

A SUPLEMENTAÇÃO DE CURCUMINA NA PREVENÇÃO DO ALZHEIMER PRECOCE EM PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN

Ana Katarina Dias de Oliveira ¹
Alinne Rafaella Jerônimo Benevides Luz ²

RESUMO

Alterações provocadas pela trissomia do cromossomo 21 favorecem o estresse oxidativo e aceleram alguns processos característicos do envelhecimento. Isso porque o cromossomo 21 sintetiza proteínas responsável pelo estresse oxidativo, e a beta-amiloide, responsável pela formação de placas cerebrais que caracterizam a doença de Alzheimer. A incidência de Alzheimer em pessoas com Síndrome de Down, em idades relativamente jovens quando comparadas a pessoas típicas, é comum. A cúrcuma vem sendo utilizada no tratamento de algumas patologias por suas propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e anti-amiloidogênica. Esse trabalho tem como objetivo investigar a relação entre a suplementação de curcuminoides na dieta de pessoas com Síndrome de Down e a possível prevenção ou retardo da doença de Alzheimer, através de estudos que mostram a influência do consumo de curcumin nos danos cerebrais provocados por estresse oxidativo. A metodologia consiste numa revisão de literatura de trabalhos publicados entre 2000 e 2017, em bases de dados nacionais e internacionais que abordam sobre Síndrome de Down, Doença de Alzheimer e a ação dos curcuminoides na redução das placas beta-amiloides e nos sintomas de demências. Foram selecionados para análise 12 artigos que tratavam, exclusivamente, do tema central do trabalho. Pode-se concluir que embora ainda sejam escassas as publicações e pesquisas referentes à Síndrome de Down, estudos experimentais e em humanos mostram, de maneira geral, prognósticos favoráveis no tocante ao uso de curcuminoides em pessoas com Alzheimer.

Palavras-chave: Curcumin, Demências, Envelhecimento, Estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética em que o indivíduo possui um par a mais do cromossomo 21 em todas ou na maioria das células. Foi descrita pela primeira vez em 1866, pelo médico inglês John Langdon Down, após observar que algumas das crianças com atraso neuropsicomotor por ele atendidas apresentavam algumas características semelhantes (TALHAFERRO; BIANCHI, 2013).

Somente em 1959, os cientistas Jerome Lejeune e Patricia Jacobs identificaram que a causa da síndrome era a trissomia do cromossomo 21, sendo a primeira alteração cromossômica detectada na espécie humana. Ao contrário dos 46 cromossomos normalmente encontrados em

¹ Mestranda do Curso Saúde e Sociedade da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN. Nutricionista, Professora do Curso de Nutrição da Universidade Potiguar - UNP, akatarinadoli@gmail.com;

² Mestranda do Curso Saúde e Sociedade da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN. Nutricionista, Preceptora do Curso de Nutrição da Universidade Potiguar - UNP alinnenuitriativa@gmail.com.

cada célula de pessoas sem síndromes, na SD o indivíduo possui 47 cromossomos (ALVAREZ et al., 2016).

Esse acidente genético durante a divisão celular pode acontecer de três formas: trissomia livre (responsável por 95% dos casos) que consiste na não-disjunção do cromossomo 21; Translocação (responsável por 3,5% dos casos) que ocorre quando um pedaço do cromossomo 21 se cola a outro par cromossômico não 21 e a partir disso passa a fazer parte da divisão de novas células; mosaïcismo (responsável por 1,5% dos casos) que ocorre quando em qualquer momento não inicial da divisão celular ocorre a não-disjunção do par 21 (MARQUES; NAHAS, 2003).

Atualmente a SD é considerada uma das causas mais comuns de deficiência intelectual no mundo (ALVAREZ et al., 2016; MOREIRA; EL-HANI; GUSMÃO, 2000). No Brasil apesar de não se ter estatísticas precisas sobre o número de pessoas com Síndrome de Down no país, estima-se uma relação de um caso para cada 700 nascimentos (SKOTKO; TENENBAUN, 2016; TORRES, 2016).

Essa alteração cromossômica favorece a presença de algumas características físicas como: baixa estatura, língua protusa, prega palmar transversal única, hipotonia muscular, além de atraso no desenvolvimento intelectual e cognitivo. No campo fisiopatológico, as pessoas com Síndrome de Down apresentam maior tendência a doenças cardiovasculares, maior incidência de hipotireoidismo, leucemia, diabetes, obesidade, constipação, apneia respiratória, fragilidade do sistema imunológico, envelhecimento precoce, demência e doença de Alzheimer (STRUPP et al., 2016; ZIGMAN, 2013).

Alterações metabólicas decorrentes da trissomia favorece o envelhecimento precoce nesse grupo. É no cromossomo 21 que são sintetizadas proteínas como enzima superóxido dismutase (SOD) e a beta-amiloide. A primeira, devido sua excessiva atividade causa estresse oxidativo nas células, já a segunda caracteriza-se por formar placas cerebrais que se acumulam e são o principal indicativo da doença de Alzheimer. A presença de uma cópia a mais do cromossomo 21, faz com que essas duas proteínas sejam mais abundantes em pessoas com SD, favorecendo assim o envelhecimento precoce e o Alzheimer (ABDEL-MEGUID et al., 2013; TORRES, 2016; ZIGMAN, 2013).

Todas essas alterações levam a comorbidades que aceleram o declínio cognitivo e funcional, e geram transtornos neuropsiquiátricos graves e incapacitantes, afetando consideravelmente a qualidade de vida das pessoas acometidas. Na SD esse quadro começa a aparecer por volta dos 30 - 40 anos de idade e considerando o aumento da expectativa de vida dessas pessoas há uma grande probabilidade de se conviver muito tempo com essa situação, por

isso, a demência em pessoas com SD tem sido alvo de vários estudos (ABDEL-MEGUID et al., 2013; CARVALHO; ARDORE; CASTRO, 2015; SKOTKO; TENENBAUM, 2016).

Estima-se que a média de prevalência de Alzheimer nessa população é em torno de 15% entre 30 – 40 anos e aumenta proporcionalmente com o avanço da idade (FLÓREZ, 2010; HEAD et al., 2012). A presença da demência é um fator complicador que pode acentuar ainda mais algumas dificuldades e limitações que essas pessoas enfrentam na vida diária, como menor capacidade de comunicação, cognição e, conseqüentemente, autonomia nas ações cotidianas.

O diagnóstico da demência em pessoas com SD não é tarefa fácil, pois algumas condições comuns na SD podem ser facilmente confundidas com Alzheimer, além de que déficits cognitivos e de comunicação característicos da síndrome podem afetar a avaliação. Por isso, a participação da família e de cuidadores no momento do diagnóstico é fundamental para se ter clareza entre as dificuldades e limitações pré-existentes e os reais sinais de Alzheimer (CARVALHO; ARDORE; CASTRO, 2015).

A Doença de Alzheimer é considerada atualmente uma das principais síndromes geriátricas e a mais prevalente e importante doença neurodegenerativa no mundo, com previsão de aumento de incidência para os próximos anos (TINOCO; ROSA, 2015). É definida como um transtorno degenerativo progressivo, irreversível de etiologia multifatorial que afeta, principalmente, pessoas em idade avançada (THOMAZ; VIEBG, 2012), podendo em situações especiais acontecer em idades mais, jovens, como é o caso da Síndrome de Down.

Na doença de Alzheimer, por motivos ainda não muito claros, há uma produção e acúmulo excessivo de placas β -amiloides, levando à alteração nas sinapses e, conseqüentemente, à perda de neurônios e aos sintomas tradicionais da doença (THOMAZ; VIEBG, 2012; ABRAZ, 2018). À medida que a doença avança surge uma série de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais, que leva a um sério comprometimento das atividades cotidianas, deixando o paciente cada vez mais dependente de cuidadores (SCHULTZ; BERTOLUCCI; OKAMOTO, 2011; SILVA; MARUCCI; ROEDIGER, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em 2015 que havia 47,5 milhões de pessoas no mundo com demência, sendo que 60% a 70% dessa estimativa correspondiam a Doença de Alzheimer. E a previsão é de que o número de casos de demência a nível mundial chegue a 75,6 milhões em 2030 e 135,5 milhões em 2050 (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FAMILIARES E AMIGOS DOS DOENTES DE ALZHEIMER, 2018). Estudos de prevalência sugerem que nos Estados Unidos o número de pessoas com Doença de Alzheimer “duplica a cada 5 anos a partir dos 60 anos, representando 1% aos 60 anos e em torno de 30% aos 85 anos” (BRASIL, 2013, p.1).

Esse aumento no número de pessoas com a doença preocupa autoridades e profissionais de saúde, uma vez que a patologia tem forte impacto, social, emocional, financeiro, e afeta não apenas o paciente, como também familiares e pessoas próximas (TINOCO; ROSA, 2015). No Brasil os dados epidemiológicos sobre essa patologia ainda são escassos e imprecisos. Três estudos realizados entre os anos de 2002 e 2009 nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, mostraram uma prevalência de 7,1% na população acima de 65 anos, sendo que 55% desses casos correspondiam a Doença de Alzheimer. De acordo com esses estudos a incidência de casos de demência em São Paulo foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano e no Rio Grande do Sul os números foram 14,8 por 1.000 pessoas-ano (BRASIL, 2013, p.2).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2018), a cada 3 segundos um idoso desenvolve algum tipo de demência no mundo. Os dados epidemiológicos sobre a Doença de Alzheimer encontrados referem-se geralmente a pessoas idosas, e embora vários estudos mostrem uma estreita relação entre a doença e seu aparecimento precoce em pessoas com Síndrome de Down, nenhum dado estatístico confiável foi encontrado. Sabe-se que a Doença de Alzheimer não está relacionada simplesmente a idade cronológica, contada a partir da data de nascimento, e sim ao envelhecimento biológico cerebral que em alguns casos, como na Síndrome de Down, podem acontecer antes que o indivíduo seja considerado legalmente idoso (CHEN et al., 2016).

Segundo Marin et al (2016), a formação das placas β -amiloide são uma das patologias centrais da Doença de Alzheimer. A formação da placa em modelos animais da Doença de Alzheimer coincide com o aparecimento de alterações sinápticas e declínio cognitivo. Placas de β -a podem perturbar a excitabilidade neuronal, pois são tóxicas as sinapses e quebra neurites, diminuindo significativamente a densidade da coluna (CHEN et al., 2016).

A proteína beta-amiloide é produzida normalmente no cérebro e há evidências de que quantidades muito pequenas dela são necessárias para manter o funcionamento dos neurônios. Entretanto, na Doença de Alzheimer, por motivos ainda não totalmente elucidados, sua produção aumenta consideravelmente e moléculas acumulam-se como oligômeros, levando à alteração nas sinapses, o primeiro passo para a série de eventos que leva à perda de neurônios e aos sintomas tradicionais da doença (THOMAZ; VIEBG, 2012; ABRAZ, 2018).

Normalmente, a beta-amiloide é eliminada pelo liquor, mas na DA sua acumulação no cérebro faz com que sua concentração no liquor caia. Simultaneamente, ocorre fosforilação da proteína tau, que forma os emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios, que é outra alteração patológica conhecida da DA. Com a morte neuronal, a fosfo-tau é eliminada pelo liquor, aumentando sua concentração. Dessa forma, na DA ocorre

diminuição da concentração de beta-amiloide e aumento da concentração de fosfo-tau no liquor (ABRAZ, 2018, p. 01).

Outro aspecto característico da Doença de Alzheimer é a presença de emaranhados neurofibrilares intraneuronais, que constituem no acúmulo intracelular de proteínas TAU. Esses emaranhados neurofibrilares também ocorrem com frequência na doença de Parkinson e na Síndrome de Down e estudos sugerem que sua presença no cérebro está estreitamente correlacionada com a gravidade da demência.

[...] as células cerebrais se degeneram, ocasionando diminuição da substância cerebral. Atinge o lobo frontal do córtex cerebral responsável por controlar a personalidade, o comportamento, o controle emocional e cognitivo; o lobo temporal, que controla o pensamento, a linguagem expressiva, a música e o ritmo, o processamento de memória; e o lobo parietal, responsável pela compreensão da linguagem oral e escrita, pela estimulação sensorial (como dor, tato, olfato, audição e calor) e pela imagem corporal (TINOCO; ROSA, 2015, p. 295).

Apenas em 1993, o gene da apolipoproteína E (apoE) foi encontrado para associação com a DA (PUTHIYEDTH et al., 2016). Embora os vários fatores de risco genéticos estejam associados à doença de Alzheimer, a presença do alelo do gene apolipoproteína E do tipo 4 (apoE4) demonstrou uma maior associação ao número de placas senis e placas vasculares, além de uma redução da função colinérgica em cérebros de pacientes portadores dessa patologia (SERENIKI; VITAL, 2008).

Desde a caracterização dos sintomas da doença em 1906, a gênese da DA permaneceu uma incógnita. Sabe-se hoje que a etiologia da doença é multifatorial e tem influência de alguns fatores como idade, história familiar da doença, baixo nível de escolaridade, depressão, história de Acidente Vascular Encefálico, traumatismo craniano e Síndrome de Down (THOMAZ; VIEBG, 2012; TINOCO; ROSA, 2015). Além dos fatores citados, estudos menores também sugerem a exposição ou ingestão de algumas substâncias tóxicas como alumínio, mercúrio, álcool, chumbo, alguns medicamentos, estilo de vida e doenças do sistema imunológico como possíveis fatores etiológicos (RÉQUIA; OLIVEIRA, 2006).

O sintoma mais comum nos estágios iniciais é a perda de memória recente e dificuldades para aquisição de novas habilidades, evoluindo gradativamente com perdas cognitivas importantes. Nos estágios intermediários, pode ocorrer a apraxia e a afasia fluente que se apresenta como dificuldade para nomear objetos ou para escolher a palavra adequada para expressar uma ideia. Nos estágios terminais, encontram-se acentuadas alterações do ciclo sono-vigília; alterações comportamentais, como irritabilidade e agressividade; sintomas psicóticos;

incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados pessoais (HOLANDA; PONTE; PINHEIRO, 2012).

Com a progressão da doença é notório o comprometimento das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. A apatia, a incontinência fecal e urinária e outros sintomas comuns a fase terminal da doença, deixam o paciente totalmente dependente de cuidadores. Os cuidados e atenção para com o paciente que tem Alzheimer representa um desafio para a família, cuidadores e pessoas próximas uma vez que a terapêutica é variável para cada indivíduo e funciona apenas como paliativo para retardar a progressão da doença (SCHULTZ; BERTOLUCCI; OKAMOTO, 2011; SILVA; MARUCCI; ROEDIGER, 2016).

O tratamento para doença de Alzheimer limita-se ao retardo do início dos sintomas ou da progressão da doença e envolve intervenções psicossociais e estratégias farmacológicas. A prescrição medicamentosa de substâncias psicoativas que tem como objetivo preservar ou reestabelecer a capacidade cognitiva, as habilidades funcionais e amenizar distúrbios de comportamento, como: agitação, psicose, agressividade e transtorno do sono (SILVA; MARUCCI; ROEDIGER, 2016; TINOCO; ROSA, 2015).

Portanto, a ciência tem buscado na fitoterapia, na nutrição e em outras estratégias não farmacológicas substâncias que possam auxiliar na prevenção ou retardo do surgimento da doença de Alzheimer. A suplementação com algumas substâncias e compostos específicos, fitoterápicos e o consumo de alimentos funcionais são algumas das terapias alternativas estudadas para evitar ou controlar a doença. Entre elas destacam-se o ômega 3, a romã e a cúrcuma, uma vez que vários estudos apontam os benefícios antioxidantes e antiinflamatórios e seus efeitos positivos na Doença de Alzheimer (DANA; JAVANMARD; RAFIEE, 2016; SANTIAGO et al., 2014; MALLMANN; KUMMEL; ROSA, 2012; PERES; VARGAS; SOUZA, 2015).

Os curcuminoides, componente presente na *Cúrcuma Longa*, especiaria conhecida popularmente como açafrão, tem sido alvo de vários estudos nessa área. Isso porque há registros antigos que mostram a utilização da *Cúrcuma Longa* na medicina oriental e na fitoterapia como potente anti-inflamatório utilizado no tratamento de diversas patologias (GRASSO; AYOAMA; FURLAN, 2017).

Estudos recentes mostram também importante efeito anti-amiloidogênico e quelante de metais (VELDMAN et al., 2016). De acordo com esses estudos há uma afinidade entre o curcumin e espécies pequenas de placas beta-amilóides. A curcumina pode se ligar as placas beta-amilóides promovendo sua degradação e, conseqüentemente, reduzindo a neurotoxicidade

(CHEN et al, 2016; FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN, SAMINI, 2016; JIA et al., 2016). Há ainda registros de que os curcuminoides também se ligam aos emaranhados neurofibrilares, reduzindo assim sua atividade. Entretanto, essa relação é bem menor do que a que ocorre com as placas beta-amiloide e os estudos sobre seus efeitos nos emaranhados neurofibrilares ainda são escassos (VELDMAN et al., 2016).

Portanto, esse trabalho tem como objetivo investigar a ação dos curcuminoides na prevenção do Alzheimer precoce em pessoas com Síndrome de Down. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura em diversas bases de dados nacionais e estrangeiras que tinham trabalhos publicados sobre o efeito dos curcuminoides na doença de Alzheimer. O trabalho inicia abordando a Síndrome de Down, definição, primeiros registros históricos, características comuns, prevalência e implicações do Alzheimer nessa população. Em seguida é apresentada a fisiologia da doença de Alzheimer, sinais, sintomas, diagnóstico e terapia. Na sequência são apresentadas as propriedades terapêuticas dos curcuminoides, reforçadas por diversos estudos que apontam seus efeitos benéficos em várias patologias e, principalmente, na doença de Alzheimer.

Apesar dos poucos estudos sobre o efeito dos curcuminoides na prevenção do Alzheimer precoce, especificamente na população com Síndrome de Down, vários trabalhos apontam a redução de placas beta-amiloides em pessoas neurotípicas quando submetidas ao tratamento com curcumina. Acredita-se que em pessoas com Síndrome de Down os resultados sejam semelhantes, e nesse caso a suplementação de curcuminoides pode significar uma esperança de redução de Alzheimer precoce e, conseqüentemente, de melhor qualidade de vida para essas pessoas.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão de literatura de caráter exploratório e descritivo com abordagem quanti-qualitativa de estudos publicados em bases de dados nacionais e estrangeiras como Scielo, Pubmed, BVS, Bireme, Lilacs, entre os anos de 2000 e 2017, tendo, a grande maioria dos trabalhos (21) sido publicados em 2016. Além disso, também foram utilizados livros e documentos do Ministério da Saúde que serviram de embasamento para conceitos, definição, epidemiologia e histórico sobre envelhecimento, Doença de Alzheimer, Síndrome de Down e curcuminoides. Devido aos poucos estudos publicados envolvendo a temática da suplementação do curcumin como prevenção da Doença de Alzheimer,

especificamente na Síndrome de Down, a pesquisa será baseada em artigos dos últimos dezessete anos.

Para as pesquisas nas bases de dados foram utilizados como descritores as palavras: Curcumin (Curcumina), Síndrome de Down (Down Syndrome,) e Doença de Alzheimer (Alzheimer's disease, La enfermedad de Alzheimer). Ao todo foram encontrados 51 trabalhos que abordavam um ou mais temas dessa pesquisa. Desses, 29 foram publicações em inglês, um em espanhol e 21 em português.

Os critérios de seleção dos artigos foram estar publicados em língua portuguesa, espanhola ou Inglesa, terem sido publicados a partir do ano 2000 e abordar o uso da curcuman como terapia de patologias e, principalmente, na doença de Alzheimer, Síndrome de Down e envelhecimento e Alzheimer na Síndrome de Down. Os critérios de exclusão foram artigos que tratavam do uso da cúrcuma para fins não terapêuticos, que abordavam outros aspectos da Síndrome de Down que não fossem envelhecimento, declínio neuropsicológico e demências.

Do total de 51 artigos encontrados, 20 falavam sobre a ação dos curcuminoides em diferentes patologias, 11 tratavam dos benefícios dos curcuminoides no Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas, quatro eram específicos sobre Síndrome de Down, oito tratavam de envelhecimento e Síndrome de Down, sete eram sobre Doença de Alzheimer na Síndrome de Down e apenas um relacionou a cúrcuma com a Síndrome de Down e o Alzheimer.

A pesquisa foi realizada entre janeiro e junho de 2018, e para critério de análise de dados sobre a ação dos curcuminoides na prevenção do Alzheimer precoce na Síndrome de Down foram escolhidos apenas os 11 trabalhos que falavam sobre a curcuman na prevenção e tratamento do Alzheimer e demências de maneira geral, e o que tratava desse mesmo tema especificamente na Síndrome de Down. A decisão pela seleção desses 12 artigos se deu a partir do entendimento de que não há diferença entre a ação da cúrcuma na doença de Alzheimer em pessoas com ou sem Síndrome de Down, além do fato de que nesse último grupo a doença pode se manifestar em idades mais jovens.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo experimental realizado por Veldman et al (2016) mostrou que a curcumina tem importante efeito anti-amiloidogênico, anti-inflamatório, antioxidante e quelante de metais. Estudos mostraram afinidade entre o curcumin e espécies pequenas de placas beta-amilóides, através da inibição da agregação e formação de fibrilas tanto em experimentos in vitro quanto em in vivo (JIA et al., 2016; VELDMAN et al., 2016). Por estarem envolvidos em processos

inflamatórios, oxidativos e na formação de placas beta-amiloide, os curcuminoides são apresentados como importantes substâncias na prevenção da Doença de Alzheimer.

Em cérebros de pessoas normais os níveis de produção e depuração de placas beta-amiloides mantem-se podendo ser degradado por várias endopeptidases endógenas como: neprilisina, plasmina, enzima de degradação da insulina (IDE), enzima conversora de endotelina, enzima conversora da angiotensina (ECA) e várias metaloproteases de matriz. Em pessoas com idade avançada ou com Alzheimer os níveis de neprilisina cerebral encontram-se baixos quando comparados a adultos sem a patologia (CHEN et al., 2016). Assim um dos possíveis tratamentos para a prevenção da doença de Alzheimer seria a manutenção dos níveis estáveis dessas substâncias.

Sabe-se que à impermeabilidade da barreira hematoencefálica e a distribuição não seletiva de drogas no cérebro tornam o acesso terapêutico a distúrbios neurológicos um desafio (JIA et al., 2016). Entretanto, devido às propriedades lipofílicas dos curcuminoides, esses conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e assim, ligarem-se as placas beta-amiloides e inibir sua agregação (VELDMAN et al., 2016; VETVICKA, 2016).

Muitos estudos têm mostrado as vantagens dos curcuminoides no tratamento de diversas patologias, entretanto sua baixa absorção no trato gastrointestinal tem limitado seu uso clínico. Estudos in vivo e em vitro mostram que quando administrada por via oral a absorção dos curcuminoides só foi significativa em doses diárias de 1g a 8g. Doses menores apresentaram níveis de absorção muito baixos, em torno de 38%. Estudos mostraram que doses de 12g embora não apresentassem toxicidade não foram bem aceitos por pacientes (CHENG et al., 2001 apud SCHOLZE, 2014), enquanto outro estudo feito por Lao et al. (2006 apud SCHOLZE, 2014) com pessoas saudáveis somente detectou a presença de curcumina no soro daqueles que ingeriram de 10g a 12g/dia do composto bioativo (JIA et al., 2016).

Apesar de ser considerada eficaz e farmacologicamente segura a curcumina tem biodisponibilidade sistêmica limitada. Isso devido sua baixa solubilidade em água, metabolismo rápido e instabilidade ao pH intestinal (mais estável em pH ácido e menos instável em pH básico ou alcalino). É metabolizada no fígado e excretada através das fezes (CODEVILLA et al., 2015; SCHOLZE, 2014; SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Portanto, a busca por mecanismos que aumentem a solubilidade, estabilidade e, conseqüentemente, sua atividade farmacológica tem sido objetivo de vários estudos.

Várias técnicas clássicas, baseadas em parâmetros físicos tais como calor, pH e formação de complexos com íons metálicos, polímeros ou soro, podem ser

aplicadas para uma melhor solubilidade da curcumina. Nesse sentido, parece que o calor aumenta em 12 vezes a solubilidade dessa substância, bem como a formação de complexos com íons metálicos tais como Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} e Se^{2+} , ou ligação com a albumina do soro (SCHOLZE, 2014, p. 23).

Outras técnicas empregadas para aumentar a biodisponibilidade e eficácia da curcumina são lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, ciclodextrinas, nanoemulsões, entre outros (CODEVILLA et al., 2015). Estudos também têm mostrado resultados positivos no uso de curcumina associada a adjuvantes bloqueadores de suas vias metabólicas como a quecetina e a piperina, um alcalóide presente na pimenta preta que tem capacidade para inibir a glucuronidação renal e hepática, podendo aumentar a biodisponibilidade da curcumina em até 2.000% (SCHOLZE, 2014).

Com relação ao efeito da curcumina na Doença de Alzheimer estudos mostram resultados diferentes com relação às quantidades recomendadas para se obter efeitos positivos. Veldman et al. (2016) mostraram que a administração de 80mg/dia de curcumina reduziu o nível plasmático de placas beta-amiloides em indivíduos saudáveis, entretanto, em outro estudo no qual 5% da ingestão total de alimentos foi de açafrão por mais de 90 dias causou hepatotoxicidade em ratos. Estudos mostram também que essas quantidades variam de acordo com a patologia a ser tratada (HUSSEIN et al., 2016).

A via de administração dos curcuminoides também parece fazer diferença nos seus efeitos sobre as placas beta-amiloides. Em estudos realizados com ratos a administração intravenosa de curcumina por sete dias mostrou maior depuração de depósitos de beta-amilóide no cérebro dos animais quando comparado a administração oral (VELDMAN et al., 2016). Outro dado relevante é que os diferentes tipos de curcuminoides parecem ter efeitos diferentes sobre as placas beta-amiloides. Um estudo realizado na Suécia mostrou que o bisdemetoxicurcumina (BDMC) teve maior afinidade por placas beta-amilóides em tecido cerebral quando comparados a outros curcuminoides (VELDMAN et al., 2016; VETVICKA, 2016).

Por todos esses benefícios a curcumina tem sido alvo de vários estudos, mas as quantidades diárias necessárias para se obter tais vantagens não ficaram muito bem especificadas nos artigos pesquisados para essa atividade. Apenas um artigo refere que a dosagem diária de 30mg inibe a função de compostos tóxicos, conferindo a essa uma ação hepático-protetora (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015). Torna-se necessário melhores esclarecimentos sobre a forma de uso e quantidades diárias para se obter cada um dos benefícios atribuídos a planta.

Várias pesquisas têm apontado a estreita ligação entre o surgimento precoce da Doença de Alzheimer (DA) com Síndrome de Down (SD). Isso porque desde a década de 1970 estudos mostram a presença de placas beta amilóides e emaranhados neurofibrilares, características da DA, em uma grande quantidade de indivíduos com a SD relativamente jovens (BURGER; VOGEL, 1973; LEVERENZ; RASKIND, 1998; HEAD et al., 2012). Entre as várias possibilidades de prevenção das manifestações clínicas da DA a suplementação alimentar com curcumin, de acordo com alguns estudos, é capaz de reduzir o dano oxidativo com redução das placas beta amiloides.

Entretanto, as dosagens e recomendações diárias de curcumina, o tipo de curcuminoide de melhor resposta e as melhores vias de absorção ainda são imprecisas. Vários estudos mostram quantidades diferentes que vai desde 30mg/dia (PERES; VARGAS; SOUZA, 2015) a 80mg/dia (VELDMAN et al., 2016), chegando até a 1,5g/dia – 1,65g/dia (FARKHONDEH; SAMARGHANDIAN; SAMINI, 2016).

Dos 12 artigos que abordavam a relação entre a curcumina e a Doença de Alzheimer 100% deles mostraram haver uma ligação inversamente proporcional entre os curcuminoídeos e a possibilidade de desenvolvimento ou progressão da patologia, uma vez que a maior presença de curcuminoídeos mostrava-se favorável a diminuição das placas beta amiloides cerebrais. Entretanto, chama-se atenção para o fato de que 75% (n = 9) dos estudos foram realizados em animais e os 25% (n = 3) realizados com humanos tiveram amostras pequenas.

Na pesquisa também foi identificado que 83% (n =10) dos artigos demonstravam a necessidade de mais estudos com populações humanas, uma vez que os resultados relacionados às vias de administração, quantidade e dosagem capazes de produzir efeitos positivos na Doença de Alzheimer ainda não estão bem esclarecidos. Outro dos principais desafios apresentados para a aplicação do uso de curcuminoídeos como alternativa para as terapias de demência em seres humanos diz respeito a baixa biodisponibilidade e a alta volatilidade quando submetido a temperaturas elevadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Down é uma das condições genéticas mais associadas à deficiência intelectual e cognitiva no mundo. Melhorar o déficit mental e de desenvolvimento nas pessoas com essa síndrome é um dos principais objetivos e também desafios para os familiares e profissionais, pois representa para essa população melhor qualidade de vida e autonomia. No entanto, são necessárias variadas terapias e tratamentos que possibilitam amenizar sintomas

como estresse oxidativo, envelhecimento precoce e patologias, geralmente acentuados na presença da trissomia.

A alteração genética no cromossomo 21 aumenta a incidência de Alzheimer nas pessoas com SD, entretanto, o tratamento medicamentoso se mostra pouco eficaz nessa situação, fazendo com que se busquem novas abordagens de tratamento. Para tanto, a alimentação e a nutrição têm sido utilizadas nos últimos anos como importante recurso para prevenir demências e amenizar os sintomas do Alzheimer.

Poucos são os estudos que abordam envelhecimento, terapia nutricional e suplementação em pessoas com SD, principalmente no Brasil. No tocante ao uso dos curcuminoides na prevenção ou retardo da Doença de Alzheimer, foco principal desse estudo, a maioria dos trabalhos eram referentes às pessoas neurotípicas e foram encontrados em bases de dados estrangeiras. Mas partindo do princípio de que não há diferença na terapia com curcuminoides em pessoas com ou sem SD, esse trabalho buscou avaliar os potenciais benefícios dos curcuminoides na doença de Alzheimer e constatou que estudos experimentais e em humanos mostram prognósticos favoráveis.

Praticamente todos os trabalhos avaliados aqui mostraram redução na quantidade de placas beta-amiloides com o uso de curcumina, como também alguns revelaram melhoras de alguns sintomas clínicos característicos da doença de Alzheimer. Entretanto a dosagem ideal a ser prescrita, a biodisponibilidade e a volatilidade dos curcuminoides ainda representam um desafio para a prescrição segura e eficaz.

Por isso essas questões ainda necessitam de mais investigação. O aumento da biodisponibilidade dos curcuminoides ainda é um desafio para a ciência, assim como qual deles seria mais eficaz, ou em que frente do tratamento atuam melhor. Essas incógnitas quanto ao consenso sobre quantidade ideal para que se possa verificar efeitos práticos em seres humanos aparece na pesquisa como um dos principais objetivos dos estudos atuais.

Entretanto, se reconhece que também seriam necessárias mais pesquisas sobre prescrição de curcuminoides não apenas em pessoas neurotípicas mas, principalmente, em pessoas com SD, pois não foi encontrado na pesquisa nenhuma referência em relação à absorção, assimilação e aproveitamento dessa substância em pessoas atípicas. Hoje diversos estudos mostram que determinadas substâncias tem metabolismo diferente, sejam mais ou menos acentuados em pessoas com trissomia no cromossomo 21, por isso, mesmo partindo da premissa de que a princípio a prescrição pode ser a mesma para qualquer pessoa, há a necessidade de mais estudos, principalmente, em populações específicas, como no caso da SD.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MEGUID, I.E. et. al. Markers of neural degeneration and regeneration in Down syndrome patients. **The Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, p. 49-53, 2013.

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer**. São Paulo, 2018. Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/index.php?page=a-abraz>>. Acesso em: 04 jun. 2018.

ALVAREZ, N. et al. Alzheimer Disease in Down Syndrome. **Medscape**, n. 38, p. 44-52, mai. 2016.

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FAMILIARES E AMIGOS DOS DOENTES DE ALZHEIMER. **Prevalência da demência**. Portugal, 2018. Disponível em: <http://alzheimerportugal.org/public/Text.php?text_id=349>. Acesso em: 09 jun. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Alzheimer**. Brasília: 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 09 jun. 2018.

BURGER, M. D.; VOGEL, M. D. The Development of the Pathologic Changes of Alzheimer's Disease and Senile Dementia in Patients with Down's Syndrome. **American Journal of Pathology**. v. 73, n. 2, p.457- 477, 1973.

CARVALHO, C. L.; ARDORE, M. CASTRO, L. R. de. Cuidadores, Familiares e o Envelhecimento da Pessoa com Deficiência Intelectual: Implicações na prestação de cuidados. **Revista Kairós Gerontologia**. v. 10, n.4, p. 333-352, jul.-set. 2015.

CHEN, P. et al. Polyhydroxycurcuminoids but not curcumin upregulate neprilysin and can be applied to the prevention of Alzheimer's disease. **Scientific Reports**. v. 98, n.5. p. 439 – 461, 2016.

CODEVILLA, C. F. et al. Incorporação da curcumina em sistemas nanoestruturados: Revisão. **Ciência e Natura**. Santa Maria. v.37, p. 152 – 163, 2015.

DANA, N.; JAVANMARD, S. H.; RAFIEE, L. **Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma in antiangiogenic effect of pomegranate peel extract**. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823608/>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

FARKHONDEH, T.; SAMARGHANDIAN, S.; SAMINI, F. Antidotal effects of curcumin against neurotoxic agents: an updated review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, n. 46 p. 234 – 246, out. 2016.

FLÓREZ, J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. **Revista Síndrome de Down**. v. 27, p. 63 -76, jun. 2010.

GRASSO, E. da C.; AYOAMA, E.M.; FURLAN, M.R. Ação Anti-inflamatória de *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). **Revista Eletrônica Thesis**, São Paulo, ano XIV, n.28, p.117-129, 2º semestre, 2017. Disponível em: <http://www.cantareira.br/thesis2/ed_28/materia6.pdf>. Acesso em: 08 mai. 2018.

HEAD, E. et al. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. **Eur J Neurodegener**, n. 87, p. 353 – 364, 2012.

HOLANDA, Í. T. A.; PONTE, K. M. de A.; PINHEIRO, M. C. D. **Idosos com Alzheimer: um estudo descritivo**. 2012. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324027982011>>. Acesso em: 01 mai. 2018.

HUSSEIN, et al. Ameliorative Effect of Curcumin on Hepatic Oxidative Stress, Antioxidant Status, Cardiac Markers Enzymes and Inflammation in High Cholesterol Diet- Induced Hypercholesterolemia in Rats. **International Journal of Pharma Sciences ttili**, vol. 6, n.3, p.1496-1505, 2016.

JIA, T. et al. A dual brain-targeting curcumin-loaded polymersomes ameliorated cognitive dysfunction in intrahippocampal amyloid- β -injected mice. **International Journal of Nanomedicine**, p. 555 – 566, ago. 2016.

LEVERENZ, J.B.; RASKIND, M.A. Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: regional quantitative analyses. **Exp neurol**. v.150, n.2, p.296-304. Abr. 1998. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527899>>. Acesso em: 27 fev. 2017.

MALLMANN, C.M.; KUMMEL, L.M.S.; ROSA, N.B.S. **Ação da curcuma longa no processo de Envelhecimento**. 2012. 53f. Monografia (Especialização em Fitoterapia Clínica Avançada) Centro Universitário Filadélfia, 2012.

MARIN, M. et al. **Amyloid- β plaques disrupt axon initial segments**. **Exp. Neurology**. n. **93**, **21 abr.** 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109181>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

MARQUES, A. C.; NAHAS, M. V. Qualidade de vida de pessoas portadoras de Síndrome de Down, com mais de 40 anos, no Estado de Santa Catarina. **R. Bras. Ci. e Mov.**, v. 11, n. 2, p. 55-61, jun. 2003.

MOREIRA, I. M.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F. A. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 22, n.2, p. 96 – 99, 2000.

PERES, A.S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, v. 1, n. 2, p. 220-288, jul.-dez. 2015.

PUTHIYEDTH, N. et al. **Identification of Differentially Expressed Genes through Integrated Study of Alzheimer's Disease Affected Brain Regions**. 2016. Disponível em:

<<http://journals.plos.org/plosone/article/metrics?id=10.1371/journal.pone.0152342>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

RÉQUIA, C.D.C.; OLIVEIRA, V.R. Aspectos Fisiopatológicos e Nutricionais na Doença De Alzheimer. **Nutrição em Pauta**, v. 89, p. 27 – 38, set./out. 2006.

SANTIAGO, M. C. P. de A. et al. **Analytical standards production for the analysis of pomegranate anthocyanins by HPLC**. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-67232014000100008&lang=pt>. Acesso em: 01 mai. 2018.

SCHOLZE, A. F. A. Biodisponibilidade da Curcumina. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional**, v. 14, n.60, p. 19 – 24, 2014.

SCHULTZ, R. R.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. **Doença de Alzheimer: uma abordagem multidisciplinar nas diferentes fases da doença**. São Paulo: Wolters Klumer Pharma Solutions, 2011.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002>. Acesso em: 28 abr. 2018.

SILVA, M. de L. do N. da; MARUCCI, M. de F.N.; ROEDIGER, M. de A. (Orgs.). **Tratado de Nutrição em Gerontologia**. Barueri. São Paulo: Manole, 2016.

SKOTKO, B. G.; TENENBAUM, A. Down Syndrome. **Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan**, v. 27, n. 39, p. 739 – 750, 2016.

STRUPP, B. J. et al. Maternal Choline Supplementation: A Potential Prenatal Treatment for Down Syndrome and Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, v. 13, n. 1, p. 97-106, 2016.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Quim. Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

TALHAFERRO, B.; BIANCHI, L.C.A. de P. Saber Down: terceira idade e fatores biopsicossocial. **Revista Científica UNILAGO**, v. 18, p. 101 – 108, 2013.

THOMAZ, F. S.; VIEBG, R. F. **Nutrição para Doença de Alzheimer: Como utilizar a nutrição para melhoria da qualidade de vida dos portadores desta doença**. São Paulo: M. Books, 2012.

TINOCO, A. L. A; ROSA, C. de O. B. (Orgs.) **Saúde do idoso: epidemiologia, aspectos nutricionais e processo de envelhecimento**. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

TORRES, A. A. L. Aspectos nutricionais associados ao envelhecimento de

indivíduos com síndrome de Down: uma revisão integrativa. **RBCEH**, Passo Fundo, v. 13, n. 367-387, set./dez. 2016.

VELDMAN, E. R. et al. Amyloid binding properties of curcumin analogues in Alzheimer's disease postmortem brain tissue. **Neuroscience Letters**. n.87, p. 123 – 141, jul. 2016.

VETVICKA, V. Strong anti-inflammatory effects of curcumin. **J Nutr Health Sci**, v. 3, mai. 2016.

ZIGMAN, W. B. Atypical aging in Down Syndrome. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 18, n. 1, p. 51-67, 2013.