

O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas

The use of curcumin and resveratrol in the treatment of Alzheimer's disease: scientific evidence

SANTOS, G.A.A.^{1,3*}; PARDI, P.C.²; AGUIAR, E.E.G.¹

¹ Centro Universitário do SENAC, Departamento de Pós-Graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar, Unidade Tiradentes - São Paulo/SP, Brasil

² Faculdade Anhanguera de Guarulhos - Guarulhos/SP, Brasil

³ Faculdade de Medicina, USP Ribeirão Preto, Departamento de Anatomia e Cirurgia - Ribeirão Preto/SP, Brasil

Autor correspondente: *Gustavo Alves Andrade dos Santos
Telefone: +55 (11) 3336-2085 | E-mail: gustavo.santos@sp.senac.br

Recebido em 11/01/2019; Aceito em 03/04/2019

Resumo

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que causa declínio cognitivo e representa a maior prevalência dos casos de demência, principalmente em idosos. Caracteriza-se por um distúrbio progressivo da memória, afetando inicialmente a memória de curto prazo e com o passar dos anos evoluindo para a memória de longo prazo. Nos últimos anos muitos fármacos têm sido avaliados para a prevenção e o tratamento desta demência. Nosso trabalho buscou identificar por meio de revisão da literatura novas e prováveis alternativas terapêuticas para o tratamento da Doença de Alzheimer, com ênfase no Resveratrol e na Curcumina, duas substâncias de origem natural. Após pesquisa realizada nas principais bases de dados, foi possível identificar diversos estudos que demonstram as ações anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras das duas substâncias, com efeito sobre doenças neurodegenerativas, em específico a Doença de Alzheimer. A pesquisa indica a possível viabilidade da eficácia da Curcumina e do Resveratrol como tratamento adjuvante para reduzir a progressão da doença e proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Curcumina, Resveratrol.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that causes cognitive decline and represents the highest prevalence of dementia, especially in the elderly. It is characterized by a progressive memory disorder, initially affecting short-term memory and over the years evolving into long-term memory. In recent years many drugs have been evaluated for the prevention and treatment of this dementia. Our work aimed to identify by means of literature review new and probable therapeutic alternatives for the treatment of Alzheimer's Disease, with emphasis on Resveratrol and Curcumin, two substances of natural origin. After research carried out in the main databases, it was possible to identify several studies that demonstrate the anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective actions of both substances, with effect on neurodegenerative diseases, specifically Alzheimer's Disease. The research indicates the possible viability of the efficacy of Curcumin and Resveratrol as an adjuvant treatment to reduce the progression of the disease and provide a better quality of life for patients.

Keywords: Alzheimer's disease, curcumin, resveratrol.



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que causa declínio cognitivo e representa mais da metade dos casos de demência, principalmente em idosos. Atinge aproximadamente 10% dos idosos com idade superior a 65 anos e 40% dos idosos a partir dos 80 anos de idade. Caracteriza-se por um distúrbio progressivo da memória, afetando os processos de aquisição de novas informações até que não haja mais possibilidade de aprendizagem. A progressão da doença torna o indivíduo incapaz de desempenhar atividades da vida diária e de cuidar de si mesmo, passando a depender de outras pessoas. Com o avanço da doença, há perda significativa da linguagem, diminuição da capacidade de desempenhar tarefas e de recordar nomes de pessoas e objetos. Em 75% dos casos ocorre também alterações psíquicas e comportamentais como psicose, alterações de humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade (SERENIKI, VITAL, 2008).

A causa da DA ainda é desconhecida, mas atualmente estima-se que o principal fator seja o envelhecimento, sendo que alguns outros fatores também podem ser considerados de risco para o desenvolvimento da doença, como traumatismos cerebrais e baixa atividade física e intelectual. Na DA ocorre o acúmulo de proteína beta-amiloide responsável pela formação de placas senis e hiperfosforilação da proteína tau, que forma emaranhados neurofibrilares que se acumulam no hipocampo e córtex entorrinal, potencializando a falta de comunicação entre os neurônios e aumentando muito a velocidade de morte celular, o que causa degeneração celular e declínio cognitivo (ISAEV et al., 2015).

Há vários mecanismos já descritos, como possíveis causas da DA como: fatores genéticos, epigenéticos, metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais e fatores neurotróficos

derivados do cérebro (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

O diagnóstico da DA só é possível por exame neuropatológico, onde se identifica as placas senis e os emaranhados neurofibrilares do tecido cerebral com alterações histopatológicas, como perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas intensas, que só podem ser observadas após a morte do paciente. Em vida ainda não é possível um diagnóstico preciso, mas pode ser estabelecido por exames clínicos que testam a capacidade mental do indivíduo, sendo a presença de comprometimento da memória um sinal essencial para o diagnóstico provável da DA. Alguns critérios necessários para o diagnóstico da DA por exame clínico inclui Mini-Exame do Estado Mental ou similar, avaliação neuropsicológica, Déficit em uma ou mais áreas da cognição, piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas, início dos sintomas em indivíduos entre 40 e 90 anos de idade e ausência de outras doenças que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição. Também pode-se observar por exames de ressonância magnética o encolhimento em regiões envolvidas na memória e aprendizagem, a diminuição de absorção de glicose, aumento da absorção de radioligantes para detectar anomalias nos depósitos de proteínas amiloides e baixas concentrações de A β e aumento da proteína tau no líquido cefalorraquidiano (MOLARI, 2011).

Durante décadas, estudiosos ao redor do mundo têm tentado descobrir um tratamento farmacológico eficaz para tratar os sintomas, diminuir a progressão e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da DA, mas têm tido resultados limitados. Até o momento foram descobertos alguns medicamentos que interagem com as funções colinérgicas da doença, deixando-se de lado outras vias importantes na sua evolução, e com isso, sendo ainda necessário a continuidade dos estudos, a fim de se verificar a possibilidade de desenvolver



medicamentos que interfiram em outros mecanismos da doença. Sendo assim, acredita-se que os diversos compostos naturais extraídos e isolados de fontes vegetais podem vir a constituir futuramente uma nova linha de tratamento (VILLAFLORES et al., 2012).

Atualmente a DA afeta milhões de pessoas e é considerada a maior causa de demência no mundo. Acredita-se que menos de 2,5% são causas hereditárias e estima-se que até 2050, a doença terá acometido cerca de 80 milhões de pessoas (PARDI et al., 2017).

De acordo com a World Alzheimer Report as demências afetam cerca de 46 milhões de pessoas no mundo e estima-se que em 2050 seja de 131,5 milhões. A mais comum é a DA que contribui com aproximadamente 60% a 70% dos casos (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

Na literatura estão descritas algumas substâncias naturais para o tratamento de doenças degenerativas, que acometem boa parte dos idosos em todo mundo. Dentre elas, há diversos trabalhos que estudam o uso da curcumina e do resveratrol para o tratamento da DA.

Sendo assim, a curcumina e o resveratrol têm demonstrado atividades farmacológicas importantes, uma com ação anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana, dentre outras, assim como atividades contra várias doenças degenerativas e outra com ação preventiva contra doenças cardiovasculares, assim como estima-se a possibilidade de seu uso ser essencial na proteção neuronal e em outras circunstâncias que podem estar presentes no desenvolvimento da DA respectivamente (VILLAFLORES et al., 2012).

Nosso trabalho busca identificar novas perspectivas para o tratamento da DA e avaliar a possibilidade do uso da curcumina e do resveratrol como alternativa farmacológica para esta demência por meio de estudo de revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura iniciado em junho de 2017 e concluído em março de 2018. O estudo foi baseado por meio das seguintes bases de dados: Scielo, Pubmed, banco de dados da biblioteca virtual do SENAC, revistas acadêmicas e trabalhos publicados em outras instituições de ensino superior. Os critérios de inclusão utilizados foram: publicações contendo resultados terapêuticos da curcumina e do resveratrol nos últimos 12 anos, contendo a avaliação clínica destas substâncias. Foram excluídos os estudos de revisão, bem como pesquisas que tenham realizado estudo comparativo de curcumina e/ou resveratrol com outros fármacos de origem sintética. Os descritores utilizados foram: Doença de Alzheimer, Curcumina, Resveratrol, Farmácia Clínica.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A portaria 1298 de 11/2013 do Ministério da Saúde do Brasil aprova o protocolo clínico e dá diretrizes terapêuticas, considerando-se a necessária atualização de parâmetros e diretrizes nacionais para o tratamento e acompanhamento dos portadores da doença de Alzheimer. Tendo como base segura avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde, determina que o conceito, tratamento, controle e avaliação deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios para o acesso assistencial, autorização e registros dos processos. Determina também que é obrigatória a ciência de toda evolução e tratamento ao paciente ou responsável legal, sobre os riscos e efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos. Defini também que os gestores tanto no âmbito estadual como no âmbito municipal do SUS, devem estruturar, definir e estabelecer diretrizes para o atendimento dos pacientes portadores da doença (BRASIL, 2013).

De acordo com a portaria 1298 de 11/2013 os esquemas de tratamento farmacológico sugeridos para o tratamento da DA são:

Classe terapêutica	Fármaco	Posologia
Inibidor da acetilcolinesterase	Donezepila	No início a dose recomendada é 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas. Administrar a noite.
Inibidor da acetilcolinesterase e agonista nicotínico	Galantamina	No início a dose recomendada é de 8 mg/dia por 4 semanas. Na manutenção é de 16 mg/dia por no mínimo 12 meses. E a dose máxima é de 24 mg/dia. Administrar pela manhã.
Inibidor da acetilcolinesterase e butilcolinesterase.	Rivastigmina	No início a dose recomendada é 3 mg/dia podendo ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. Administrar em 2 tomadas durante as refeições.
Antagonista de receptores tipo NMDA (N-metil-d-aspartato)	Memantina	No início a dose recomendada é de 5 mg/dia podendo ser aumentada para no máximo 20 mg/dia.

O tratamento medicamentoso da DA visa proporcionar ao paciente a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos para melhoria e uma melhor qualidade de vida. A farmacoterapia da DA deve envolver os sinais e sintomas da doença, sendo recomendado não só o tratamento medicamentoso, mas também o acompanhamento multidisciplinar, envolvendo vários setores e profissionais de saúde (BRASIL, 2013).

CURCUMINA

A curcumina é uma substância extraída de uma planta denominada *Curcuma longa*, pertencente à família do gengibre, conhecida no Brasil como açafrão-da-terra, gengibre amarelo e açafrão-da-Índia; e é comumente utilizada na culinária como flavorizante, corante e conservante de alimentos (PERES et al., 2015).

Também conhecida pela sua estrutura química (C₂₁H₂₀O₆) que consiste em dois anéis de arilo contendo grupos OH ligados. É um composto polifenol de baixo peso molecular (368,37 g/mol) e por suas características tem possibilidade de ter propriedades neuroprotetoras, podendo proteger contra a apoptose induzida por apoptosina induzida por estresse oxidativo (ZHENG et al., 2015).

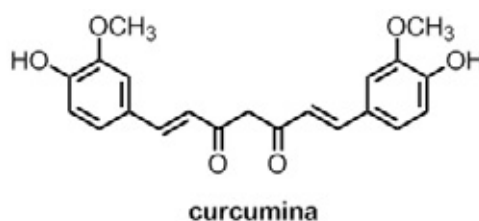


Figura 1. Estrutura química da curcumina.

Fonte: CHEMSPIDER, 2019.

Uso da curcumina

Tem sido utilizada na Índia por centenas de anos sendo conhecida na medicina tradicional por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidante, anticarcinogênica, hepatoprotetora, cardioprotetora, vasodilatadora e hipoglicemiante (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

Estudos realizados *in vitro* sugerem que nanopartículas PLGA encapsuladas com curcumina são capazes de destruir agregados amiloides, por sua propriedade antioxidante e não citotóxica, podendo ser usadas como um fármaco no tratamento da doença de Alzheimer. Embora seu mecanismo não seja conhecido, é um fato que a curcumina interrompe a agregação das fibras amiloides e auxilia

na desagregação das placas já existentes (MATHEW et al., 2012).

Estudo realizado in vivo demonstrou significativa importância na prevenção dos agregados amiloides e redução de 30% das placas senis já existentes em animais com tratamento de 7 dias, sendo de grande importância na elaboração de futuros fármacos (ALLOZA et al., 2007).

Também demonstrou ação neuroprotetora em animais com desordens neurodegenerativas como doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla, ou doenças degenerativas causadas pelo envelhecimento (STANKOWSKA et al., 2017).

Tem baixa biodisponibilidade e sua reduzida solubilidade em água reduz a taxa de absorção via oral e inviabiliza a administração via intravenosa, e a presença de sítios lábeis aos metabólitos faz com que sofra metabolismo de primeira passagem. Tem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas, sendo necessário ultrapassar uma série de barreiras farmacocinéticas para tornar-se uma molécula efetiva para o tratamento da doença de Alzheimer (SANTIAGO et al., 2015).

RESVERATROL

O resveratrol é uma substância encontrada na natureza em forma de polifenól, a maioria deste composto é encontrado na pele e na semente da uva e em seus derivados, sendo assim um composto também presente no vinho. Promove a inibição da cascata do ácido araquidônico, inibindo COX-1, COX-2 e a síntese de tromboxanos, contribuindo assim, para a prevenção de aterosclerose, ação cardioprotetora, neuroprotetora, antienvhecimento e anticancerígena (MARTINS, NICOLETTI, 2016).

É rapidamente absorvido e metabolizado em via oral, e seus metabólitos são excretados na urina. Estudos tem demonstrado que sua absorção por via oral é

de 70% a 75% e com a administração de 25 mg, sua concentração plasmática pode chegar de 1 a 5 ng/ml (REGE et al., 2014).

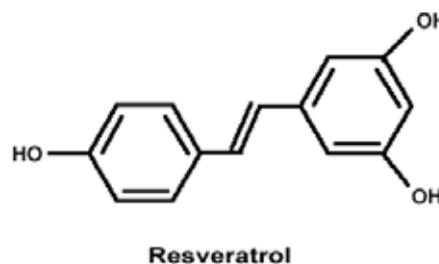


Figura 2. Estrutura química do resveratrol.
Fonte: CHEMSPIDER, 2019

Uso do resveratrol

Tem demonstrado atividades farmacológicas com ação anti-agregante plaquetária, ação vasodilatadora, ação anti-esclerótica, antioxidante lipídico, diminuição do colesterol sérico e diminuição na concentração de triglicerídeos (VILLAFLORES et al., 2012).

Efeitos como anticarcinogênico, anti-inflamatório, anti-obesidade, cardioprotetor e proteção contra oxidação e toxicidade, prevenindo o processo de apoptose dos neurônios, propondo-se também ser neuroprotetor em doenças degenerativas, principalmente na doença de Alzheimer (LOUREIRO et al., 2017).

Vários estudos realizados in vitro e in vivo dão a hipótese que o resveratrol possui grande potencial para prevenir a neurodegeneração associada ao envelhecimento. Tem demonstrado potencial característica para o desenvolvimento de novos fármacos. Estima-se a possibilidade de seu uso ser essencial na proteção neuronal, e em outras circunstâncias que podem estar presentes no desenvolvimento da doença de Alzheimer (PORQUET et al., 2012).

Também têm demonstrado ações neuroprotetivas, pois ativa o membro da família SIRT1 sirtuins que são codificados por sete genes (SIRT1-7). Sendo o SIRT1 a mais envolvida em processos fisiológicos e patológicos, como, apoptose, diabetes, câncer, distúrbios cardiovasculares e neurodegeneração. Suas características neuroprotetoras se dá tanto *in vitro* como em *in vivo* em modelos de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e epilepsia (ALBANI et al.,2010).

A ampla pesquisa realizada nas principais bases de dados para os fármacos curcumina e resveratrol, trouxe como resultados imediatos a percepção quanto a viabilidade destes fármacos no tratamento de distúrbios neurodegenerativos, especificamente as demências. A ação anti-stress oxidativo, além da capacidade anti-inflamatória, destas duas substâncias, abre caminho para o aperfeiçoamento destas moléculas ou o surgimento de novos compostos capazes de atuar com maior eficácia em situações onde a perda neuronal traga consequências negativas aos indivíduos.



Figura 3. Proporção de artigos abordados por temas do estudo.

Foram coletados inicialmente 47 artigos dos quais selecionamos 30 para a realização do trabalho. Dos 30 selecionados apuramos que 8 abordam resultados sobre o uso de curcumina, 10 abordam

resultados sobre o uso do resveratrol, 12 abordam a epidemiologia, diagnóstico, tratamento, farmacologia clínica e praticamente todos abordam a fisiopatologia da DA. Notamos uma distribuição equitativa quanto às origens da publicação, fato relevante que demonstra o interesse geral para a pesquisa de fármacos de origem natural no tratamento da DA. A curcumina, notadamente de origem indiana, vem sendo estudada em outros grandes centros de pesquisa ao redor do mundo, enquanto o resveratrol demonstrou em todas as publicações, alta viabilidade no tratamento de doenças neurodegenerativas.

DISCUSSÃO

Mesmo com diversas pesquisas, ainda não foi encontrada a cura de DA. Porém, vários estudos trouxeram a descoberta de tratamentos farmacológicos que retardam a progressão da doença e de seus danos cognitivos (PINTO et al., 2015).

Tanto a curcumina como o resveratrol demonstraram possíveis atividades para a prevenção da agregação de proteínas β -amilóide, porém as duas têm características limitadas para o tratamento da DA (ALLOZA et al., 2007). Ambos podem ser úteis para a prevenção da neurodegeneração ou lentidão deste processo, sendo benéfica sua utilização antes do aparecimento dos sintomas relacionados às demências (MAZZANTI, GIACOMO, 2016).

A ação antioxidante da curcumina demonstrou atividades contra a apoptose das células nervosas, podendo ser útil para a prevenção da degeneração celular. Testes realizados demonstraram que a curcumina é capaz de reduzir em quantidade significativa o depósito de proteínas-amilóides no córtex cerebral. Por apresentar algumas propriedades anti-amilóide e antioxidante, tem forte potencial para se tornar um fármaco efetivo para a prevenção ou tratamento da DA (MATHEW et al., 2012).

O resveratrol demonstrou efeitos contra muitas



doenças neurodegenerativas, por conter ação antioxidante e neuroprotetora, podendo promover a diminuição nos sintomas da doença de Alzheimer, sendo assim, pode ser recomendado como uso no desenvolvimento de novos fármacos (PINTO et al., 2015). Por ter rápida metabolização, sua quantidade no sangue permanece abaixo do esperado, sendo necessária doses muito altas para obter algum efeito (PORQUET et al., 2012). Em estudo realizado foi constatado a diminuição de 92% da agregação das β -amiloides com o uso do extrato feito a partir da casca da uva (LOUREIRO et al., 2017).

CONCLUSÃO

Desde o final dos anos 90, os medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer baseiam-se em fármacos anticolinérgicos, com o objetivo de melhorar o aproveitamento da acetilcolina na fenda sináptica, levando assim a necessidade de novos estudos que tragam uma forma de tratamento mais específico e eficaz. Embora o estudo tenha sido realizado com a curcumina e o resveratrol, observou-se que a curcumina por ter propriedades neuroprotetoras, pode ser considerada com mais efeitos para o tratamento da DA. Porém, ambas demonstraram ação antioxidante, anti-inflamatória e na diminuição dos agregados de β -amilóide no sistema nervoso central. Mesmo que ainda não se comprove a eficácia da curcumina e do resveratrol como futura molécula para a produção de novos fármacos, as pesquisas demonstraram que há a possibilidade do uso dessas substâncias devido as suas características, sendo favorável que se continue estudando sobre o assunto para que novas descobertas sejam feitas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANI, D.; POLITO, L.; SIGNORINI, A.; FORLONI, G. Neuroprotective properties of resveratrol in diferente neurodegenerative disorders. *IUBMB* 36(5):370-376, 2010.

ALLOZA, M.G.; BORRELLI, L.A.; ROZKALNE, A.; HYMAN, B.T.; BACSKAI, B.J. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*,

disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in na Alzheimer mouse model. *J. Neurochem.* 102:1095-1104, 2007.

BRASIL. Portaria Nº 1298, de 21/11/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Ministério da Saúde*, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1298_21_11_2013.html. Acesso em: 15/02/2018 às 07:17.

CAVALCANTI, J.L.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev. Bras. Neurol.* 48(4):21-29, 2012.

CHEMSPIDER. The Royal Society of Chemistry. Curcumin. Disponível em <http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=curcumin>, acesso em 01/01/2019.

CHEMSPIDER. The Royal Society of Chemistry. Disponível em <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.392875.html?rid=c0bc95e7-9254-40b5-aa1b-91612fe19930>, acesso em 01/02/2019.

ISAEV, N.K.; STELMASHOOK, E.V.; GENRIKHS, E.E.; OBORINA, M.V.; KAPKAEVA, M.R.; SKULACHEV, V.P. Alzheimer's Disease: an Exacerbation of Senile Phenoptosis. *Biochem.* 12(80):1578-1581, 2015.

LOUREIRO, J.A.; ANDRADE, S.; DUARTE, A.; NEVES, A.R. Resveratrol and Grape Extract-loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 22: 277, 2017.

MARTINS, P.P.; NICOLETTI, M.A. Polifenóis no vinho: resveratrol e seus benefícios. *Infarma Ciên. Farm.* 28(4):2016-255, 2016.

MATHEW, A.; FUKUDA, T.; NAGAOKA, Y.; HASUMURA, T.; MORIMOTO, H.; YOSHIDA, Y.; MAEKAWA, T.; VENUGOPAL, K.; KUMAR, D.S. Curcumin Loaded-PLGA for Potential Use in Alzheimer's Disease. *Plos One*, 7(3):e32616, 2012.

MAZZANTI, G., GIACOMO, S.D. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What is the Clinical Evidence? *Molecules*, 21,1243, 2016.

MOLARI, F. Evidências Fisiopatológicas, Diagnóstico e Terapia. Monografia. Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, 2011.

PARDI, P.C.; SANTOS, G.A.A.; SILVA, G.J.C.; BRAZ, R.G.; OLAVE, E. Biomarcadores y marcadores de imagen de la enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Morphol.* 35(3):864-869, 2017.

PERES, A.S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. *REINPEC* 2(1):2446-6778, 2015.

PINTO, R.S.; RODRIGUES, E.M.; BARROS, K.B.N.T.; VASCONCELOS, L.M.O.; GIRÃO, F.J.; LOBO, P.L.D.;



FONTELES, M.M.F. Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. *Boletim Informativo Geum*, 6(1):16-25, 2015.

PORQUET, D.; CASADESÚS, G.; BAYOD, S.; VICENTE, A.; CANUDAS, A.M.; VILAPLANA, J.; PELEGRÍ, C.; SANFELIU, C.; CAMINS, A.; PALLÀS, M.; VALLE, J. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35:1851-1865, 2012.

REGE, S.D.; GEETHA, T.; GRIFFIN, G.G.; BRODERICK, T.L.; BABU, J.R. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. *Front. Aging Neurosci.* 6:218, 2014.

SANTIAGO, V.S.; SILVA, G.P.M.; RICARDO, D.D.; LIMA, M.E.F. Curcumina, o pó dourado do açafão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. *Quím. Nova*, 38(4):538-552, 2015.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. Psiquiatr.* 30(1 Supl), 2008.

STANKOWSKA, D.L.; KRISHNAMOORTHY, V.R.; ELLIS, D.Z.; DRISHNAMOORTHY, R.R. Neuroprotective effects of curcumin on endothelin-1 mediated cell death in hippocampal neuron. *Nutr. Neurosci.* 20(5):273-281, 2017.

VILLAFLORES, O.B.; CHEN, Y.; YEH, J.; WU, T. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 51:515 -525, 2012.

ZHENG, K.; ZHANG, J.; ZHANG, Y.; CHEN, X. Curcumin inhibits appoptosin-induced apoptosis via upregulating heme oxygenase-1 expression in SH-SY5Y cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 36:544-552, 2015.