TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28753

O EMPREGO DA CURCUMINA NAS DOENÇAS NEUROPSQUIÁTRICAS: UMA BREVE REVISÃO

Thuany Lura Teixeira Bandeira[1]; Júlia Kubaszewski Nunes[2]; Ruth Barin[3]; Eduarda Marina Leindecker[4]; Aline Ferreira Ourique[5]

RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da curcumina em doenças neuropsquiátricas, sejam elas, transtorno bipolar, depressão, autismo e esquizofrenia. Uma pesquisa foi realizada na base de dados Pubchem e World Wide Science, utilizando os descritores e marcadores boleanos: curcumin AND schizophrenia; curcumin AND bipolar disorder; curcumin AND autismo e curcumin AND depression. A pesquisa resultou em um total de 406 artigos, onde 13 deles foram selecionados de acordo aos critérios propostos. A partir dos estudos incluídos nesta breve revisão, foi possível observar que embora a curcumina demonstre propriedades antidepressivas, anti-estresse, estudos em humanos são limitados e heterogêneos, e pesquisas adicionais são altamente recomendadas.

Palavras-chave: Autismo; Cúrcuma longa; Depressão; Esquizofrenia; Transtorno bipolar.

ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the effectiveness of curcumin in neuropsychiatric diseases, such as bipolar disorder, depression, autism and schizophrenia. A search was carried out in the Pubchem and World Wide Science databases, using the Boolean descriptors and markers: curcumin AND schizophrenia; curcumin AND bipolar disorder; curcumin AND autism and curcumin AND depression. The search resulted in a total of 406 articles, 13 of which were selected according to the proposed criteria. From the studies included in this brief review, it was possible to observe that although curcumin demonstrates antidepressant and anti-stress properties, human studies are limited and heterogeneous, and additional research is highly recommended.

Keywords: Autism; Long turmeric; Depression; Schizophrenia; Bipolar disorder.

[1] Biomédica – Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Universidade Franciscana (UFN). E-mail: thuany.bandeira@ufn.edu.br
[2] Aluna de iniciação científica – UFN. Curso de biomedicina da Universidade Franciscana. E-mail: julia.knunes@ufn.edu.br
[3] Fisioterapeuta – Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Universidade Franciscana (UFN). E-mail: ruthbarin@hotmail.com
[4] Aluna de iniciação científica – UFN. Curso de biomedicina da Universidade Franciscana. E-mail: eduarda.leindecker@ufn.edu.br
[5] Orientadora. Professora do Curso de Biomedicina e do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Universidade Franciscana (UFN). E-mail: aline.ourique@ufn.edu.br

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas são um problema de saúde pública segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2021), independente da faixa etária, gênero, renda ou escolaridade, sendo que essas doenças afetam o sistema nervoso, levando a vários tipos de perturbações neurológicas, sendo que muitas delas tem caráter crônico e por vezes ocasiona incapacidades (Spezzia, 2019). Os distúrbios neurológicos são o principal fator que contribui para a incapacidade e a segunda principal causa de morte no mundo, afetando aproximadamente 15% da população mundial (Perales-Salinas, *et al.,* 2024). Diante desse cenário, as doenças do sistema nervoso (doenças neurológicas) são alvos de terapias complexas que envolvem medicações com variados efeitos adversos e, por esse motivo a indústria farmacêutica está constantemente à procura de novas substâncias e medicamentos mais efetivos e menos agressivos ao organismo do paciente (Santos *et al.,* 2019).

Os transtornos neuropsquiátricos, como o transtorno de depressão maior (TDM), transtorno do espectro da esquizofrenia (SZ), transtorno bipolar (TB), transtorno do espectro autismo (TEA) e transtorno por déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), também têm se destacado como uma das principais causas de incapacidade global (Reyes, *et al.,* 2020; Morris-Rosendah, *et al.,* 2020). No entanto, os transtornos mentais são pouco identificados e tratados, o que gera um impacto na sociedade. A atenção costuma ser mais voltada para os sintomas físicos, quando presentes, resultando em medicações e exames desnecessários, além de intervenções ineficazes que comprometem o prognóstico e a aderência aos tratamentos propostos (Maragno *et al.,* 2006; Moraes *et al.,* 2010; Antilla, *et al.,* 2018; Gruzdev, *et al.,* 2019).

Atualmente, produtos de origem vegetal estão cada vez mais sendo investigados para o tratamento de doenças emergentes, pois contêm uma vasta gama de atividades biológicas, uma vez que os tratamentos convencionais se tornam ineficazes e apresentam efeitos colaterais negativos (González-Ponce, *et al.,* 2018). Estudos demonstram que produtos naturais, já se mostraram efetivos sobre a

atividade do sistema nervoso central, trazendo benefícios terapêuticos a pacientes com ansiedade ou depressão (Fujiwara *et al.,* 2002).

Entre esses produtos naturais, a curcumina, principal polifenol encontrado no rizoma da *Curcuma longa* (açafrão), uma planta pertencente a família *Zingiberaceae,* se destaca por seus efeitos benéficos amplamente relatados em várias doenças neurológicas e tipos de câncer. Suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antienvelhecimento são particularmente notáveis (Askarizadeh, *et al.,* 2020). Estudos recentes sugerem que a curcumina possui papel bioativo importante na prevenção e tratamento de diversas doenças do sistema nervoso central, incluindo esquizofrenia e glioma (Bhat, *et al.,* 2019; Bielak-Zmijewska, et al., 2019; Phumsuay, *et al.,* 2020).

Embora a curcumina apresente uma farmacocinética limitada, os resultados positivos observados em vários estudos levantam questões sobre como esse composto pode exercer efeitos benéficos em nível cerebral. Diante disso, a busca por novos métodos terapêuticos se torna cada vez mais relevante, e os produtos naturais, como a curcumina, estão ganhando atenção crescente. Apesar dos avanços, as doenças neuropsiquiátricas ainda representam um grande desafio em termos de compreensão da fisiopatologia e desenvolvimento de protocolos terapêuticos eficazes.

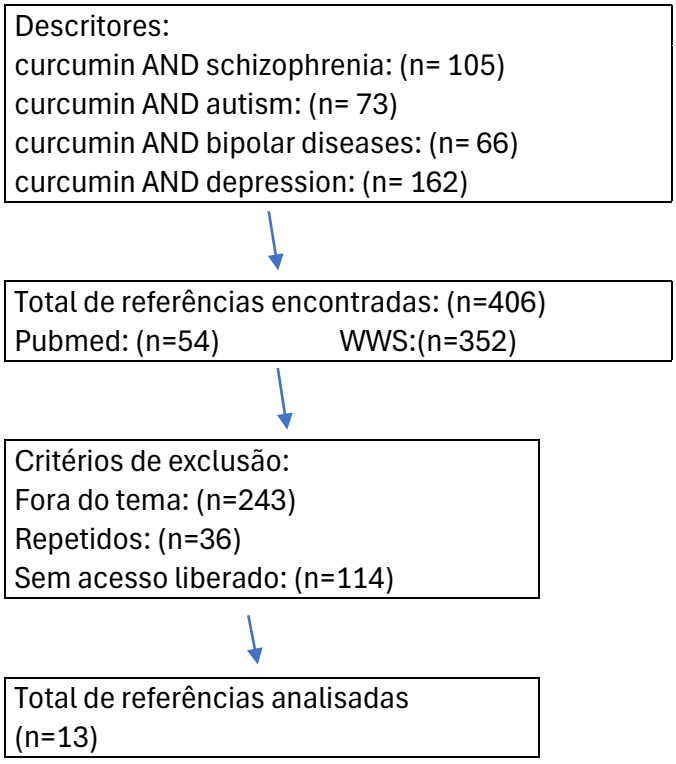
2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, para compor essa revisão foram utilizados artigos indexados na base de dados na Pubchem e World Wide Science com base nos descritores: curcumin; squizophenia; autism; depression; bipolar disorder; neuropsychiatric diseases. Todos com uso do operador booleano AND entre os descritores, pesquisados separadamente.

Para a condução deste estudo foram realizadas as seguintes etapas: a) delimitação de tempo entre 2018 e 2024, tendo como critérios de inclusão trabalhos no formato de artigo em inglês, disponíveis na integra, on-line, que tratam a temática; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos/trabalhos, para a

realização da seleção da amostra, onde foram excluídos capítulos de livros, livros, manuais e editoriais; c) análise dos resultados que se enquadravam com o tema do trabalho. A pesquisa resultou num total de 406 artigos, 54 no Pubmed e 352 no World Wide Science, após uma análise de quais eram adequados resultou em 13 artigos, conforme figura 1. Estudos publicados investigando os efeitos da curcumina em patologias neuropsiquiátricas foram incluídos.

Figura 1: Fluxograma com a estratégia de seleção dos artigos



3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As terapias atuais para as doenças neuropsiquiátricas concentram-se principalmente no tratamento com antipsicóticos, cujo uso prolongado é propenso a causar efeitos colaterais extrapiramidais graves, como parkinsonismo ou discinesia tardia (Shireen, *et al.,* 2016). Além disso, a administração a longo prazo de antipsicóticos típicos diminui os níveis de antipsicóticos típicos diminui os níveis de enzimas antioxidantes. Portanto, a busca por novas abordagens é de grande

importância (Pillai, *et al.,* 2007). Nesse sentido, o provável envolvimento do estresse oxidativo e da inflamação na fisiopatologia da esquizofrenia e transtorno bipolar tem apoiado o uso da curcumina em vários estudos pré-clínicos e clínicos (Lamanna-Rama, *et al.,* 2022).

A pesquisa clínica utilizando a curcumina no tratamento da SZ é limitada a sintomas negativos e cognitivo, a baixa biodisponibilidade oral, é, no entanto, um fator limitante em seu uso generalizado. Um estudo piloto examinou uma dose de 180 mg por dia de curcumina em pacientes com SZ crônica estável. A curcumina reduziu significativamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6) e melhorou o desempenho da memória de trabalho em 12 semanas (Kucukgoncu, *et al*., 2019). Os efeitos da curcumina sobre os sintomas positivos, negativos e depressivos foram explorados, como um complemento ao tratamento antipsicótico em andamento, em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado. Ao final de sei meses, em comparação ao placebo, a curcumina reduziu significativamente os sintomas negativos e as produções totais no PANSS. A dose de curcumina (3g/dia) foi bem tolerada por todos os pacientes (Miodowmik, *et al.,* 2019).

Outro estudo com 17 indivíduos que receberam 1 g de curcumina (Grupo 1) e 4 g de curcumina (Grupo 2), por 16 semanas. Os indivíduos foram mantidos na terapia antipsicótica durante o estudo e constatou-se que ambos os grupos melhoraram significativamente as subescalas de psicopatologia total e geral ANSS (Escala de Sintomas Positivos e Negativos). A análise dentro do grupo favoreceu mudanças médias estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na pontuação total da PANSS, PANSS-negativa e PANSS-psicopatologia geral em comparação com a linha de base. Ambos os grupos melhoraram na cognição, concluindo que a curcumina abre uma nova fronteira terapêutica na esquizofrenia (Chiu, *et al.,* 2018). Um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo observou os efeitos das cápsulas de gel mole de nanocurcumina (160 mg/dia) administradas por 16 semanas como um complemento ao regime de medicamentos antipsicóticos. O grupo da nanocurcumina mostrou melhorias significativas nos sintomas negativos, positivos, pontuações gerais de psicopatologia e pontuações totais de PANSS (Hosseininasab, *et al*., 2021)

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes com patogênese complexa. Recentemente um estudo de Fan e colaboradores (2019), mostrou que a curcumina (concentração de 10 mg/mL) exerce efeitos neuroprotetores contra comportamentos semelhantes a depressão, mostraram que a exposição crônica imprevisível ao estresse leve em camundongos induziu ativação da microglia e superexpressão das citocinas IL-1β, IL-6 e TNF-α dentro do córtex pré-frontal medial, efeitos que foram paralelos às mudanças estruturais neuronais. Eles mostraram que a administração crônica de curcumina produziu ações semelhantes às antidepressivas e reverteu as respostas inflamatórias e as anormalidades estruturais neuronais, concluindo assim que a inibição da via da IL-1β poderia ser responsável pela eficácia da curcumina. Outro estudo demonstrou que a administração via gavagem na dose de 10mg/kg em dias alterados por doze dias, de nanocápsulas carregadas com curcumina, em um modelo de estresse oxidativo induzido por infusão de beta amiloide em camundongos machos Swiss, teve um efeito semelhante ao antidepressivo, observado nos testes de suspensão da cauda e natação forçada, que foi revertido pelo tratamento com nanocápsula de curcumina, bem como uma redução do estresse oxidativo gerado por Aβ no córtex pré-frontal, conforme evidenciado pelos níveis de espécies reativas e pelas atividades da superóxido dismutase e catalase (Fidelis, *et al.,* 2019). Um estudo de Cuiqin e colaboradores (2019), revelou que a curcumina (40 mg/kg por 5 semanas, protege contra a apoptose neuronal induzida por IL-1β, que pode estar relacionada à exibição de comportamentos semelhantes à depressão em ratos estressados. Finalmente, outro estudo com camundongos cronicamente estressados, por administração via oral de curcumina (200 mg/kg) por 10 dias, pode corrigir comportamentos depressivos e melhorar as funções de memória, bem como melhorar o estresse oxidativo, conforme medido pela peroxidação de lipídios e pelas atividades de enzimas antioxidantes (Naqvi, *et al.,* 2019).

O efeito da curcumina no resultado das oscilações de humor em pessoas com TB, embora não amplamente estudado em humanos, pode apresentar resultados positivos (Spanoudaki, *et al.,* 2024). No entanto, um recente ensaio clínico randomizado controlado em humanos com TB revelou resultados controversos.

Particularmente, quando a curcumina nanoformulada foi administrada em combinação com diferentes doses de valproato de sódio a pacientes com TB na fase maníaca, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo intervencionista e o grupo controle. Neste estudo, os pacientes inscritos em ambos os grupos receberam valproato de sódio começando com uma dose de 600 mg/dia e administrado até 20 mg/kg por dia, e conclui-se que a curcumina pode não ser um agente adjuvante útil no tratamento de pacientes, em comparação ao valproato de sódio (Akbarzadeh, *et al.,* 2023).

Enquanto o TEA, sabe-se que até o momento, nenhum ensaio clínico foi conduzido em pacientes com TEA. No campo pré-clínico, apenas quatro estudos foram realizados em modelos animais, dois em ratos e dois em camundongos (Lamanna-Rama, *et al.,* 2022). Dois estudos recentes foram realizados empregando camundongos. O primeiro estudo recente com curcumina (20 mg/kg) foi em filhotes de camundongos, tratadas por curcumina do 6º ao 8º dia do desenvolvimento, demonstrou a melhora nos sintomas relacionados ao autismo, aumentando a sociabilidade, reduzindo comportamentos repetitivos e melhorando a deficiências cognitivas neonatal. Além disso, a supressão da neurogênese hipocampal em camundongos foi amplamente resgatada após o tratamento neonatal com a curcumina, levando a um aumento nos processos neurogênicos e um aumento na proliferação de células progenitoras neurais, podendo representar uma nova estratégia farmacológica no tratamento do autismo (Zhong, *et al.,* 2020). O segundo estudo avaliou três doses diferentes de curcumina (25/50/100 mg/kg), melhorou os déficits sociais dependentes da dose sem afetar a atividade locomotora ou comportamentais. Além disso, a curcumina (50 e 100 mg/kg) atenuou o estado de estresse oxidativo no hipocampo e cerebelo perturbado e aliviou características semelhantes ao TEA (Jayaprakash, *et al.,* 2021).

4. CONCLUSÃO

Diante ao exposto estudo, foi possível evidenciar a importância da curcumina em relação a sua atividade neuroprotetora nas doenças neurológicas. No geral, a

curcumina, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, demonstrou ser eficaz na grande maioria dos estudos apresentados. Porém mais pesquisas sobre o emprego da curcumina devem ser realizadas para elucidar mecanismos de ação no organismo humano, possibilitando assim evidências sobre o seu uso, pois foi observado um número ainda restrito de ensaios clínicos realizados para algumas das patologias mencionadas, juntamente com o pequeno número de participantes em algumas delas, impedindo a obtenção de conclusões sólidas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro da CAPES e da Universidade Franciscana (UFN).

REFERÊNCIAS

AKBARZADEH F, et al., O efeito da adição de curcumina ao valproato de sódio no tratamento de pacientes com transtorno bipolar na fase aguda da mania: um ensaio clínico randomizado duplo-cego, **Front. Psychiatry**, 2023

ASKARIZADEH, A.; BARRETO, GE; HENNEY, NC; MAJEED, M.; SAHEBKAR, A. Neuroproteção pela curcumina: Uma revisão sobre estratégias de entrega cerebral. **International Journal of Pharmaceutics**, 2020.

BHAT, A.; et al., Benefícios da curcumina em distúrbios cerebrais. BioFatores 2019

CHIU, S. S.; et al., Translating Curry Extract to Novel Therapeutic Approach in Schizophrenia: the Emerging Role of Epigenetics Signaling, **Planta Medica International Open**, 2018.

CUIQUIN, V, et al., Neuroprotective Effects of Curcumin on IL-1β-Induced Neuronal Apoptosis and Depression-Like Behaviors Caused by Chronic Stress in Rats. **Front. Cell. Neurosci,** 2019.

FAN, C.; SONG, Q.; WANG, P.; LI, Y.; YANG, M.; YU, S. Y.; Neuroprotective Effects of Curcumin on IL-1β-Induced Neuronal Apoptosis and Depression-Like Behaviors Caused by Chronic Stress in Rats. Vol. 12, **Frontiers Cell. Neuroscience**, 2019.

FIDELIS EM, SAVALL ASP, DA LUZ ABREU E, CARVALHO F, TEIXEIRA FEG, HAAS SE, BAZANELLA SAMPAIO T, PINTON S. Curcumin-Loaded Nanocapsules Reverses the Depressant-Like Behavior and Oxidative Stress Induced by β-Amyloid in Mice. **Neuroscience**. 2019.

FUJIWARA H, HASEGAWA M, DOHMAE N, KAWASHIMA A, MASLIAH E, GOLDBERG MS, SHEN J, TAKIO K, IWATSUBO T. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. **Nat Cell Biol.** 2002.

GRUZDEV, S. K.; YAKOVLEV, A. A.; DRUZHKOVA, T. A.; GUEKHT, A. B.; GULYAEVA, N. V. O elo perdido: como exossomos e miRNAs podem ajudar a unir a psiquiatria e a biologia molecular no contexto da depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia. **Célula. Mol. Neurobiol**. 2019.

JAYAPRAKASH P, ISAEV D, SHABBIR W, LORKE DE, SADEK B, OZ M. Curcumin Potentiates α7 Nicotinic Acetylcholine Receptors and Alleviates Autistic-Like Social Deficits and Brain Oxidative Stress Status in Mice. **Int J Mol Sci.** 2021.

KUCUKGONCU S, GULOKSUZ S E TEK C. Efeitos da curcumina no funcionamento cognitivo e estado inflamatório na esquizofrenia: Um ensaio piloto duplo-cego controlado por placebo. **J Clin Psychopharmacol**, 2019.

LAMANNA-RAMA, N.; ROMERO-MIGUEL, D.; DESCO, M.; SOTO-MONTENEGRO, ML Uma atualização sobre o uso exploratório da curcumina em transtornos neuropsiquiátricos. **Antioxidantes** 2022.

MIODOWNIK, C., et al., Curcumin as Add-On to Antipsychotic Treatment in Patients With Chronic Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Clin Neuropharmacol.** 2019.

MOGHADDAM, A. H; MABOUDI, K.; BAVAGHAR, B.; SANGDEHI, S. R. M.; ZARE, M. Efeitos neuroprotetores do nanofitossomo carregado com curcumina em comportamentos semelhantes à esquizofrenia induzidos por cetamina e danos oxidativos em camundongos machos. **Neurosci. Lett.** 2021.

MORRIS-ROSENDAHL, D. J.; CROCQ, M. A. Transtornos do neurodesenvolvimento - a história e o futuro de um conceito diagnóstico. **Dialogues Clin. Neurosci**. 2020.

NASERZADEH, P, et al, A carga de curcumina potencializa a eficácia neuroprotetora de **nanopartículas** magnéticas de Fe 3 O 4 em células do cerebelo de ratos esquizofrênicos. **Biomed. Pharmacother.** 2018.

NAQVI F, et al., Curcumin lessens unpredictable chronic mild stress-induced depression and memory deficits by modulating oxidative stress and cholinergic activity. **Pak J Pharm Sci.** 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Depressão. 2021. Disponível online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

PILLAI, A.; PARIKH, V.; TERRY, A. V., J. R.; MAHADIK, S. P. Tratamentos antipsicóticos de longo prazo e estudos cruzados em ratos: efeitos diferenciais de agentes típicos e atípicos na expressão de enzimas antioxidantes e peroxidação lipídica da membrana no cérebro de ratos. **J. Psychiatr. Res**. 2007.

PERALES-SALINAS, V.'PURUSHOTHAM, S. S.; BUSKILA, Y. Curcumin as a potential therapeutic agent for treating neurodegenerative diseases. **Neurochemistry International,** 2024.

PHUMSUAY, R. et al., Molecular Insight into the Anti-Inflammatory Effects of the Curcumin Ester Prodrug Curcumin Diglutaric Acid In Vitro and In Vivo. **Int. J. Mol. Sci.** 2020.

REYES, PS; GARZA, PR; SHARMA, A. MicroRNAs e transtornos neuropsiquiátricos infantis: Uma breve revisão. **Neurochem. Res.** 2020

SANTOS, A.B. et al. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.

SHIREEN, E. Tratamento experimental de distúrbios do movimento induzidos por antipsicóticos. **J. Exp. Pharmacol.** 2016.

SPANOUDAKI, M.; et al. Curcumina como um ingrediente de tempero multifuncional contra transtornos mentais em humanos: estudos clínicos atuais e preocupações com a biodisponibilidade. **Life** 2024.

SPEZZIA, S. Desordens neurológicas, autocuidado e doenças periodontais. **Braz J Periodontol-**June, v. 29, n. 02, 2019.

ZHONG H, XIAO R, RUAN R, LIU H, LI X, CAI Y, ZHAO J, FAN X. Neonatal curcumin treatment restores hippocampal neurogenesis and improves autism-related behaviors in a mouse model of autism. **Psychopharmacology**. 2020.