibindo a ativação da resposta da proteína desdobrada (UPR). Este registro retrata que a curcumina ajuda na inibição da neuroinflamação, possivelmente por ligação às placas sensíveis, inibindo a agregação da placa β-amiloide, patologia da placa e diminuição dos níveis de amiloide (19).

De conformidade com Huang & Cols. (2018), a base molecular do componente curcumina possui afinidade anti-inflamatória modulando a ação de algumas células de sinalização, caracterizando a inibição da proliferação celular, metástase, estimulando a apoptose e é antagonista de fatores pró-inflamatórios (Interleuccina-1B, interleucina-12, fator de necrose tumoral-α, fator nuclear Kappa-B) e STAT3 - considerado um transdutor de sinal e ativador da transcrição 3, causando a regulação da atividade de proteínas quinases, o que favorece processos metabólicos. Um adendo interessante, ocorreu no estudo de Mira (2018), em que a curcumina, em portadores de DA, protegeu contra a neurotoxicidade do hipocampo induzida por glutamato, reforçando papel terapêutico metabólico.

A característica hidrofóbica da C*urcuma longa* é importante para entender o sistema neuroprotetor onde há interação com a membrana celular e proteínas, favorecendo a passagem para atravessar a barreira hematoencefálica servindo de neuroproteção direta. Contudo, segundo Grazzo & Cols. (2017), caracteriza uma limitação da biodisponibilidade para o organismo, por conta da diminuição da atividade intrínseca, dificuldade de absorção, aceleração metabólica hepática e depuração do organismo, mostrando que a curcumina, administrada via oral pode mostrar baixa absorção. Este fato levou ao surgimento de formulações alternativas, conforme Corrêa *et al* (2021), como uso de nanopartículas, micelas, lipossomas e complexos de fosfolipídios.

Fatores disfuncionais das atividades mitocondriais foram descritos em indivíduos com DA. Esta situação propiciou estudos, conforme Balgezar & Col. (2011), sugestivos de uso da curcumina para afetar positivamente as mitocôndrias. Como resultado, se obteve melhoria na função da organela, redução do estresse oxidativo, aumento da produção de enzimas antioxidantes que ajudaram a neutralizar os radicais livres e a aumentar a produção energética nas células. Registros similares foram atribuídos ao estudo de Corrêa *et al* (2021), onde foi observado que a curcumina agiu aumentando a transcrição de enzimas antioxidativas, estimulando formação do fator de transcrição Krf2 (fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2) estimulando com isto a defesa contra radicais livres, peróxidos, xenobióticos e citoproteção contra estresse oxidativo, tais como EROs, choque térmico, isquemia, ions metálicos, lipopolissacarídeos (5).

**4 CONCLUSÃO**

A *Curcuma longa* apresenta propriedades químicas e farmacológicas importantes capazes de proporcionar efeitos anti-inflamatórios, anti-amiloidogênicos, anti-oxidantes e neuroprotetores em distúrbios neurológicos, o que auxilia na minimização de sintomatologias em portadores de DA. Entretanto, a DA é uma condição complexa que envolve fatores diversificados - ambientais, epigenéticos e genéticos.

Avaliando por este prisma, se verifica que a *Curcuma longa* exerce efeito positivo sobre a saúde do cérebro, sendo capaz de combater a inflamação e proteger contra a degeneração neuronal, porém não garante eficácia e eficiência para a cura da DA. A inclusão da *Curcuma longa* nos estudos clínicos, controle e dieta pode ser benéfica para a prevenção e gerenciamento dos sintomas da DA, principalmente com o uso de nanopartículas, micelas, lipossomas e complexos de fosfolipídios.

**5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1 – Marchi JP, Tedesco L, Melo AC, Frasson AC, França VF, Sato SW *et al*. Medicinais. Arquivos de Ciência da Saúde da UNIPAR. 2016; 20(44): 189–94.

2 – Cecílio Filho AB, Souza J, Braz LT, Tavares B. Curcuma: medicinal, spice and of other potential use plant. Fitotecnia. Cienc. Rural. 2004; 30(1): 10-9.

3 – Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: propriedades preventivas e terapêuticas em estudos laboratoriais e ensaios clínicos. Antióxido. Sinal Redox. 2008; 10(3): 511–45.

4 – Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Instituto Plantarum de Estudos da Flora. 2008; 10(1): 554-9.

5 – Corrêa JS, Fernandes GR, Batista MO, Ramos DVB, Oliveira DB, Oliveira CAB *et al.* **Potencial anti-inflamatório e antioxidante da C*urcuma long*a L.**Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2021; 06(4): 87-107. ISSN: 2448-0959.

6 – Scholze AFA. Biodisponibilidade da curcumina. Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional. 2014; 60(1): 14-22.

7 – Falco AD, Schneider CD, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. 2016; 19(2): 18-21.

8 - Çikrikçi S, Mozio¨glu E, Yilmaz H. Atividade biológica de curcuminóides isolados de Curcuma longa. Rec. Nat. Prod. 2008; 2(1): 19-24. (2008). 28/04/2008

9 – Vasavda K, Prakash H, Harini A. Activities of Turmeric (Curcuma longa linn J Homeop Ayurv Med 2013; 2(4): 2167-76.

10 – Grasso EC, Aoyama EN, Furlan MR. ZINGIBERACEAE. Revista Eletrônica. 2017; 28: 117-129. ISSN 1806-762.

11 - Huang T, Zhao J, Guo D, Pang H, Zhao Y, Song J. Curcumin mitigates axonal injury and neuronal cell apoptosis through the PERK/Nrf2 signaling pathway following diffuse axonal injury. Neuroreport. 2018; 29(10): 661–77.

12 – Neelofar K, [Shreaz S,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shreaz+S&cauthor_id=21358761) Ondulação B, [Muralidhar S](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Muralidhar+S&cauthor_id=21358761), [Nikhat M](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nikhat+M&cauthor_id=21358761)[L, Khan A.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Khan+LA&cauthor_id=21358761) Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. Canadian Journal of Microbiology. 2011; 57(3): 204–10.

13 - Barzegar A, Moosavi-Movahedi A. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. PLoS. (2011); 1(5): 12-8.

14 - Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 393(4):561-4.

15 – Barry J, Fritz M, Brender JR, Smith PE, Lee DK, Ramamoorthy A. Determinando os efeitos de drogas lipofílicas na estrutura da membrana por espectroscopia de RMN de estado sólido: o caso da curcumina antioxidante. J Am Chem Soc. 2009; 131(1): 4490–8.

16 -Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. Curr. Pharm. 2013; 19: 2032–46.

17 – Lima IS. Diagnóstico laboratorial da Doença de Alzheimer e seu registro histórico. RAG PUCGO, 2020; 2(1): 1-32.

18 – Mira A, Gonçalves R, Rodrigues IT. Dysphagia in Alzheimer’s disease: a systematic review. Dementia & Neuropsychologia, 2022; 1(10): 20-2.

19 – Shi H, Koronyo Y, Rentsendori A, Regis GC, Sheyn J, Fuchs T, Kramroy AA *et al.* Identificação da perda precoce de pericitos e amiloidose vascular na retina da doença de Alzheimer. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2010; 23(4): 213–27.

20 – Do HN, Devkota S, Bhattaarai A, Wolfe MS, Miao Y *et al*. Efeitos das mutações da doença de Alzheimer familiar da presenilina-1 na ativação da γ-secretase para clivagem da proteína precursora de amiloide. Commun. Biol. 2023; 6(1): 174.

# 21 – Dong L, Liu C, Sha L, Mao C, Li J, Huang X, Wang J *et al.* Espectro de Mutação PSEN2 e Novas Mutações Funcionalmente Validadas na Doença de Alzheimer: Dados da Coorte de Demência PUMCH. J. Doença de Alzheimer. 2022; 87(4): 1549-56.

22– Zeng Y, Wen S,Huan L, Xiong L, Zhong B, Wang P. Associação de polimorfismos do gene *ApoE* com níveis séricos de lipídios e risco de diabetes mellitus tipo 2 na população chinesa Han da China central. Peer J. 2023; 2023;11:e15226.

23– Jin G, Yang Y, Bi F, Yang M, Ma Y. Valores de 5-HT e S100β na avaliação da gravidade do comprometimento cognitivo após traumatismo cranioencefálico. Folia Neuropathol. 2023; 61(1): 47-52.

1. – Li R, Juhui C, Zhao A, Dian X, Zhang T, Qi X *et al.* Associação de polimorfismos do gene APP e metilação do promotor com hipertensão essencial em Guizhou: um estudo de caso-controle . Genômica Hum. 2023; 17(1): 25.
2. - Klein HU, Bennett DA, De Jager PL. The epigenome in Alzheimer’s disease: current state and approaches for a new path to gene discovery and understanding disease mechanism. Acta Neuropathol. 2016; 132 (4): 503–14.
3. - Carvalho de Oliveira J. Epigenetics and human diseases. Acta Neuropathol. 2012; 33 (1): 21–34.
4. - Neto JG, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. Acta Neuropathol. 2005; 32 (3): 119–30.
5. - Chaves MLF, Lopes LC, Okamoto IH, Ramos AM, Stein AT, Andrada NC. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. Soc Bras Geriatr e Gerontol Soc Bras Med Família e Comunidade. 2011; 1–24.