

ANÁLISE DO EFEITO DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO ALFA HUMULENO E CURCUMINA NA NEUROINFLAMAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n2-237>

Data de submissão: 20/01/2025

Data de publicação: 20/02/2025

Giovanna Tardem Oliveira

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduanda em Medicina
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: giovanna.tardem@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5154-5224>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5841550160666508>

Isabella Cristina Chiamolera

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduanda em Medicina
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: bella.chiamolera@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7835-6794>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5989698389186472>

João Alfredo Schiewe

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduando em Medicina
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: jschiewepriv@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3942-5746>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5014605095768040>

Livia Hoyer Garcia Miranda

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduanda em Medicina
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: livia.hoyer@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-7005>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0021879377701826>

Daniele Eurick

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduada em Fisioterapia
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: eurickdaniele@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5158-8971>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9330766585607775>

Jaine Alessandra Korchak Alves

Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, Graduada em Fisioterapia
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)
E-mail: korchakjaine@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1081-5254>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0972370307887375>

André Alexandre Pezzini

Docente do Curso de Odontologia da Universidade estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste

E-mail: www.pezzini@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0437-1031>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1790432663943586>

Ivo Ilvan Kerppers

Docente do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro- UNICENTRO , Docente do programa de Mestrado em Nanociências e Biociências - Unicentro. Docente do Programa de Mestrado em Ciências Veterinárias - Unicentro. Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)

E-mail: ikerppers@unicentro.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5901-4007>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2107257822885032>

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências disponíveis acerca das nanopartículas contendo alfa humuleno e curcumina, e seus possíveis efeitos terapêuticos na neuroinflamação. Metodologia: Revisão sistemática da literatura, realizado de dezembro de 2023 a julho de 2024, cobrindo publicações de 2014 a 2024, nas bases de dados eletrônicas Cochrane e PubMed, a partir dos seguintes descritores: “curcumin”, “Alzheimer disease”, “Alzheimer”, “cytokines”, “humulene” e “nanoparticles”, com o auxílio do operador booleano “AND”. Resultados: Foram encontrados 672 artigos, dos quais 10 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Eles abordaram temas como alterações inflamatórias no líquido cefalorraquidiano e no sangue, efeitos da curcumina e do alfa-humuleno em marcadores inflamatórios, atuação sobre as proteínas β -amilóide e tau hiperfosforilada, modulação da resistência à insulina, declínio cognitivo, além dos desafios de biodisponibilidade e formulação dos compostos, destacando a relevância para prevenção e intervenção no Alzheimer. Discussão: A revisão identificou variáveis sobre os efeitos do α -humuleno e da curcumina na neuroinflamação e destacou a necessidade de mais estudos sobre sua eficácia no Alzheimer.

Palavras-chave: Beta Amiloide. Humuleno. Neuroinflamação. Citocinas. Doença de Alzheimer.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma enfermidade cerebral progressiva, incurável, multifatorial e de desenvolvimento lento, cuja incidência tem aumentado mundialmente (TWAROWSKI; HERBET, 2023). A sua fisiopatologia é complexa, com a produção e agregação de peptídeos β -amilóides ($A\beta$) desempenhando um papel principal, bem como a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares de tau, ambos os processos ocorrendo de forma desequilibrada frente à taxa de eliminação de metabólitos do Sistema Nervoso Central (SNC) (MAISAM et al., 2023).

Como consequência, tem-se a secreção de mediadores por células inflamatórias presentes na neuroinflamação e um processo de oxidação desencadeado, a partir dos quais ocorrem perdas neuronais, gliose (MAISAM et al., 2023) e alterações sinápticas (GRIFFITHS; GRANT, 2023). Assim, a caracterização do quadro clínico da doença de Alzheimer se descreve com perda de memória, alterações cognitivas, comportamentais e progressão da doença até a morte neuronal (MAISAM et al., 2023).

A curcumina é um composto polifenólico encontrado no açafrão e conhecida por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (KNIGHT et al., 2023). Seu potencial terapêutico abrange as doenças degenerativas devido à capacidade de inibir vias pró-inflamatórias e modular o sistema imunológico. No contexto da doença de Alzheimer, essa substância interfere na formação de placas amiloides e influencia em mudanças epigenéticas associadas à doença, como a metilação do DNA e modificações nas histonas, impactando na progressão da doença de Alzheimer (ABDUL-RAHMAN et al., 2024).

As propriedades da curcumina incluem desde seus efeitos neuroprotetores até a redução do estresse oxidativo e da resposta inflamatória no cérebro. Esse composto desestabiliza as estruturas de $A\beta$ e tau, influencia na expressão de proteínas relacionadas à eliminação de tau, é capaz de aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro e possui capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica e modular vias de outros neurotransmissores relacionados à patologia da doença de Alzheimer, como a serotonina e a dopamina. Além disso, a curcumina regula a expressão gênica e, no âmbito da modulação da resposta imunológica, ela aumenta a captação de $A\beta$ por macrófagos (ABDUL-RAHMAN et al., 2024). Como um fator negativo, porém, foi demonstrado que sua biodisponibilidade para atuar no SNC é baixa (KNIGHT et al., 2023).

São diversos os estudos para investigar possíveis tratamentos para a doença de Alzheimer e muitos são os compostos em potencial, porém é necessário elucidar tanto os mecanismos de fisiopatologia quanto o real impacto das substâncias estudadas no curso dessa doença. A curcumina se mostra promissora (MAISAM et al., 2023), bem como outro composto fitoquímico, o humuleno,

ou α -humuleno. Este composto se caracteriza como um sesquiterpeno monocíclico, presente naturalmente no óleo essencial do lúpulo e em outras fontes vegetais. O α -humuleno também apresenta forte potencial para o tratamento de inflamações crônicas, como as presentes em doenças neurodegenerativas, já que modula a atividade do NF- κ B, uma via crucial na inflamação e resulta na redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , em células THP-1 diferenciadas em macrófagos. Apesar de possíveis efeitos terapêuticos, o α -humuleno precisa ter seu mecanismo anti-inflamatório e antioxidante melhor compreendido, já que permanece uma lacuna no conhecimento de suas propriedades relacionadas especificamente à doença de Alzheimer, bem como uma escassez de pesquisas que abrangem essa questão. Além disso, é relatado que este composto em altas concentrações pode acarretar efeitos tóxicos (BECKER; HOLTmann, 2024).

A nanotecnologia também consegue oferecer possíveis benefícios no tratamento da doença de Alzheimer, através da tecnologia das nanopartículas, que permitem a entrega de drogas ao cérebro. Por meio desses materiais desenvolvidos, é possível atingir maior biocompatibilidade e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Nanopartículas como lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas de ouro e nanopartículas lipídicas sólidas podem ser combinadas a compostos fitoquímicos, como a curcumina e humuleno, para alcançar potencial para o tratamento da doença de Alzheimer, com possibilidade de aumentar a segurança e biodisponibilidade dos compostos ofertados (MAISAM et al., 2023).

Nessa revisão sistemática da literatura, buscou-se identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos das nanopartículas de α -humuleno e curcumina na neuroinflamação, especialmente com enfoque em seus possíveis efeitos terapêuticos para a doença de Alzheimer. Assim, esta revisão destaca dois principais tópicos a serem discutidos: A curcumina e o α -humuleno possuem efeitos sobre a neuroinflamação?; A curcumina e o α -humuleno seriam possíveis alternativas para o tratamento da doença de Alzheimer?

A partir da análise da literatura disponível, essa revisão tem como objetivo cooperar com pesquisas futuras na área e engrandecer o acervo disponível sobre a relação das nanopartículas de curcumina e α -humuleno com a neuroinflamação desencadeada na doença de Alzheimer. Além disso, o conteúdo desse estudo almeja identificar também as lacunas no conhecimento acerca desse tema e indicar a necessidade de mais pesquisas sobre ambos os compostos e a fisiopatologia da doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

Esse estudo é caracterizado como uma revisão sistemática da literatura, que envolve um processo de avaliação de evidências baseada em um critério científico bem estabelecido, com métodos organizados e sistematizados de busca, aplicação do pensamento crítico e síntese das informações selecionadas, com o objetivo de cooperar com investigações futuras (DONATO; DONATO, 2024).

Para realizar esta revisão sistemática acerca do efeitos das nanopartículas contendo α -humuleno e curcumina na neuroinflamação, foram selecionados artigos, no período de Dezembro de 2023 a fevereiro de 2024, através de buscas nas bases de dados eletrônicas Cochrane e PubMed. As plataformas escolhidas apresentam notoriedade no meio científico e possuem um acervo abrangente de textos relevantes e atualizados. Não foi aplicada restrição quanto ao idioma, porém foram selecionados apenas aqueles publicados entre 2014 e 2024.

Os seguintes descritores em inglês foram utilizados para realizar o processo de pesquisa: “curcumin”, “alzheimer disease”, “alzheimer”, “cytokines”, “humulene” e “nanoparticles”, com o auxílio do operador booleano “AND”, a fim de combinar os termos e refinar as buscas. Além disso, foram selecionados artigos que atendiam aos critérios de inclusão definidos: ensaios clínicos, cujo desenho não se caracterizasse como estudo piloto. O estudo deveria estar relacionado aos efeitos da curcumina e do α -humuleno na neuroinflamação ou no curso da doença de Alzheimer, e os artigos selecionados foram limitados a publicações dos últimos 10 anos, a fim de delimitar estudos de caráter relevante e atual para os objetivos dessa revisão.

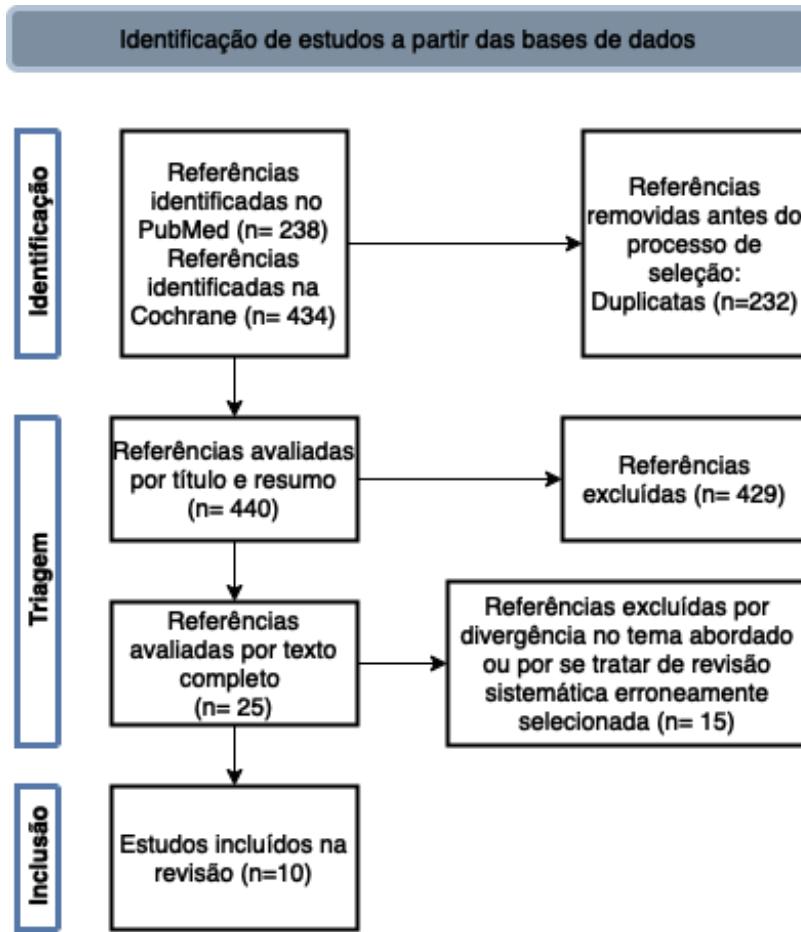
Ao final do processo de busca, foi realizada a triagem dos artigos selecionados, removendo primeiramente os duplicados e, em seguida, escolhendo-os de acordo com a leitura de seu título e resumo. Os textos com distanciamento em relação ao tema proposto por essa pesquisa foram excluídos. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram excluídos também todos aqueles que não se enquadram nos critérios de inclusão ou que se caracterizavam como revisão sistemática e haviam sido selecionados erroneamente, sendo incluídos, por fim, 10 estudos.

Após a finalização das etapas de seleção dos artigos, seguiu-se para a análise e extração de informações relevantes de cada estudo, com o intuito de tornar a posterior etapa de síntese dos dados mais eficaz e assertiva. As informações identificadas foram: título do artigo, ano e local de publicação, base de dados, autores, objetivo do estudo e principais resultados encontrados. Em seguida, esses dados foram reunidos e organizados, como mostra a Tabela 1.

A partir dos dados coletados, fez-se possível sintetizar as informações encontradas e analisá-las, de modo que pudessem ser organizadas a fim de responder as questões que concernem ao objetivo dessa revisão sistemática. Os estudos e seus resultados foram comparados, buscando a presença de

concordâncias e discordâncias entre eles, bem como a análise de seus delineamentos, pontos fortes e limitações. Essa etapa foi registrada de forma descritiva, com enfoque no esclarecimento sobre o efeito das nanopartículas de curcumina e α -humuleno na neuroinflamação e em suas possíveis repercussões na doença de Alzheimer. Além disso, também foi destacada a carência de estudos sobre o tema e a necessidade de pesquisas aprofundadas que abordem as implicações das nanopartículas de ambos os compostos na neurodegeneração e neuroinflamação características da doença de Alzheimer.

Figura 1. Fluxograma de captação de estudos.



Fonte: OLIVEIRA, G. T. et al. (2024)

3 RESULTADOS

Tabela 1. Artigos identificados nas bases de dados Cochrane e PubMed, de acordo com seus títulos, ano de publicação, periódico, autores, objetivo e principais resultados.

Título do Artigo, Ano e Local de Publicação	Base de Dados	Autores	Objetivo do Estudo	Resultados Principais

Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. 2022. <i>Molecular Nutrition & Food Research.</i>	Cochrane	Grafeneder, J. <i>et al.</i>	Investigar e comparar a biodisponibilidade da curcumina micelar em relação à curcumina nativa e verificar os efeitos antiinflamatórios e de redução da concentração de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).	A curcumina micelar apresenta melhor biodisponibilidade oral, mas não possui efeitos antiinflamatórios neste modelo, e obteve possível redução das concentrações plasmáticas de PCSK9.
Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. 2016. <i>British Journal of Nutrition.</i>	Cochrane	Rainey-Smith, S. R., <i>et al.</i>	Investigar a capacidade da suplementação dietética durante 12 meses com curcumina de prevenir o declínio cognitivo em idosos saudáveis.	O grupo tratado com curcumina não apresentou declínio cognitivo aos 6 meses, como ocorreu com o grupo placebo. Não houve outras diferenças entre os grupos em medidas clínicas e cognitivas.
Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. 2018. <i>The American Journal of Geriatric Psychiatry.</i>	Cochrane	Small, G. W., <i>et al.</i>	Compreender as implicações da curcumina na memória de adultos não dementes e como ela influencia no acúmulo de Amilóide e proteína Tau no cérebro.	A curcumina em sua forma biodisponível e oral levou a benefícios significativos de memória e atenção, associados à diminuição do acúmulo de placas e emaranhados de proteínas em regiões cerebrais relacionadas ao humor e à memória. Isso pode ser resultado do efeito anti-inflamatório e anti-amilóide da curcumina.

<p>Systemic inflammatory regulators and risk of Alzheimer's disease: a bidirectional Mendelian-randomization study. 2021. <i>International Journal of Epidemiology.</i></p>	<p>Cochrane</p>	<p>Yeung, C. H. C.; Schooling, C. M.</p>	<p>Avaliar o efeito de reguladores inflamatórios sistêmicos no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.</p>	<p>Cinco reguladores inflamatórios sistêmicos específicos foram relacionados à Doença de Alzheimer, são eles: Fator de Crescimento Fibroblástico básico, Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos, Interferon gama, Interleucina-13 e Interleucina-7. Outros 41 reguladores inflamatórios não se mostraram associados à Doença de Alzheimer.</p>
<p>Anti-inflammatory effects of α-humulene on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced THP-1 cells. 2024. <i>Cell biochemistry and biophysics.</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>Becker, L.; Holtmann, D.</p>	<p>Avaliar o possível efeito anti-inflamatório do sesquiterpeno α-humuleno na indução de lipopolissacarídeos (LPS), com foco na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-α e IL-1β, em macrófagos derivados de THP-1 humano.</p>	<p>O α-humuleno pode ser uma alternativa natural promissora aos produtos farmacêuticos estabelecidos para o tratamento de níveis elevados de IL-6 e inflamação crônica em humanos.</p>

<p>CSF Cytokines in Aging, Multiple Sclerosis, and Dementia. 2019. <i>Frontiers in Immunology.</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>Hu, W. T., <i>et al.</i></p>	<p>Analisar os níveis de citocinas associadas à imunidade inata e a diferentes subtipos de células T-helper no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos saudáveis de diferentes faixas etárias. Além disso, investigar como esses níveis de citocinas mudam com o envelhecimento e se são influenciados por distúrbios neurológicos, como esclerose múltipla (EM) e doença de Alzheimer (DA).</p>	<p>Os níveis de citocinas no LCR podem ser marcadores úteis de inflamação cerebral e envelhecimento, e algumas condições neurológicas podem acelerar a mudança nas citocinas inflamatórias associadas ao envelhecimento.</p>
<p>Definition and quantification of six immune- and neuroregulatory serum proteins in healthy and demented elderly. 2019. <i>Neurodegenerative Disease Management.</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>Schipke, C.G., <i>et al.</i></p>	<p>Quantificar biomarcadores relacionados a processos imunológicos e neuroregulatórios, e comparar suas concentrações entre pacientes com doença de Alzheimer e controles saudáveis.</p>	<p>Sob condições padronizadas, as concentrações dos biomarcadores BDNF, IGF-1, TGF-β1, MCP-1 e IL-18 no soro sanguíneo diferem significativamente entre os pacientes com doença de Alzheimer e os controles saudáveis, com exceção do VEGF. A análise dos seis biomarcadores pode ser uma ferramenta útil para diagnóstico de demência na Atenção Primária.</p>

Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kisane-3β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. 2020. <i>Nutrients.</i>	PubMed	Thota, R. N., <i>et al.</i>	Investigar os efeitos da suplementação dietética com curcumina em peptídeos-chave relacionados à resistência à insulina em indivíduos com alto risco de desenvolver Diabetes tipo 2 (T2D).	A suplementação com curcumina reduziu os níveis circulantes de GSK-3β e IAPP em comparação com o grupo placebo. Houve também redução significativa na resistência à insulina no grupo que recebeu curcumina. Isso sugere um novo mecanismo pelo qual a curcumina pode ser utilizada para diminuir o risco de Diabetes tipo 2 e Doença de Alzheimer, atuando em marcadores relacionados à resistência à insulina.
Anti-Inflammatory Effects of Nanoparticles Containing Alpha-Humulene in a Model of Alzheimer's Disease. 2024. <i>Journal of Advances in Medicine and Medical Research.</i>	PubMed	Wendler, S. A., <i>et al.</i>	Avaliar o efeito anti-inflamatório do tratamento com nanopartículas contendo alfa-humuleno em citocinas pró e anti-inflamatórias, e também em marcadores de neuroinflamação, como Tau e GAPF.	O tratamento com as nanopartículas contendo alfa-humuleno foi eficaz na redução da inflamação associada à DA, indicando um potencial terapêutico para essa abordagem no tratamento da doença.
Effects of curcuminoids on inflammatory and oxidative stress biomarkers and clinical outcomes in critically ill patients: A randomized double-blind placebo-controlled trial. 2021. <i>Phytotherapy Research.</i>	PubMed	Zahedi, H., <i>et al.</i>	Investigar os impactos da suplementação com curcumínóides sobre os biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, desfechos clínicos e estado nutricional em pacientes com Traumatismo Cranioencefálico em estado grave.	A suplementação com curcumina pode ter efeitos benéficos sobre a inflamação, desfecho clínico e estado nutricional de pacientes com Traumatismo Cranioencefálico em estado grave.

Fonte: OLIVEIRA, G. T. et al. (2024)

4 DISCUSSÃO

A inflamação descontrolada participa da patologia da doença de Alzheimer (ZAHEDI et al., 2021). Contudo, a senescência cria um ambiente naturalmente pró-inflamatório, dificultando a separação do impacto específico da doença de Alzheimer no aumento das citocinas (HU et al., 2019). O estudo de Hu et al. analisou o líquido cefalorraquidiano (LCR) de 105 indivíduos com idades entre 23 e 86 anos e encontrou que o envelhecimento inflamatório e a doença de Alzheimer estão associados ao aumento de IP-10 e IL-10 no LCR.

Schipke et al. (2019) abordaram a relevância dos biomarcadores sanguíneos para diagnóstico precoce e monitoramento da doença de Alzheimer, uma vez que a inflamação periférica pode preceder os sintomas. Biomarcadores como BDNF, IGF-1, TGF- β 1, MCP-1, IL-18 e VEGF, identificados por ELISA, são úteis para o diagnóstico precoce e o retardamento da doença. No entanto, biomarcadores sistêmicos como FGF, G-CSF, IFN- γ , IL-13 e IL-7 estão mais relacionados a efeitos posteriores e não como fatores de risco primários. A inflamação sistêmica pode ser uma resposta a danos cerebrais ou a fatores que desencadeiam tanto a inflamação quanto a patologia do Alzheimer (YEUNG; SCHOOLING, 2021).

O estudo de Zahedi et al. (2021) investigou os efeitos da curcumina em biomarcadores de estresse inflamatório e oxidativo em pacientes com traumatismo crânioencefálico (TCE), uma condição inflamatória. A pesquisa revelou uma redução significativa nos níveis séricos de IL-6, TNF- α , MCP-1 e PCR, sugerindo que a curcumina pode modular a resposta inflamatória de maneira benéfica. Melhorias nas pontuações APACHEII e NUTRIC também indicaram um impacto positivo da curcumina na inflamação e estresse oxidativo.

Grafeneder et al. (2022) confirmaram que a curcumina reduz citocinas pró-inflamatórias ao inibir a via NF- κ B, corroborando os resultados de Zahedi et al. (2021). Embora a curcumina também possa inibir a inflamação ao se ligar ao receptor TNF- α , esse efeito não foi observado no estudo de Grafeneder et al., possivelmente devido à dose baixa e ao estado de saúde dos voluntários. A falta de efeito sobre IL-6 foi atribuída a essas razões.

Embora o estresse oxidativo seja importante na Doença de Alzheimer (RAINEY-SMITH et al., 2016), Zahedi et al. (2021) não encontraram efeito da curcumina na atividade de enzimas antioxidantes como Glutationa peroxidase (GPx) e Superóxido Dismutase (SOD). Esses resultados divergentes podem ser devido a variações nas formulações e dosagens de curcumina, métodos analíticos ou deficiência de cofatores como zinco e cobre (ZAHEDI et al., 2021).

A curcumina mostra benefícios em relação às proteínas β -amilóide ($A\beta$) e tau hiperfosforilada insolúvel (RAINEY-SMITH et al., 2016; SMALL et al., 2018), tanto por sua ação direta, quanto por

vias intestinais (SMALL et al., 2018). Thota et al. (2020) indicam que a curcumina reduz o acúmulo de A β e tau no cérebro ao modular a resistência à insulina, diminuindo os níveis de Peptídeo amiloide das ilhotas e a hiperatividade da Glicogênio sintase quinase 3, resultando na redução da agregação de A β e hiperfosforilação da tau.

Rainey-Smith et al. (2016) demonstraram que a curcumina protege contra o declínio cognitivo, sugerindo uma função de atenuação do declínio, mais do que uma melhoria cognitiva. Small et al. (2018) corroboraram que a curcumina pode prevenir e retardar a neurodegeneração, melhorando memória verbal, memória de curto e longo prazo e atenção sustentada com uso diário. Estudos futuros devem considerar períodos mais longos de acompanhamento e coortes com maior declínio cognitivo para avaliar melhor o efeito da curcumina (RAINEY-SMITH et al., 2016).

Sugere-se que a curcumina também possa ter efeitos antidepressivos e ansiolíticos, estabilizando o humor. Varreduras com protocolo FDDNP-PET mostraram diminuição de placas e emaranhados de proteínas nas regiões cerebrais relacionadas ao humor e memória, como a amígdala e o hipotálamo (SMALL et al., 2018).

A curcumina é rapidamente metabolizada no intestino e no fígado, o que reduz sua absorção oral e biodisponibilidade. As diversas formulações de curcumina variam em farmacocinética, levando a resultados inconsistentes. A dose, o esquema de administração e fatores como estágio de neurodegeneração dos voluntários e diferenças de escolaridade entre grupos também influenciam os resultados (RAINEY-SMITH et al., 2016; SMALL et al., 2018).

O α -humuleno, por sua vez, possui efeito anti-inflamatório ao inibir a liberação de IL-6 em células THP-1, podendo ser uma alternativa natural aos anti-inflamatórios convencionais (BECKER; HOLTMANN, 2024). Embora tenha reduzido IL-6, não afetou outras citocinas pró-inflamatórias e teve efeito dependente da dose. Em modelos animais da Doença de Alzheimer, o α -humuleno reduziu IL-6, IFN e IL-12, e aumentou IL-10, sugerindo potencial para reduzir a neuroinflamação e melhorar sintomas da doença (WENDLER et al., 2024). Contudo, mais estudos são necessários para compreender melhor seu impacto na cascata inflamatória (BECKER; HOLTMANN, 2024).

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a curcumina tem potencial terapêutico na doença de Alzheimer, especialmente na redução de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo. Contudo, sua eficácia é influenciada pela dosagem e formulação, e a identificação de uma concentração terapêutica ideal ainda exige mais pesquisas. A baixa biodisponibilidade da curcumina, devido à rápida metabolização e baixa absorção oral, resulta em resultados variáveis.

Embora estudos em modelos animais indiquem benefícios cognitivos, as evidências em humanos são limitadas e inconsistentes. A curcumina pode inibir a formação de placas de β -amilóide e tau hiperfosforilada, além de modular a resistência à insulina e oferecer benefícios antidepressivos e ansiolíticos.

O α -humuleno, apresenta propriedades anti-inflamatórias promissoras, reduzindo citocinas como IL-6 e IFN, porém a compreensão de sua eficácia na Doença de Alzheimer e seu mecanismo de ação requer mais investigação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa; ao meu orientador, Dr. Ivo Ilvan Kerppers, por sua orientação, paciência e inestimável contribuição ao longo do trabalho; ao Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia da UNICENTRO, que forneceu as condições e o espaço necessários para a realização deste estudo, bem como aos colegas do laboratório, que compartilharam conhecimento e me apoiaram durante minha iniciação científica.

Por fim, dedico um agradecimento especial à minha família e ao meu namorado, cujo apoio incondicional e incentivo constante foram fundamentais para superar os desafios e alcançar este resultado.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-RAHMAN, Toufik et al. Antioxidant, anti-inflammatory and epigenetic potential of curcumin in Alzheimer's disease. *BioFactors* (Oxford, England), Jan. 2024.
- BECKER, Lucas; HOLTmann, Dirk. Anti-inflammatory effects of α -humulene on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced THP-1 cells. *Cell Biochemistry Biophysics*, Jun. 2024.
- DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Etapas na condução de uma revisão sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, v. 32, n. 3, p. 227-235, Mar. 2019.
- GRAFENEDER, Juergen et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Molecular nutrition & food research*, v. 66, n.22, e2200139, Nov. 2022.
- GRIFFITHS, Jessica; GRANT, Seth G. N. Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Seminars in cell & developmental biology*, v. 139, p. 13-23, Apr. 2023.
- HU, William T. et al. CSF Cytokines in Aging, Multiple Sclerosis, and Dementia. *Frontiers in immunology*, v. 10, p. 480, Mar. 2019.
- KNIGHT, Emily et al. The Role of Dietary Antioxidants and Their Potential Mechanisms in Alzheimer's Disease Treatment. *Metabolites*, v. 13, n. 3, p. 438, Mar. 2023.
- MAISAM, Muhammad et al. Alzheimer's Disease; Mechanism, Mutations, and Applications of Nano-Medicine. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, v. 28, n. 10, p. 258, Oct. 2023.
- RAINEY-SMITH, Stephanie R. et al. Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. *The British journal of nutrition*, v. 115, n. 12, p. 2106-13, Jun. 2016.
- SCHIPKE, Carola G., et al. Definition and quantification of six immune- and neuroregulatory serum proteins in healthy and demented elderly. *Neurodegenerative disease management*, v. 9, n. 4, p. 193-203, Aug. 2019.
- SMALL, Gary W. et al. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, v. 26, n. 3, p. 266-277, Mar. 2018.
- THOTA, Rohith N. et al. Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kinase-3 β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 1032, Apr. 2020.
- TWAROWSKI, Bartosz; HERBET, Mariola. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 7, p. 6518, Mar. 2023.

WENDLER, Sabrina Aparecida et al. Anti-Inflammatory Effects of Nanoparticles Containing Alpha-Humulene in a Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, v. 36, n. 1, p. 115–128, Feb. 2024.

YEUNG, Chris Ho Ching; SCHOOLING, C Mary. Systemic inflammatory regulators and risk of Alzheimer's disease: a bidirectional Mendelian-randomization study. *International Journal of Epidemiology*, v. 50, n. 3, p. 829–840, Jul. 2021.

ZAHEDI, Hoda et al. Effects of curcuminoids on inflammatory and oxidative stress biomarkers and clinical outcomes in critically ill patients: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy research*, v. 35, n. 8, p. 4605-4615, Aug. 2021.