



MEDICINA

O veneno do remédio

Efeitos nocivos limitam potenciais usos terapêuticos da curcumina

SALVADOR NOGUEIRA

A curcumina, substância encontrada no pó amarelo-alaranjado extraído da raiz da curcuma ou açafraão-da-índia (*Curcuma longa*), aparentemente pode ajudar a combater vários tipos de câncer, o mal de Parkinson e o de Alzheimer e até mesmo retardar o envelhecimento. Usada há quatro milênios por algumas culturas orientais, apenas nos últimos anos passou a ser investigada pela ciência ocidental, com resultados surpreendentes em alguns casos e alarmantes em outros. Estudos conduzidos na Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto (USP-RP), interior do estado, indicam que em dosagem baixa a curcumina previne danos no material genético das células provocados por compostos tóxicos. Em teores elevados, porém, a curcumina pode até matá-las.

Recentemente a curcumina vem sendo tratada como panaceia pelos meios de comunicação ávidos por dicas de saúde. Corante rotineiro na indústria alimentícia, ela está presente nos mais diversos produtos, de biscoitos a sorvetes, de sopas a margarinas. Também é a base de condimentos como o *curry*. Na Índia, aliás, seguindo a dieta típica do país, as pessoas chegam a consumir ao redor de dois gramas de curcumina por dia. Nos países ocidentais, onde a quantidade nos alimentos é bem menor, a expectativa de que a curcumina possa melhorar a qualidade de vida e prevenir doenças a transformou num suplemento alimentar.



Curcuma: usado como tempero, extrato obtido do açafraão-da-índia é rico em curcumina



Mas alguns pesquisadores alertam: vale a pena levar em conta um velho ditado segundo o qual a diferença entre o remédio e o veneno está na dose – uma adaptação do que teria escrito no século XVI o médico, botânico e alquimista suíço Paracelso. É basicamente isso que vêm sugerindo as pesquisas realizadas pelo grupo de Lusânia Maria Gregg Antunes, pesquisadora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP em Ribeirão Preto. “Foi muito divulgado no final do ano passado, até em programas de TV, que a curcumina teria um efeito

protetor contra o câncer, e só foi dito que quanto maior o consumo, maior a proteção”, afirma Lusânia. “Mas a gente sabe, pelos dados disponíveis, que não é bem assim.” Pesquisadores da Universidade de Sevilha também alertaram para o risco-benefício da curcumina como agente terapêutico.

O interesse inicial do grupo de Ribeirão era estudar o potencial antimutagênico da curcumina, ou seja, sua capacidade de diminuir danos e alterações no material genético (DNA) das células. “Começamos nossos estudos

tentando observar redução de danos na estrutura dos cromossomos e depois na sequência do próprio DNA”, conta a pesquisadora. Os testes foram feitos tanto com células (*in vitro*) como em animais (*in vivo*) para verificar se a curcumina, com atividade antioxidante já demonstrada, também evitaria mutações no material genético celular.

Essas pesquisas iniciaram-se mais de 10 anos atrás e hoje formam um corpo que justifica o alerta. Nos primeiros testes, o grupo de Lusânia usou uma cultura de células de ovário de

hãster chinês, escolhidas pelos cromossomos grandes. Depois de tratar as células com o quimioterápico bleomicina, de conhecido poder mutagênico e usado contra leucemia, e com radiação, também capaz de induzir danos no material genético, os pesquisadores aplicaram em três grupos de células concentrações diferentes de curcumina. A expectativa era que a substância encontrada na curcuma reduzisse as alterações nos cromossomos. Mas aí veio a surpresa. As doses menores (2,5 e 5 microgramas de curcumina por mililitro) produziram um efeito antimutagênico, enquanto a dosagem mais alta, 10 microgramas por mililitro, provocou a reação contrária: mais mutações do que as observadas nas células não tratadas com curcumina.

Ante esses resultados, concluiu-se que nem sempre a curcumina produz um efeito benéfico. Uma quantidade grande demais pode ter um efeito oposto ao de concentrações menores. É o remédio se transformando em veneno.

Neuroproteção - Mais recentemente, alguns trabalhos começaram a sugerir que a curcumina, além de suas propriedades antioxidantes – ela reduz a formação de radicais livres prejudiciais às células –, também poderia apresentar um efeito neuroprotetor, o que a tornaria uma potencial candidata a combater doenças neurológicas hoje incuráveis, como Parkinson ou Alzheimer. O farmacêutico Leonardo Mendonça, do grupo de Lusânia, também colocou essa assertiva à prova em 2009, com um estudo *in vitro* feito com células de rato denominadas PC12, originárias da glândula adrenal e precursoras de neurônios.

Para induzir os danos às células, os pesquisadores usaram cisplatina, um quimioterápico agressivo, em diferen-



Em flor: açafreão-da-índia, nativo do sul da Ásia

LUCIEN MONFILS/WIKIMEDIA COMMONS

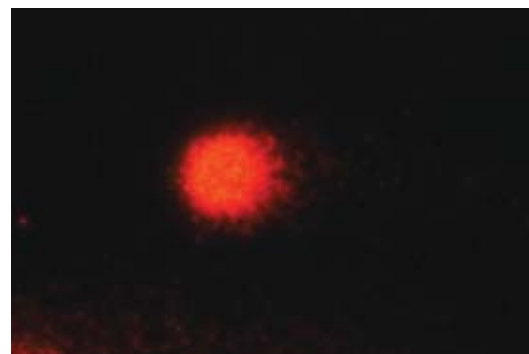
tes concentrações. Como nos estudos com as células de ovário, usaram doses variadas da curcumina para avaliar um possível efeito protetor. Os resultados foram basicamente os mesmos: nas concentrações menores, a curcumina ajudou a proteger as células da ação deletéria da quimioterapia. Mas, nas doses mais altas, o efeito se inverteu e os danos foram ainda maiores que os observados entre as células tratadas com cisplatina, mas não com curcumina.

A essa altura, estava mais claro que o efeito da curcumina nem sempre era protetor. Mas por quê? Aparentemente, após uma determinada dose, a substância passava a contribuir para a formação de radicais livres, em vez de impedi-la. O mecanismo molecular exato ligado a esse efeito, porém, ainda está longe de ser esclarecido. E o mais intrigante é que os experimentos da equipe de Lusânia com ratos não permitiram verificar as mesmas propriedades nocivas vistas nos estudos com células em cultura.

Parecem ser duas as razões para o fato de os estudos *in vivo* não mostrarem os mesmos efeitos danosos dos testes *in vitro*. A primeira é que a chamada biodisponibilidade da curcumina, a capacidade de o organismo a absorver, é bastante baixa. Isso significa que as doses administradas pelo grupo de Lusânia aos animais podem ter sido baixas demais para provocar algum efeito deletério. A segunda razão é que no organismo a curcumina é metabolizada no intestino, antes mesmo de entrar na corrente sanguínea, e depois novamente no fígado, o que terminaria por protegê-lo de uma eventual dose excessiva dessa substância.

Como um cometa

A sequência de imagens ao lado mostra danos no material genético de célula de fígado provocados por compostos mutagênicos



O PROJETO

Neurotoxicidade induzida pelo quimioterápico cisplatina: possíveis efeitos citoprotetores dos antioxidantes da dieta curcumina e coenzima Q10

MODALIDADE

Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

COORDENADORA

LUSÂNIA MARIA GREGGI ANTUNES - USP-RP

INVESTIMENTO

R\$ 117.914,06

Ante essas dúvidas, a equipe volta à bancada em 2010 com o objetivo de criar um modelo *in vitro* que esteja mais próximo do que se vê *in vivo*. “Estamos começando o estudo com células que conseguem fazer essa metabolização e que devem permitir comparar melhor os resultados [in vitro com os in vivo]”, explica Lusânia. Caso esse esforço seja bem-sucedido, deve se tornar possível começar a especular sobre qual seria a dosagem máxima segura para ingestão oral por seres humanos. Hoje os estudos só são capazes de mostrar que, depois de uma determinada quantidade, a curcumina faz mal. Mas, como quase todos os testes foram *in vitro*, não permitem calcular a dosagem ameaçadora para um organismo. Isso porque a ingestão de alguns gramas de curcumina resulta em concentrações muito baixas no sangue, medidas em nanogramas, bem menos do que a quantidade a que as

células são submetidas em laboratório. O grupo também pretende investigar quais genes a curcumina ativa e desativa dentro das células, numa tentativa de elucidar o mecanismo molecular por trás de efeitos tão diversos.

Se por um lado a questão da dosagem e a da toxicidade preocupam, por outro, alguns estudos, feitos por brasileiros inclusive, mostram resultados animadores do uso da curcumina contra certos tipos de câncer.

O grupo do urologista Miguel Srougi, da Faculdade de Medicina da USP, tem trabalhado com a perspectiva de usar a curcumina contra tumores de próstata e de bexiga. Nas culturas de células em laboratório, eles observaram um efeito impressionante: a curcumina levou as células dos tumores ao suicídio – acionou a apoptose, a morte celular autoinduzida. O resultado é particularmente surpreendente se levar-se em consideração o fato de que os tumores em geral são formados por células que sofreram mutações e se recusam a morrer, multiplicando-se furiosamente.

Ação localizada - No estudo do câncer de bexiga, a equipe de São Paulo foi mais longe: realizou uma série de experimentos *in vivo*, com camundongos. Os testes mostraram um efeito localizado contra as células cancerosas, sem danos colaterais nos animais. “Está nos planos fazermos no futuro próximo testes clínicos com a curcumina contra o câncer de bexiga, possivelmente para ser usada como segunda linha de tratamento”, explica Kátia Leite, pesquisadora do grupo de Srougi.

A vantagem no caso dos tumores de bexiga é a facilidade de aplicação direta da curcumina. É possível injetá-la dire-

tamente na bexiga, via uretra, de forma que as concentrações que chegam ao tumor são suficientes para afetá-lo. Quando a administração é por via oral, isso se torna mais difícil, em razão da pouca capacidade de absorção do organismo. Essa constatação ajuda a explicar por que muitos pesquisadores dizem que as pessoas não deveriam se animar muito em incluir curcumina na dieta por seus potenciais efeitos medicinais.

Mas, de novo, nem mesmo como medicamento, com uso específico e dosagem controlada, a curcumina é a solução para todos os males. Um estudo realizado pelo americano Mark Miller, da Universidade Wake Forest, e apresentado em novembro de 2009 em um congresso em Ouro Preto, interior de Minas Gerais, mostrou que, em testes contra câncer de pulmão feitos com camundongos transgênicos, a curcumina agravou o problema, em vez de combatê-lo.

O desafio agora é decifrar precisamente como a curcumina age no organismo, para compreender como ela pode, em alguns casos, fazer bem, e em outros, mal. “Ainda estamos muito longe de entender os mecanismos exatos de ação da curcumina”, explica Kátia. “Por isso mesmo ainda precisamos de muitas outras pesquisas.” ■

Artigos científicos

1. MENDONÇA, L.M. *et al.* Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of curcumin in PC12 cells. **Mutation Research**. v. 675, p. 29-34. 2009.
2. LEITE, K.R.M. *et al.* Effects of curcumin in an orthotopic murine bladder tumor model. **International Brazilian Journal of Urology**. v. 35, p. 599-607. Set./Out. 2009.

