

Efeitos da suplementação de curcumina na diminuição da frequência dos episódios de enxaqueca

Effects of curcumin supplementation on decreasing the frequency of migraine episodes

Efectos de la suplementación con curcumina en la reducción de la frecuencia de los episodios de migraña

Wêileni Jorge da Silva Soares

<https://orcid.org/0009-0000-0116-3774>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

E-mail: weilenijorge@hotmail.com

Aída Bruna Quilici Camozzi

<https://orcid.org/0000-0003-0253-8448>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

E-mail: aida@pucgoias.com

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos da suplementação de curcumina na diminuição da frequência dos episódios de enxaqueca para uma melhor compreensão da doença e tratamentos alternativos a partir dos conhecimentos da nutrição. **Método:** Foi realizada a busca nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde combinando em pares e utilizando a lógica booleana AND os descritores Transtornos de Enxaqueca, Transtornos da Enxaqueca, Curcumina, Alimentação e Nutrição nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos artigos publicados entre 2013-2023, realizados com seres humanos, adultos e em língua inglesa, portuguesa e espanhola e foram excluídos os publicados fora do período determinado, pesquisas experimentais com animais, gestantes e crianças. **Resultados:** No processo de busca e seleção foram identificados 6 ensaios clínicos que mostram uma relação benéfica da suplementação de curcumina e nanocurcumina com a diminuição dos episódios, frequência, duração, intensidade da enxaqueca e a expressão de TNF-alfa, marcador envolvido na hiperexcitabilidade dos neurônios, ativação de nociceptores, neuroinflamação e dor neurogênica. A nanocurcumina se mostrou mais efetiva que a curcumina nesses ensaios, apresentou uma absorção 27 vezes maior. **Conclusão:** A curcumina possui efeitos positivos diminuindo a frequência dos episódios de enxaqueca, e quando associada a outros nutracêuticos apresentou melhores resultados. É importante frisar que faltam mais estudos e divulgação dos seus efeitos em doenças de cunho neurológicas. A pequena quantidade de estudos encontrados foi um fator limitante para esta revisão sistemática.

Palavras-chave: Transtornos de Enxaqueca; Curcumina; Nutrição.

Abstract

Objective: To perform a review of the literature on the effects of curcumin supplementation in reducing the frequency of migraine episodes for a better understanding of the disease and alternative treatments from the knowledge of nutrition. **Method:** A search was conducted in the PubMed and Virtual Health Library databases combining in pairs and using Boolean logic AND the descriptors Migraine Disorders, Headache Disorders, Curcumin, Food and Nutrition in the Portuguese, English and Spanish languages. Articles published between 2013-2023, conducted with human beings, adults and in English, Portuguese and Spanish languages were included and those published outside the determined period, experimental research with animals, pregnant

women and children were excluded. **Results:** In the search and selection process, 6 clinical trials were identified that show a beneficial relationship of curcumin and nanocurcumin supplementation with decreasing episodes, frequency, duration, intensity of headache and the expression of TNF-alpha, a marker involved in neuron hyperexcitability, nociceptor activation, neuroinflammation and neurogenic pain. Nanocurcumin proved more effective than curcumin in these assays, showing a 27 times higher absorption. **Conclusion:** Curcumin has positive effects decreasing the frequency of migraine episodes, and when associated with other nutraceuticals showed better results. It is important to stress that there is a lack of further studies and dissemination of its effects on neurological diseases. The small number of studies found was a limiting factor for this systematic review.

Keywords: Headache Disorders; Curcumin; Nutrition.

Resumén

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura sobre los efectos del suplemento de curcumina en la disminución de la frecuencia de los episodios de migraña para una mejor comprensión de la enfermedad y tratamientos alternativos a partir de los conocimientos de nutrición. **Método:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual de Saúde combinando por pares y utilizando lógica booleana Y los descriptores Migraine Disorders, Headache Disorders, Curcumin, Food and Nutrition en portugués, inglés y español. Se incluyeron los artículos publicados entre 2013-2023, realizados con seres humanos, adultos y en los idiomas inglés, portugués y español y se excluyeron los publicados fuera del período determinado, la investigación experimental con animales, mujeres embarazadas y niños. **Resultados:** En el proceso de búsqueda y selección se identificaron 6 ensayos clínicos que muestran una relación beneficiosa de la suplementación con curcumina y nanocurcumina con la reducción de episodios, frecuencia, duración, intensidad de la cefalea y la expresión de TNF-alfa, marcador implicado en la hiperexcitabilidad de las neuronas, activación de nociceptores, neuroinflamación y dolor neurogénico. La nanocurcumina demostró ser más eficaz que la curcumina en estos ensayos, con una absorción 27 veces superior. **Conclusión:** La curcumina tiene efectos positivos disminuyendo la frecuencia de los episodios de migraña, y cuando se asocia con otros nutraceuticos mostró mejores resultados. É importante frisar que faltam mais estudos e divulgação dos seus efeitos em doenças de cunho neurológicas. O pequeno número de estudos encontrados foi um factor limitante para esta revisão.

Palabras clave: Transtornos Migrñosos; Curcumina; Nutrición.

1. Introdução

A enxaqueca é considerada um transtorno doloroso que pode se manifestar com dores de cabeça pulsátil, unilateral, com ou sem aura, enxaqueca crônica e episódica. A aura antecede a dor, por vezes desencadeia alterações visuais, dificuldades de concentração e fala, e a enxaqueca sem aura é uma forma mais leve de dor de cabeça (Melhado et al., 2022).

A prevalência de enxaqueca é de 12% na população em geral, sendo apontada como a terceira doença mais comum e a sexta mais incapacitante em nível mundial, sendo as mulheres as mais afetadas, ocasionando prejuízos à qualidade de vida (Yeh, Blizzard & Taylor, 2018).

Ainda não se tem uma compreensão clara sobre a fisiopatologia da enxaqueca, no entanto, estudos sugerem que na patologia da doença, as meninges intracranianas sofrem uma neuroinflamação elevada como também estimulação de gânglios trigeminais e diversos sintomas podem antecipar as crises sendo estes a fadiga, estados de depressão, desejos por alimentos

específicos e hiperatividade. Pode ser influenciada por hábitos alimentares que servem como gatilhos desencadeantes, mas que são muito particulares e específicos de cada paciente (Gazerani, 2021).

A inflamação aumenta a sensibilidade de nociceptores reguladores da secreção de fatores pró-inflamatórios relacionados aos transtornos de enxaqueca. Essas citocinas específicas desencadeiam mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação anormais causando, conseqüentemente, a inflamação do tecido cerebral e de episódios de dor neurogênica (Sedighyan et al., 2022).

Em virtude da crescente ocorrência de relatos a respeito da patologia conhecida como enxaqueca, sendo esta considerada uma doença neurológica de grande complexidade e que afeta em sua grande maioria as mulheres, a literatura mantém-se atenta às mais diversas causas da doença como também tratamentos alternativos além de terapias medicamentosas e abuso de analgésicos de forma exacerbada pelos acometidos (Hindiyyeh et al., 2020).

Alguns estudos vêm sendo conduzidos relacionando a curcumina à melhora dos sintomas e diminuição da frequência de eventos (Abolahi et al., 2021; Djalali et al., 2020; Parohan et al., 2019).

Valizadeh et al. (2020) elucida que a curcumina deriva de uma planta herbácea chamada cúrcuma-longa, mais especificamente do rizoma, e nele é onde se encontra o princípio ativo na cor amarela, rico em compostos polifenólicos, muito utilizada na culinária quanto na medicina popular. A forma mais apresentada para uso é em pó, derivando para cápsulas e comprimidos. Os autores ainda explicam que a melhor forma de apresentação da curcumina, com maior estabilidade e solubilidade, é a nanocurcumina, formulada a partir de nanotecnologia, se transformam em partículas menores que possuem uma maior absorção intestinal.

Ferguson, Abbot e Garg (2021) abordam em sua revisão sistemática e meta-análise que a suplementação dietética da curcumina diminui as concentrações de biomarcadores pró-inflamatórios, afirmando, dessa forma, o seu efeito anti-inflamatório, os autores ainda discutem que a substância aumenta os mediadores anti-inflamatórios, independentemente do estado de saúde dos indivíduos.

O estudo clínico randomizado de Abdolahi et al. (2021) explica que a curcumina tem como principal efeito a proteção das células endoteliais graças ao seu alto potencial anti-inflamatório, auxilia na diminuição da expressão dessas citocinas sem efeitos colaterais significativos, mesmo em casos de suplementação com doses superiores a 10g.

Diante do exposto, objetiva-se com esse estudo realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos da suplementação de curcumina na diminuição da frequência dos episódios de enxaqueca para uma melhor compreensão da doença e tratamentos alternativos a partir dos conhecimentos da nutrição.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura sobre os efeitos da suplementação de curcumina na diminuição da frequência dos episódios de enxaqueca.

Para o levantamento dos artigos a pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e foram selecionados documentos nos idiomas português, inglês e espanhol usando os descritores cadastrados no Decs/Mesh em português, espanhol e inglês: Transtornos de Enxaqueca, Transtornos Migrainosos, Headache Disorders, Transtornos da Enxaqueca, Transtornos de Cefalalgia, Curcumina, Curcumin, Alimentação, Dieta, Diet, Nutrição, Nutrición e Nutrition. Os descritores foram combinados em pares nas três línguas utilizando a lógica booleana de busca AND.

Foram incluídos neste estudo, artigos publicados nos últimos dez anos (2013 a 2023), realizados com seres humanos, adultos e em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram excluídos os artigos publicados fora do período determinado, pesquisas experimentais com animais, lactentes, lactantes, gestantes, pré-escolares, escolares e adolescentes.

A seleção iniciou pela leitura de títulos e resumos com aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão. Posteriormente, os artigos que passaram pelo segundo procedimento de seleção que foi a exclusão dos artigos duplicados e posteriormente foram

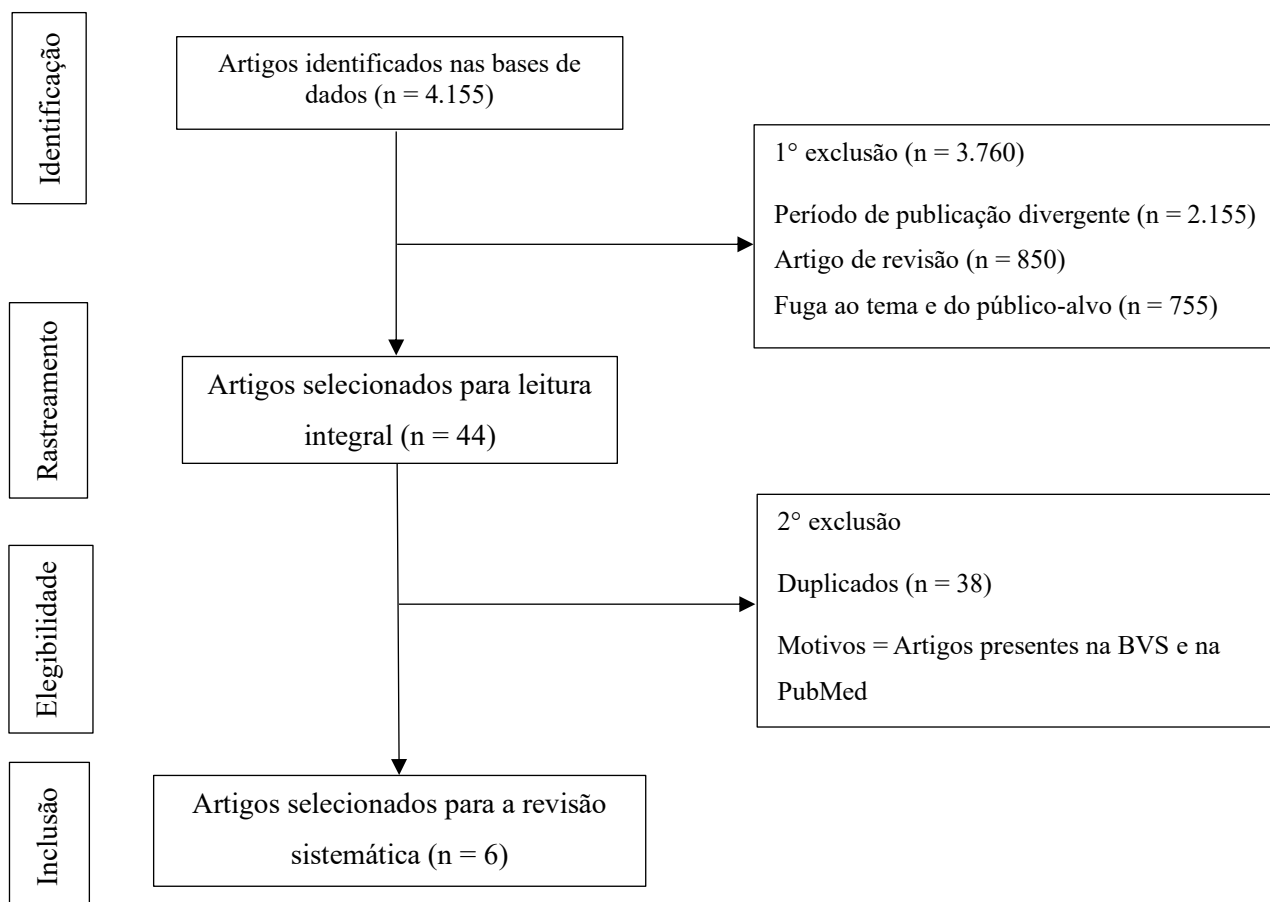
lidos na íntegra e novamente aplicados os critérios de inclusão e exclusão e aqueles que respondiam o objetivo da presente revisão foram incluídos.

3. Resultados

Foram identificados 4.155 artigos nas bases de dados eletrônicas selecionadas, sendo 2.364 na Pubmed e 1.791 na BVS. Após a aplicação dos critérios de exclusão (publicações antes de 2013, revisões da literatura de qualquer gênero, experimento em animais, em lactentes, lactantes, gestantes, pré-escolares, escolares e adolescentes) e leitura de títulos resumos foram selecionados 44 estudos, dos quais houve a exclusão de 38 documentos que estavam duplicados em ambas as bases de dados e em todas as combinações de descritores realizadas. Finalmente foi realizada a leitura dos artigos na íntegra, resultando em seis trabalhos incluídos nesta revisão da literatura. Na figura 1 está representado um fluxograma com a triagem realizada durante a busca dos artigos, com a descrição dos critérios de exclusão aplicados e a quantidade de documentos obtidos.

Dos estudos selecionados para a construção da presente revisão 1 era ensaio clínico, 4 eram ensaios clínicos randomizado duplo cego e 1 ensaio clínico randomizado, dos quais 3 tinham como objetivo estudar somente a nanocurcumina e a curcumina, 1 a nanocurcumina em conjunto com a Coenzima Q10 (CoeQ10) e 2 a suplementação da nanocurcumina e do ômega-3

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos para a revisão da literatura.



Fonte: Autores

No quadro 1 estão descritos os 6 artigos selecionados, mais especificamente os autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, intervenção e resultados obtidos.

Quadro 1 – Apresentação dos artigos selecionados para a Revisão Sistemática

Autor(es)/data	Objetivos	Metodologia	Amostra	Intervenção	Resultados
Abdolahi et al., 2017	Avaliar os efeitos sinérgicos dos ácidos graxos ω -3 e da nanocurcumina na expressão do gene TNF- α e nos níveis séricos em pacientes com enxaqueca.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.	N = 74 Pacientes com enxaqueca episódica randomizados em 4 grupos. Mantiveram o uso das drogas profiláticas habituais.	Grupo 01: 2500 mg de ácido-graxo ω -3 dividido em 2 cápsulas de 1250 mg de óleo de peixe e 80 mg de nanocurcumina. Grupo 02: 2500 mg de ácido-graxo ω -3 dividido em 2 cápsulas de 1250 mg de óleo de peixe e 1 cápsula de parafina (placebo). Grupo 03: 3 cápsulas de placebo de parafina (placebo) e 80 mg de nanocurcumina Grupo 04: 3 cápsulas de parafina (placebo) No início e no final do estudo, a expressão gênica dos níveis séricos de TNF- α foi medida por PCR em tempo real e método ELISA, respectivamente. Acompanhamento por 2 meses.	A suplementação de nanocurcumina isolada não mostrou redução significativa na expressão gênica de TNF- α , já a suplementação combinada entre nanocurcumina e ω -3 e o grupo com suplementação isolada de ω -3 foi observada. Quando foi estudado sobre a redução dos níveis séricos de TNF- α a suplementação em conjunto e isolada de nanocurcumina e ω -3 se mostrou eficaz na diminuição dos níveis séricos assim como na frequência de ataque da enxaqueca.
Parohan et al., 2019	Avaliar os efeitos combinados da suplementação de nanocurcumina e CoQ10 na melhora dos sintomas de enxaqueca.	Ensaio Clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.	N = 91 Ambos os sexos Idade: média 32 anos Todos os indivíduos acometidos por enxaqueca episódica Todos os indivíduos mantiveram as drogas profiláticas analgésicas durante o estudo e randomizados em 4 grupos.	Suplementação com 80 mg de nanocurcumina e 300 mg de CoQ10. Grupo 1: 80mg/dia nanocurcumina Grupo 2: 300 mg de CoQ10/dia divididos em 3 doses de 100 mg Grupo 3: 80mg/dia nanocurcumina e 300 mg de CoQ10/dia Grupo 4: placebo (óleo de parafina oral) e drogas analgésicas e profiláticas Acompanhamento por 3 meses.	Efeito benéfico significativo da suplementação de nanocurcumina e CoQ10 na frequência, gravidade, duração dos ataques de enxaqueca em comparação aos outros grupos suplementados isoladamente com nanocurcumina e CoQ10 foi significativa. Foi percebido que a suplementação não apresentou efeitos adversos significativos. Os achados sugeriram um efeito sinérgico positivo entre a CoQ10 e nanocurcumina em relação a enxaqueca.
Djalali et al., 2020	Avaliar a suplementação de nanocurcumina no equilíbrio Th1/Th17 pela avaliação da expressão gênica e nível sérico de interferon	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego	N = 40 Ambos os sexos Todos os indivíduos acometidos/ diagnosticados com enxaqueca episódica não fumantes. Mantiveram o uso dos	Grupo 1: 80 mg de nanocurcumina Grupo 2: placebo de óleo de parafina. Dosada por meio dos métodos de PCR em tempo real e ELISA a expressão de IFN- γ e IL-17 de células mononucleares do sangue periférico e os	Em comparação com o grupo placebo, alguns testes realizados mostrou que a suplementação de nanocurcumina durante o período ocasionou uma redução significativa na expressão do IL-17 e IFN- γ . O mesmo resultado positivo foi evidenciado em alguns estudos sobre os níveis

	gama (IFN- γ) e interleucina-17 (IL-17) em pacientes com enxaqueca.		medicamentos habituais.	níveis séricos de IFN- γ e IL-17. Tempo de acompanhamento de 2 meses.	séricos de IL-17 mas não do IFN- γ . A nanocurcumina foi capaz de induzir uma resposta anti-inflamatória no organismo.
Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani, 2021	Avaliar os efeitos da suplementação de curcumina nas características clínicas, bem como nos níveis séricos do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e da interleucina-6 (IL-6).	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.	N = 44 Mulheres Com episódios de enxaqueca Randomizadas de 2 grupos controle e placebo	Grupo 1: pastilhas com 500 mg de curcumina duas vezes ao dia, totalizando 1 g/dia. Grupo 2: Placebo. As concentrações séricas de CGRP e IL-6 em conjunto com os sintomas clínicos, incluindo a intensidade, duração e frequência da dor de cabeça, foram medidos no início e no final do estudo. Tempo de acompanhamento de 2 meses.	Após intervenção a suplementação com curcumina levou a uma redução significativa no CGRP, IL-6, gravidade e duração da dor de cabeça na amostra. O estudo evidenciou por meio de autorrelatos da amostra uma diminuição dos sintomas de enxaqueca 2 horas após a suplementação.
Abdolahi et al., 2021	Examinar o efeito dos ácidos graxos ômega-3 (W-3 FAs), nanocurcumina e sua combinação nos níveis séricos e na expressão gênica de VCAM em pacientes com enxaqueca episódica.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.	N = 80 Ambos os sexos Diagnosticados com enxaquecas episódicas Randomizados em 4 grupos	Grupo 1: 2 cápsulas contendo 600 mg de EPA + 300 mg de DHA + 100 mg de W-3 + 1 placebo de nanocurcumina (parafina). Grupo 2: 1 cápsula contendo 80 mg nanocurcumina + 2 W-3 placebo (parafina). Grupo 3: 2 cápsulas contendo 600 mg EPA + 300 mg DHA + 100 mg outro W-3 + 1 cápsula contendo 80 mg nanocurcumina Grupo 4: 2 cápsulas de W-3 placebo (parafina) + 1 placebo de nanocurcumina (parafina). Dosagem sérica das concentrações de VCAM antes, durante e no final do estudo. Tempo de acompanhamento de 2 meses.	Tanto os níveis séricos quanto a expressão gênica de VCAM mostraram reduções notáveis após a suplementação única de W-3 e a intervenção combinada de W-3 e nanocurcumina. No entanto, poucas mudanças significativas limítrofe e nenhuma mudança notável foram observadas após a suplementação única de nanocurcumina e no grupo controle, respectivamente. Embora existisse uma diferença expressiva entre os grupos de estudo nas concentrações de VCAM, não houve diferença significativa na expressão do gene VCAM entre os grupos. Parece que o W-3 e o W-3 combinado com a nanocurcumina podem aliviar o nível sérico de VCAM e sua expressão gênica em pacientes com enxaqueca episódica, mas somente a suplementação de nanocurcumina é ineficiente.
Sedighyan et al., 2022	Investigar os efeitos da suplementação de nanocurcumina nos níveis de adipocinas e	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego.	N = 44 Ambos os sexos Randomizados em 2 grupos	Grupo 1: 80 mg de nanocurcumina dividido em 2 cápsulas de 40 mg. Grupo 2: placebo com óleo de parafina oral (grupo controle).	Os resultados do presente estudo mostraram que a nanocurcumina pode reduzir significativamente os níveis séricos de MCP-1 no grupo suplementado com ela.

	sinais clínicos em pacientes obesos e com sobrepeso e enxaqueca.			Tempo de intervenção de 2 meses.	No caso de resistina e visfatina, a suplementação de nanocurcumina não exerceu alterações estatisticamente significativas nos níveis séricos da amostra. A nanocurcumina também reduziu significativamente as frequências de ataque, gravidade e duração das dores de cabeça naqueles suplementados.
--	--	--	--	----------------------------------	--

Fonte: Autores

4. Discussão

Os ensaios clínicos obtidos nos resultados mostram a existente relação benéfica entre a suplementação de curcumina e nanocurcumina com a diminuição dos episódios, frequência, duração e intensidade da enxaqueca, mesmo que estes ainda sejam incipientes e necessitam de mais aprofundamento. Os estudos também relacionaram a suplementação de curcumina com outras substâncias, como o ômega-3 e Coenzima-Q10, e mostraram que o seu potencial anti-inflamatório pode ser aumentado.

Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani (2021) conduziram um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 44 mulheres com presença de episódios recorrentes de enxaqueca, a metodologia aplicada objetivou suplementar no grupo intervenção 1 g de curcumina dividida em cápsulas de 500 mg duas vezes ao dia após o almoço e jantar durante um período de 2 meses. No início e no fim do estudo foram dosadas as doses séricas de Inteleucina-6 (IL-6) e do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre episódios de enxaqueca e a inflamação mostram que a IL-6, uma citocina pró-inflamatória induzida pelo fator de necrose tumoral (TNF-alfa), e o CGRP, potente peptídeo vasodilatador distribuído amplamente por todo o sistema nervoso central e periférico, estão associados a dor de cabeça.

O estudo de Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani (2021) defendeu que a curcumina é capaz de diminuir os níveis séricos de CGRP e IL-6 nesses pacientes. Esta hipótese foi levantada pois estas substâncias estimulam positivamente a regulação de citocinas pró-inflamatórias, e conseqüentemente, os episódios de dores de cabeça (Dahri, Tarighat-Esfanjani, Asghari-Jafarabadi & Hashemilar, 2019), assim uma intervenção com efeito anti-inflamatório capaz de reduzir os níveis séricos de CGRP, possibilitaria uma melhora na qualidade de vida destes indivíduos. Foi evidenciado que após 2 meses de seguimento foi encontrada diminuição significativa nestes marcadores na amostra.

Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani (2021) concluíram que a curcumina pode ser utilizada de maneira complementar aos medicamentos no tratamento oferecido para esses pacientes, os resultados mostraram que após os 2 meses de intervenção o grupo que utilizou a suplementação de 1 g de curcumina em comparação ao grupo controle apresentou uma diminuição significativas nos níveis de duração e frequências das dores de cabeça, assim como nos níveis de IL-6 e CGRP ao final do estudo. O ensaio aponta evidências iniciais que o eixo intestino-cérebro pode impactar na enxaqueca e pode possuir efeitos benéficos na microbiota intestinal.

Seguindo essa mesma linha de raciocínio, Sedighyan et al. (2022) trouxeram em seu ensaio clínico randomizado com 44 pacientes, sendo o grupo controle composto por 21 mulheres e 1 homem suplementados com 2 cápsulas de 40 mg/dia de nanocurcumina e que apresentavam enxaqueca. O estudo investigou os efeitos dessa suplementação nos níveis das adipocinas resistina, visfatina e Proteína Quimioatraente de Monócitos (MCP-1) e nos sinais clínicos de enxaqueca em obesos, e os resultados preliminares mostraram uma correlação entre essas adipocinas e a enxaqueca.

Panahi, Hosseini, Khalili, Naimi, Simental-Medía, Majeed & Sahebkar (2016), explicam em seu estudo post-hoc que a resistina é uma proteína pertencente à família das cisteínas e é expressa pelo tecido adiposo, principalmente em paciente que

apresentam resistência à insulina, e a visfatina pelo tecido adiposo central e com atuação mediadora autócrina, parácrina e endócrina que participa da regulação da proliferação celular e homeostase da glicose. Sedighyan et al. (2022) mostram que pacientes suplementados com nanocurcumina as concentrações séricas dessas adipocinas não apresentaram mudanças significativas.

Sedighyan et al. (2022) discutem em seu trabalho que a MCP-1 e outros agentes inflamatórios com a expressão exacerbada pela obesidade estão associados ao aumento da intensidade de dor e mediadores inflamatórios, como o TNF-alfa, e ao serem expressos pelas células da glia do sistema nervoso central aumentam a inflamação neurogênica.

Em acréscimo, Sedighyan et al. (2022) mostram que após o período de acompanhamento da amostra a nanocurcumina reduziu significativamente os níveis do MCP-1, assim como a frequência de ataques, intensidade da dor e a duração dos sintomas de enxaqueca.

Djalali et al. (2020), em seu ensaio, tinha a finalidade de suplementar 80 mg de nanocurcumina e investigar o equilíbrio de linfócitos T helper 1 e 17 (TH1-TH17), a expressão gênica de interferon-gama (IFN-gama) e da Inteleucina-17 (IL-17) em 40 pacientes com enxaqueca durante 2 meses, mostrou que a nanocurcumina pode ~~sia~~afetar positivamente na menor expressão dessas substâncias ligadas a enxaqueca.

Djalali et al. (2020) ainda complementam ao explicar que a fisiopatologia da enxaqueca está diretamente ligada a vasodilatação e extravasamento do plasma no capilar causando edema e desgranulação dos mastócitos motivado pela desregulação entre TH1 e TH17 que pode aumentar a neuroinflamação. Essa desregulação ocasiona a ~~ao-secretar~~secreção demasiada INF-gama e IL-17, ~~no-meio~~; essas substâncias em altas concentrações podem desencadear fortes episódios de enxaqueca nos indivíduos que já apresentam de forma regular esses eventos. Os autores demonstram também que compostos fenólicos como a nanocurcumina podem auxiliar esses pacientes, mesmo que a sua ação e mecanismo ainda seja pouco esclarecido, ele é presente.

Sedighyan et al. (2022) em concordância com Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani (2021) e Djalali et al. (2020) por meio dos seus ensaios clínicos randomizados concluíram que a curcumina e nanocurcumina podem estar envolvidas na diminuição de marcadores inflamatórios em pacientes com enxaqueca e concordam que a nanocurcumina se mostrou mais efetiva que a curcumina nesses ensaios. A sua absorção intestinal é 27 vezes mais eficiente que a da curcumina devido a sua alta solubilidade em água. Os autores também reiteram, principalmente Djalali et al. (2020), mesmo que a curcumina e a nanocurcumina suplementadas isoladamente apresentaram resultados empolgantes em relação a redução da dor de cabeça elas combinadas com outros compostos anti-inflamatórios podem ter seu efeito potencializado.

Parohan et al. (2019) avaliaram em um ensaio clínico randomizado a suplementação de nanocurcumina combinada com CoQ10, um antioxidante lipofílico natural que atua em diversas vias metabólicas produtoras de energia e é encontrado naturalmente em cereais, grãos, sementes, frutas, lácteos e vegetais verdes escuros, e sua deficiência no organismo pode estar envolvida com neuroinflamação. Os autores objetivavam avaliar se essa suplementação combinada e isolada de 80 mg de nanocurcumina e 300 mg de CoQ10 podiam melhorar os sintomas de enxaqueca de 91 integrantes de sua amostra randomizados em 4 grupos durante 2 meses.

A conclusão que o estudo chegou, após a comparação dos resultados do grupo de intervenção em relação ao grupo controle, foi que a nanocurcumina e a CoQ10 diminuíram significativamente a frequência, gravidade, duração dos ataques de enxaqueca, ainda acrescentam que as substâncias são potentes antioxidantes e desempenham um papel importante na proteção contra agentes oxidativos e que diminuem a neuroinflamação e, conseqüentemente, a dor neurogênica. Estes efeitos foram observados pois apresentam resultados aditivos no tratamento de sintomas de enxaqueca sem efeitos colaterais significativos, mostrando-se uma terapia dietética promissora adjuvante nesse manejo da enxaqueca (Pahoran et al., 2019).

Um ensaio que também combinou nanocurcumina com outro nutracêutico e obteve resultados positivos em relação a melhora dos episódios de enxaqueca foi o de Abdolahi et al. (2017), que estudaram a combinação com o ácido graxo ômega-3 em um ensaio clínico que teve como intuito analisar os efeitos sinérgicos dessas duas substâncias na diminuição da expressão e

dos níveis séricos do TNF-alfa. Os pesquisadores apontam, assim como Sedighiyan et al. (2022) e Rezaie, Askari, Khorvash, Tarrahi & Amani (2021), que o aumento dos níveis séricos desse marcador aumenta a produção de prostanoídes, CGRP e causa a hiperexcitabilidade dos neurônios, o que ocasiona na ativação de nociceptores, e conseqüentemente, a neuroinflamação e dor neurogênica.

Os 74 participantes da amostra de Abdolahi et al. (2017) apresentaram resultados positivos e os autores concluíram que o ácido graxo ômega-3 combinado com a nanocurcumina exerceram papel neuroprotetor e antiinflamatório ao inibir diversos mecanismos, sendo o principal, a supressão da expressão do gene do TNF-alfa. Já em relação aos níveis séricos dessa citocina e a frequência de ataque dos episódios de enxaqueca foi evidenciada uma diminuição tanto no grupo de suplementação combinada e isolada de nanocurcumina e ômega 3. Os achados são favoráveis a terapia combinada desses dois nutracêuticos em novas abordagens de prevenção e tratamento da enxaqueca.

Em complemento, Abdolahi et al. (2021) realizaram outro ensaio clínico sobre essas duas substâncias combinadas, nanocurcumina e ácido graxo ômega-3, mas agora teve como objetivo investigar a sua ação sobre a expressão gênica e os níveis séricos da molécula de adesão celular vascular (VCAM), uma citocina pró-inflamatória derivada do endotélio e que pode desencadear a enxaqueca grave, ao ativar a microglia e aumentar a inflamação cerebral e dor neurogênica

Abdolahi et al. (2021) mostrou que o efeito protetor da suplementação combinada de nanocurcumina e ácido graxo ômega-3 foi confirmada em conjunto com a menor expressão gênica de VCAM, que poder ter a produção induzida pelo TNF-alfa. Ao finalizar o seu trabalho, os autores explicam que a nanocurcumina e o ômega-3 apresentam os mesmo efeitos anti-inflamatórios que os fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca e sem nenhum efeito colateral grave associado.

O trabalho evidenciou que a curcumina não apresentou efeitos significativos nos níveis séricos de VCAM quando suplementada isoladamente, diferentemente da suplementação única de ômega-3, que mostrou redução nessa citocina, assim como a suplementação combinada entre os dois nutracêuticos. Os autores mostram que é necessária a complementação da nanocurcumina com outros compostos anti-inflamatórios, como o ômega-3, para atingir os resultados esperados no controle da enxaqueca (Abdolahi et al., 2021).

5. Considerações finais

Com esta revisão da literatura, foi possível concluir que a suplementação de curcumina possui efeitos positivos em indivíduos, diminuindo a frequência dos episódios de enxaqueca, e que, a nanocurcumina desencadeia melhores efeitos devido a melhor absorção por partículas menores e quando associada a outros nutracêuticos como ômega 3 e CoeQ10 pode ter seus efeitos potencializados. É importante frisar que, apesar do uso doméstico da curcumina, e o seu poder reconhecidamente anti-inflamatório, faltam mais estudos e divulgação dos seus efeitos em doenças de cunho neurológicas.

A pequena quantidade de estudos encontrados foi um fator limitante para esta revisão.

Referências

Abdolahi, M. et al. (2017). The synergistic effects of ω -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor (TNF)- α gene expression and serum level in migraine patients. *Immunogenetics*, 69, 371-378. Recuperado de: https://idp.springer.com/authorize?response_type=cookie&client_id=springerlink&redirect_uri=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00251-017-0992-8.

Abdolahi, M. et al. (2021). The omega-3 and Nano-curcumin effects on vascular cell adhesion molecule (VCAM) in episodic migraine patients: a randomized clinical trial. *BMC. Res Notes*, 14, 283. Recuperado de: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-021-05700-x>.

Dahri, M., Tarighat-Esfanjani, A., Asghari-Jafarabadi M., & Hashemilar M. (2019). Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Neut. Neurosci.*, 22 (9), 6007-615. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298622/>.

Djalali, M. et al., (2020). The effects of nano-curcumin supplementation on Th1/Th17 balance in migraine patients: A randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 4, 1001256. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101256>.

Ferguson, J. J. A.; Abbott, K. A.; Garg, M. L. (2021). Anti-inflammatory effects of oral supplementation with curcumin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 79, issue. 9, 1043-1066. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa114>.

Gazerani, P. (2021). A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Journal Neuropsychiatr Dis Treat*, 17 (11), 435-451. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884951/>.

Hindiyeh, N. A. et al. (2020). The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Wiley Periodicals*, 60, 1300-1316. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/head.13836>.

Melhado, E. M. et al. (2022). Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the Prophylactic Treatment of Episodic Migraine: part I. *Online Books & Journals Platform within Thieme Connect*, 80 (9), 845-861. Recuperado de: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756441>.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Simental-Medía, L. E., Majeed M., & Sahebkar A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*, 82, 578-582. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470399/>.

Pahoran. M. et al. (2019). The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutritional Neuroscience*, 24. Recuperado de: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2019.1627770?journalCode=yyns20>

Rezaie, S., Askari, G., Khorvash, F., Tarrahi M. J., & Amani, R. (2021). Effects of Curcumin Supplementation on Clinical Features and Inflammation, in Migraine Patients: A Double-Blind Controlled, Placebo Randomized Clinical Trial. *Int. J. Prev. Med.*, 12, 161. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8724631/>.

Sedighyan, M. et al. (2022). The effects of nano-curcumin supplementation on adipokines levels in obese and overweight patients with migraine: a double blind clinical trial study. *BMC Res Note*, 15, 189. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125853/>.

Valizadeh, H. et al. (2020). Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* 89, 107088. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129099/>.

Yeh, W. Z., Blizzard, L., & Taylor, B. V. (2018). What is the actual prevalence of migraine?. *Brain Behav*, 8 (6), 950. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106228/>.