

## USO DE *CÚRCUMA LONGA L.* E *GINKGO BILOBA L.* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

USE OF CURCUMA LONGA L. AND GINKGO BILOBA L. IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

**Robson dos Santos<sup>1</sup>; Tainara Susana Daltio<sup>1</sup>; Janaisa Gomes Feitosa<sup>1</sup>; Daniela Zacarias Cipriano<sup>1</sup>; Alexandre de Oliveria Camargo<sup>1</sup>; Leoní Adriana de Souza Dias<sup>1</sup>; Renata Cavalcanti Carnevale<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP.

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) se caracteriza pela progressão de uma neurodegeneração irreversível, ocasionando atrofia cerebral, perda de grande parte dos movimentos e impedimento para a realização de atividades básicas. Estudos de genética molecular permitiram identificar quatro genes que estão consistentemente associados com o maior risco de desenvolvimento da doença. São eles: APP (proteína precursora de amilóide), APOE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2). Para o tratamento farmacológico da DA são utilizados os inibidores reversíveis da Acetilcolinesterase (AChE). Entretanto, estes medicamentos possuem alguns efeitos colaterais adversos, (OJOPI, 2004). Atualmente, existe uma diversidade estrutural dos AChE conhecidos, que permite a possibilidade de se explorar modos de ação bastantes distintos, tendo como estímulo o estudo fitoquímico de várias espécies vegetais, como a *Curcuma longa L.*, e o *Ginkgo biloba L.*, que podem fornecer novos modelos de substâncias anticolinesterásicas. O objetivo deste estudo é analisar a eficácia e segurança dos fitoquímicos extraídos da *Curcuma longa L.* e *Ginkgo biloba L.* no tratamento da DA. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada no período de outubro de 2017 a outubro de 2018. As bases de dados para o levantamento bibliográfico foram SCIELO Brasil, Pubmed e Google Acadêmico. Foram selecionados 23 artigos na pesquisa e analisados individualmente a fim de expor alternativas fitoquímicas que sejam viáveis no tratamento da DA. O *Ginkgo biloba L.*, e a *Cúrcuma longa L.* vem sendo administrado em pacientes com a DA, com intuito de prevenção ou diminuição do declínio cognitivo no envelhecimento neuronal, mostrando desempenhos satisfatórios, levando a pensar que o uso de fitoterápicos possam ser o futuro para tratar ou prevenir a DA.

**Palavras-chaves:** Doença de Alzheimer; *Cúrcuma longa L.*; *Ginkgo biloba L.*

### ABSTRACT

Alzheimer's disease is marked by the progression of irreversible neurodegeneration, leading to cerebral atrophy, loss of much of the growth, and impairment of basic activities. Molecular molecular studies allow four genes that are consistently associated with the increased risk of developing the disease. They are: APP (amyloid precursor protein), APOE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) and PSEN2 (presenilin 2). For the pharmacological treatment of AD, reversible acetylcholinesterase (AChE) inhibitors such as rivastigmine, donepezil and galantamine are used. However, these medications have side effects such as gastrointestinal problems, nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, dyspepsia and abdominal pain. Currently, there is a structural variability of the known

AChE, which allows the possibility of exploring different modes of action, stimulating the phytochemical study of several plant species such as *Cúrcuma longa L.* and *Ginkgo biloba L.*, which can provide new models of anticholinesterase substances. The study is a set of data on safety and security of curriculums extracted from *Cúrcuma longa L.* and *Ginkgo biloba L.* in the treatment of AD. This is a bibliographic research that began in October 2017 and is still in progress. The databases for bibliographic survey are SCIELO Brazil, Pubmed and Google Scholar. Twenty - three articles were selected in the research and analyzed individually to expose phytochemical alternatives that are feasible in the treatment of AD. *Ginkgo biloba L.* and *Cúrcuma longa L.* have been used in patients with AD to prevent or reduce cognitive decline in neuronal aging, showing satisfactory performance, leading to the belief that the use of herbal medicines may be the future to treat or prevent AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; *Cúrcuma longa L.*; *Ginkgo biloba L.*

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) acomete normalmente idosos e adultos, sendo que é a quarta causa de morte em idosos em países desenvolvidos (SILVEIRA, 2011). A doença se caracteriza pela progressão de uma neurodegeneração irreversível, ocasionando atrofia cerebral, perda de grande parte dos movimentos e impedimento para a realização de atividades básicas. O aparecimento da doença está relacionado à presença de alguns fatores como: hereditariedade, diabetes, hipertensão arterial, obesidade, tabagismo, entre outros (PAULA, 2016).

A busca por novos tratamentos para a DA que sejam eficazes e seguros é uma prioridade atualmente. Um grupo bastante promissor são os fitoquímicos. São classificados como compostos bioativos provenientes de diferentes partes das plantas, tais como, sementes, cereais, vegetais, frutos, folhas, raízes, especiarias e ervas, e estão relacionados com a redução do risco de ocorrência de várias doenças crônicas (FERREIRA, 2007).

Existe hoje, uma diversidade estrutural dos AChE já conhecidos, que permite a exploração de modos de ação bastantes distintos, tendo como estímulo o estudo fitoquímico de espécies vegetais, como a *Curcuma longa L.*, e o *Ginkgo biloba L.*, que podem fornecer novos modelos de substâncias anticolinesterásicas (SILVESTRE NETO, 2014).

Considerando o expressivo número de pessoas que são acometidos pela DA, as complicações decorrentes da doença e os efeitos adversos relacionados aos medicamentos sintéticos atualmente utilizados, fica clara a importância de explorar a farmacologia de fitoquímicos potencialmente eficazes no tratamento da doença. Portanto, o objetivo deste

estudo é analisar a eficácia e segurança dos fitoquímicos extraídos da *Curcuma longa L.* e *Ginkgo Biloba L.* no tratamento da DA.

Existe também a necessidade de ampliação das opções terapêuticas aos usuários do Sistema único de Saúde (SUS), utilizando os fitoterápicos e plantas medicinais como uma nova proposta terapêutica, facilitando o relato do paciente sobre o uso de plantas e outros medicamentos para o profissional da saúde. (KATYANNA PETRY, 2012).

Estudos têm demonstrado que os fitoquímicos melhoram a qualidade de vida do paciente com DA, bem como diminuem o progresso da neurodegeneração.

## **Métodos**

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada no período de outubro de 2017 a outubro de 2018. As bases de dados para o levantamento bibliográfico foram artigos extraídos do SCIELO Brasil, Pubmed e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para a realização da pesquisa são “Alzheimer”, “*Ginkgo biloba L.*”, “*Curcuma longa L.*”.

## **Resultados e Discussão**

Foram encontrados 23 artigos relacionados ao tema, sendo 10 selecionados para esta pesquisa e 13 descartados. Dos artigos descartados, 8 focaram suas pesquisas em outras plantas fitoterápicas, 5 destacaram o uso de *Ginkgo biloba L.* e *Curcuma longa L.* em outras doenças degenerativas. Dos artigos selecionados, todos relataram o tratamento da DA, 3 deles expuseram estudos sobre o *Ginkgo biloba L.*, 2 fizeram relatos sobre o uso da *Curcuma longa L.* em pacientes com Alzheimer e 5 dos artigos mostraram ambas as plantas em uso concomitante. Portanto, os artigos foram selecionados e analisados individualmente a fim de expor alternativas fitoquímicas que sejam viáveis no tratamento da DA.

### ***Curcuma longa L.***

O quadro 1 apresenta o resultado das pesquisas do uso de *Curcuma longa L.* no tratamento progressivo da doença de Alzheimer de estágio moderada á leve. Relatando assim sua segurança e eficácia positiva para testes em animais e humanos, não relatando efeitos colaterais no tempo de tratamento.

<b>Fitoquímico</b>	<b>Segurança</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Efeitos colaterais</b>	<b>Animal/ Humano</b>	<b>Referência</b>
<i>CURCUMA LONGA L.</i>	Seguro	Eficaz	Não Relatado	Animal/Humano	MARCHI, J. P, et al.
<i>CURCUMA LONGA L.</i>	Seguro	Eficaz	Não Relatado	Humano	PAULA, Cristiane da Silva et al.

Quadro 1 - Resultados de eficácia e segurança da *Cúrcuma longa L.*

A *Cúrcuma longa L.* tem demonstrado potente ação antioxidante devido à presença de seu composto curcuminoides. A curcumina atua na redução da peroxidação lipídica, além de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes e a neutralização de radicais livres, apresenta baixa biodisponibilidade, pouca solubilidade em água e rápida passagem pelo intestino e metabolização hepática, fato estes que levam a necessidade de novas pesquisas, elaboração de métodos, afim, de elucidar as lacunas do uso da curcumina em doenças degenerativas. (MARCHI, 2016).

Seus compostos curcuminoides e bisdemetoxicurcumina presentes no rizoma da *Cúrcuma longa L.*, atuam no controle e liberação da proteína  $\beta$ -amiloide. Esta proteína induz o estresse oxidativo e favorece a deterioração neural observada na DA, concluindo que a ação neuroprotetora a partir dos efeitos antiamiloidogênico, anti-inflamatório, antioxidante e quelante, fazem da curcumina um fitoquímico bastante atraente como potencial terapêutica para a doença, entretanto, apresenta baixa biodisponibilidade, pouca solubilidade em água e estabilidade em solução, além de rápida passagem pelo intestino e metabolização hepática, fatos que levam a necessidade de novas pesquisas, elaboração de métodos, a fim, de elucidar as lacunas do uso da curcumina em doenças neurodegenerativas (MARCHI, 2016).

A *Cúrcuma longa L.*, sendo estimulante hormonal, mostra um alto potencial para induzir aborto. Ambos os fitoquímicos comprovaram a contraindicação de seu uso em pacientes gestantes, lactantes e crianças (MARCHI, 2016).

### ***Ginkgo biloba L.***

O quadro 2 apresenta os resultados das pesquisas do uso de *Ginkgo longa L.* no tratamento de pacientes portadores da doença de Alzheimer em estado leve. Relatando assim, 3 artigos que afirmam sua segurança, 2 artigos afirmam sua eficácia positiva e 1

apresenta sua eficácia negativa no tratamento. Apenas 1 dos artigos foi testado somente em animais, não relatando testes em humanos, e efeitos colaterais no tempo de tratamento.

<b>Fitoquímico</b>	<b>Segurança</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Efeitos colaterais</b>	<b>Animal/ Humano</b>	<b>Referência</b>
GINKGO BILOBA	Seguro	Eficaz	Não relatado	Animal e Humano	VIEGAS JR., Claudio et al.
GINKGO BILOBA	Seguro	Eficaz	Não relatado	Animal	VILLARIM OLIVEIRA, Laíse, et al.
GINKGO BILOBA	Seguro	Não Eficaz	Não Relatado	Humano	PAULA, Cristiane da Silva et al.

Quadro 2 – Resultados de segurança e eficácia do *Ginkgo biloba L.*

Em relação ao *Ginkgo biloba L.*, vem sendo administrado em pacientes com a DA, com intuito de prevenção ou diminuir o declínio cognitivo no envelhecimento. Seu extrato padronizado (EGB 761) e inibidores da acetilcolinesterase de segunda geração (donepezil, rivastigmina e metrifonato) são igualmente eficazes no tratamento da DA leve a moderada. Promove a vasodilatação diminui a viscosidade do sangue e protege os neurônios contra estresse oxidativo além de bloquear a apoptose das células quando se encontram em estados iniciais.

O extrato de *Ginkgo biloba L.*, EGB761, contém glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenoides, sua ação combinada promove redução da viscosidade do sangue e vasodilatação, também reduz a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Deste modo acontece sua ação preventiva quanto a neurotoxicidade da proteína Beta Amiloide, além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos contra lesão oxidativa. Um estudo sugeriu que o tratamento com o extrato de *Ginkgo biloba L.* (EGB761) por 52 semanas, na dose de 120mg ao dia, proporcionou benefícios modestos em parâmetros cognitivos, da atividade de vida diária e humor. (SILVESTRE NETO, 2014).

Alguns estudos têm demonstrado que os fitoquímicos melhoram a qualidade de vida do paciente com DA, bem como diminuem o progresso da neurodegeneração. O

extrato de *Ginkgo biloba L.*, EGB761, contem glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenoides, sua ação combinada promove redução da viscosidade do sangue e vasodilatação, também reduz a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Deste modo acontece sua ação preventiva quanto a neurotoxicidade da proteína Beta Amiloide, além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos contra lesão oxidativa. Um estudo sugeriu que o tratamento com o extrato de *Ginkgo biloba L.* (EGB761) por 52 semanas, na dose de 120mg ao dia, proporcionou benefícios modestos em parâmetros cognitivos, da atividade de vida diária e humor. (SILVESTRE NETO, 2014).

Contudo, também foi evidenciado artigos relatando resultados contraditórios em relação a eficácia do uso do extrato padronizado de *Ginkgo biloba L.* no tratamento da DA.

O córtex frontal e o hipocampo são as zonas que mais sofrem alterações bioquímicas na DA. Estudos de genética molecular permitiram identificar quatro genes que estão consistentemente associados com o maior risco de desenvolvimento da doença. São eles: APP (proteína precursora de amilóide), APOE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2) (FRIDMAN, 2004).

Para o tratamento farmacológico da DA são utilizados os inibidores reversíveis da Acetilcolinesterase (AChE) como a rivastigmina, donepezil e galantamina. Entretanto, estes medicamentos possuem alguns efeitos colaterais como problemas gastrintestinais adversos, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia e dor abdominal (SILVESTRE NETO, 2014).

As alterações patológicas na demência, como na DA, envolvem as vias neuronais colinérgicas que se projetam da base do cérebro anterior até o córtex cerebral e o hipocampo. Essas vias são conhecidas por estarem envolvidas na atenção, no aprendizado e na memória e em outros processos cognitivos. Acredita-se que a rivastigmina, donepezil e galantamina, inibidores seletivos da acetilcolinesterase, facilita a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Dados de estudos com animais indicam que estes fármacos aumentam seletivamente a disponibilidade de acetilcolina no córtex e no hipocampo. Dessa forma, o uso destes fármacos pode apresentar um benefício nos déficits cognitivos mediados pelo sistema colinérgico, associados à DA (ANVISA, 2015).

## CONCLUSAO

De acordo com os resultados apresentados, a maioria dos artigos pesquisados e analisados obtiveram desempenhos satisfatórios, levando a pensar que o uso de fitoterápicos possam ser o futuro para tratar e/ou prevenir a DA.

Devido ao número pequeno dos estudos relacionados ao tema, onde muitos deles publicados, falam ou mencionam sobre os efeitos farmacoterápicos dos fitoquímicos significativamente positivos, existem outros que não relatam com clareza sua ação. Em contexto geral, os efeitos são satisfatórios, porém devido ao tempo de estudo não existe total comprovação sobre a eficácia e segurança de *Ginkgo biloba L.* e *Cúrcuma longa L.* em uso no tratamento da doença de Alzheimer.

### Referências:

ANVISA, cogl, v.1, 2015. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9300172015&pIdAnexo=2905402](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9300172015&pIdAnexo=2905402)>. Acesso em: 11/04/2018.

FRIDMAN, Cintia et al. **Revista Psiquiatria Clinica**, 2004. Acesso em: 08 nov. 2017.

MARTINS, W. Diogo et al. 2016. Disponível em:<<https://www.researchgate.net/publication/312567085>>. Acesso em: 02/11/2017.

PAULA, Cristiane da Silva et al. **ResearchGate**. Disponível em: <<http://www.researchgate.net/publication/312567085>>. Acesso em: 15/12/2017.

SILVEIRA, Sirlene et al. **Arq. Ciências Saúde UNIPAR**, v.15, 2011. Acesso em: 24/10/2017. de Nova Esperança, v.12, 2014. Acesso em: 27/10/2017.

SILVESTRE NETO, Juarez et al. **Rev Ciências Saúde Nova Esperança**, v.12, 2014. Acesso em: 27 out. 2017.

VALE DO, Carvalho et al. **Dementia e Neuropsychologia**. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=339529025005>>. Acesso em: 28/10/2017.

VIEGAS JR., Claudio et al. **Química Nova**, Vol. 27, 2004. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/67779>>. Acesso em: 21/10/2017.

FERREIRA, Isabel CFR et ABREU, Rui MV. **Bioanálise**, Ano 4, 2007. Disponível em: <[https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publica%C3%A7%C3%A3o\\_Nacional\\_Sress%20oxidativo.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publica%C3%A7%C3%A3o_Nacional_Sress%20oxidativo.pdf)>. Acesso em 14/05/2018.

MARCHI, J. P, et al. **Ciênc. Saúde UNIPAR**, v. 20, n. 3, 2016. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/download/5871/3383>>. Acesso em: 25/05/2018.

VILLARIM OLIVEIRA, Laíse, et al. **Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, Ano 2017. Disponível em: <[http://www.editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO\\_EV071\\_MD1\\_SA4\\_ID1360\\_09052017100412.pdf](http://www.editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA4_ID1360_09052017100412.pdf)>. Acesso em: 21/06/2018.

PETRY, Katyanne, et al. **Revista Brasileira de Farmácia**, Ano 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-11.pdf>>. Acesso em: 04/10/2018.