

LUMA COLLINO

“Curcumina: de Especiaria à Nutracêutico”

Araraquara-SP
2014

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA



Luma Collino

“Curcumina: de Especiaria à Nutracêutico”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti

Araraquara-SP
2014

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIACÕES

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Nutrição	14
1.2 Alimentos funcionais	15
1.3 Alimento funcional x Nutraceutico	19
1.4 <i>Curcuma longa</i> L.....	23
1.5 A curcumina	30
1.6 Os alvos biológicos da curcumina.....	33
2. OBJETIVOS.....	35
3. METODOLOGIA	36
4. OS ALVOS MOLECULARES DA CURCUMINA	38
4.1 As propriedades biológicas da curcumina	40
4.1.1 Ação anti-inflamatória.....	41
4.1.2 Ação antioxidante.....	46
4.1.3 Ação antidiabética.....	50

4.1.4 Ação antitumoral	52
4.1.5 Ação antiviral.....	54
4.1.6 Ação antifúngica.....	58
4.1.7 Ação antiparasitária.....	59
4.1.8 Ação antibacteriana.....	60
5. BIODISPONIBILIDADE DA CURCUMINA	61
5.1 Substâncias adjuvantes - Piperina.....	63
5.2 Análogos moleculares de curcumina	65
5.3 Sistemas inovadores de entrega	68
5.3.1 Sistemas coloidais – nanopartículas poliméricas e lipossomas	68
5.3.2 Complexação com ciclodextrina.....	71
6. CONCLUSÃO	74
7. REFERÊNCIAS.....	75
8. FOLHA DE ASSINATURAS	88

RESUMO

A ideia de uma nutrição que, além de suprir as necessidades nutricionais básicas do organismo também tem como objetivo a prevenção de doenças, ganha cada vez mais ênfase sobre a égide dos alimentos funcionais e dos nutracêuticos. Nesse contexto a curcumina, um pigmento amarelo-alaranjado extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* L. se destaca como um promissor nutracêutico, apresentando um amplo potencial terapêutico e a cada dia encontra maior embasamento científico com a elucidação de seus mecanismos de ação sobre vários alvos moleculares importantes para a fisiopatologia de diversas doenças. A curcumina é bastante conhecida e explorada pela medicina asiática tradicional, principalmente pelas medicinas Ayurvédica e Chinesa. Utilizando o Pubmed e o Scielo como banco de dados para a pesquisa de trabalhos científicos, foi elaborada uma revisão bibliográfica com a compilação de estudos com diversos enfoques em relação à curcumina, a saber: *i*) características físico-químicas da curcumina; *ii*) propriedades anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética, antitumoral, antiviral, antibacteriana, antiparasitária e antifúngica; *iii*) estratégias recentemente utilizadas para melhorar sua biodisponibilidade, tais como co-administração da piperina, síntese de análogos moleculares e sistemas inovadores de entrega como os sistemas coloidais (lipossomas e nanopartículas) e a complexação com ciclodextrina.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Plantas conhecidas como açafrão: açafrão verdadeiro (<i>Crocus sativus</i> L.) e açafrão da Índia (<i>Curcuma longa</i> L.)	26
Figura 2. Planta <i>Curcuma longa</i> L.	27
Figura 3. Estruturas organizadas do rizoma da <i>Curcuma longa</i> L.	28
Figura 4. Estrutura química dos pigmentos curcuminoides isolados do rizoma da <i>Curcuma longa</i> L.	30
Figura 5. Via de biossíntese da curcumina.....	31
Figura 6. Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico.....	32
Figura 7. Ativação das vias de sinalização do NF- κ B (A) e do AP-1 (B) promovida pelo TNF- α	44
Figura 8. Cascata do ácido araquidônico.....	45
Figura 9. Reação de Fenton.....	49
Figura 10. Via metabólica da biossíntese de <i>novus</i> de IMP.....	55
Figura 11. Metabolismo da curcumina.....	62
Figura 12. Estrutura molecular da piperina, principal constituinte químico de <i>Piper nigrum</i> L. e <i>Piper longum</i> L.	64
Figura 13. Estrutura dos análogos monocarbonilados de curcumina sem a porção β -dicetona.....	65
Figura 14. Estrutura dos análogos de curcumina monocarbonilados simétrico.....	66
Figura 15. Estrutura dos compostos 3B8 (A) e 3B9 (B)	67
Figura 16. Análogo de curcumina composto 23.....	67
Figura 17. Estrutura dos três análogos de curcumina GO-Y030, FLLL-11 e FLLL-12..	68

Figura 18. Curcumina incorporada a nanopartículas	69
Figura 19. Molécula de curcumina encapsulada em lipossoma.....	70
Figura 20. Ligação da molécula de curcumina à CD (A) e formação do complexo ciclodextrina-curcumina (B).....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descritores e publicações encontradas no PubMed na primeira etapa de busca.....	36
Tabela 2. Exemplos de alvos moleculares da curcumina	39
Tabela 3. Sistemas de defesa antioxidante	48
Tabela 4. Atividade antiviral da curcumina	57

LISTA DE ABREVIÇÕES

ADA: *American Dietetic Association*

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

ANA: *American Nutraceutical Association*

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AP-1: *Activator Protein 1*

ATP: Adenosina Trifosfato

ATPase: Adenylpyrophosphatase

Bcl-2: *B-cell lymphoma 2*

Bcl-xL: *B-cell lymphoma-extra large*

CAT: Catalase

CC: Cromatografia em Coluna

CCF: Cromatografia em camada fina

CD: Ciclodextrinas

CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência

CLAE-FR: Cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa

c-Myc: *c-Mycproto-oncogene*

COOPERAÇÃOFRÃO: Cooperativa dos Produtores de Açafrão de Mara Rosa e Região

COX-2: Ciclo-oxigenase-2

CTCAF: Comissão de Assessoramento Técnico Científico em Alimentos Funcionais e

Novos Alimentos

Cu: Cobre

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DNA: *Deoxyribonucleic acid*

EGF: *Epidermal growth factor*

EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

EPCR: *Endothelial Protein C Receptor*

ELAM-1: *Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule-1*

ENA: *European Nutraceutical Association*

ERG3: Ergosterol 3

ERK: *Extracellular Signal Regulated Kinases*

ERO: Espécies reativas de oxigênio

Fas: *Fas cell surface death receptor*

FDA: *Food and Drug Administration*

Fe: Ferro

FGF: *Fibroblast growth factor*

FOSHU: *Food for Specified Health Use*

FUFOSE: *Functional Food Science in Europe*

GMP: Guanina 5'-monofosfato

GPx: Glutathione peroxidase

GSH: Glutathione reduzida

GTP: Guanosina 5'-trifosfato

H₂O: Água

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio

HER2: *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

HPV: *Human Papiloma Virus*

5-HPETE: *5-Hydroperoxyeicosatetraenoic acid*

HSV: *Herpes Simplex Virus*

HTLV-1: *Human T lymphotropic virus type 1*

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule 1*

IFIC: *International Food Information Council*

IFT: *Institute of Food Technologists*

IKK: *I kappa B kinase*

IL: *Interleucina*

ILSI: *International Life Sciences Institute*

IMP: *Inosina 5'-monofosfato*

IMPDH: *Inosina monofosfato desidrogenase*

iNOS: *inducible Nitric Oxide Synthase*

I κ B: *Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor*

JEV: *Japanese encephalitis virus*

JNK: *c-Jun N-terminal Kinase*

JunD: *Proteína proto-oncogênica JunD*

LOX: *Lipoxigenase*

LPS: *Lipopolissacarídeo*

LT: *Leucotrienos*

LTR: *Long Terminal Repeat*

MAC: *Análogos Monocarbonilados da curcumina*

Malonil-CoA: *Malonil coenzima A*

MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MAPKK: *Mitogen-Activated Protein Kinases Kinases*

MCP-1: *Monocyte chemotactic protein 1*

MHC: *Major Histocompatibility Complex*

MIC: *Minimum inhibitory concentrations*

MMP9: *Matrix metalloproteinase 9*

Mn: Manganês

mTOR: *mammalian Target Of Rapamycin*

NAD⁺: Nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma oxidada

NADH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma reduzida

NF-E2: *Nuclear factor erythroid 2*

NF-κB: *Nuclear factor kappa B*

NRF-2: Nuclear Related Factor-2

O₂: Oxigênio molecular

¹O₂: Oxigênio singlet

O₂^{•-}: Radical superóxido

-OCH₃: Metoxila

OH[•]: Radical hidroxila

P: *Phosphate*

p21: proteína 21

p53: proteína 53

PAL: Enzima fenilalanina amonialiase

PG: Prostaglandina

PGG2: Prostaglandina G2

PGH2: Prostaglandina H2

PGI: Prostaciclina

PKB: *Protein Kinase B*

RNA: *Ribonucleic acid*

Se: Selênio

SOD: Superóxido desmutase

SREBF1: *Sterol Regulatory Element-Binding Transcription Factor 1*

STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*

Tat: *Trans-activator of transcription*

THC: Tetrahidrocurcumina

TLR4: *Toll-like receptor 4*

TNFR2: *Tumor Necrosis Factor Receptor 2*

TNF- α : *Tumor necrosis factor alpha*

TRAF: *Tumor Receptor-Associated Factors*

Tx: Tromboxano

UNESP: Universidade Estadual Paulista

UPS: *Ubiquitin-Proteasome System*

USP: Universidade de São Paulo

VCAM-1: *Vascular cell adhesion molecule 1*

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

VHC: Vírus da hepatite C

XMP: Xantosina 5'-monofosfato

Zn: Zinco

1. INTRODUÇÃO

1.1 Nutrição

O conceito básico da nutrição, restrito somente ao fornecimento de nutrientes essenciais para o organismo está evoluindo e atualmente tem como objetivo também aumentar o tempo e a qualidade de vida das pessoas, e está cada vez mais em destaque (ANGELIS,2001). Uma nova concepção da relação entre saúde e dieta está se consolidando com ênfase nos aspectos positivos da alimentação “saudável” (LIPI et al., 2012). Embora a ligação entre nutrição e saúde seja conhecida e utilizada há milênios, com destaque para os povos orientais, a ideia de uma nutrição com abordagem preventiva vem se fortalecendo e se propagando rapidamente nas últimas décadas sobre a égide dos alimentos funcionais e dos nutracêuticos (SGARBIERI & PACHECO, 1999).

Essa nova abordagem da nutrição está ocorrendo devido a vários fatores, tais como: *i)* o crescente número de trabalhos científicos publicados, demonstrando a relação entre dieta e desenvolvimento de diversas patologias¹(ANJO, 2004); *ii)* a crescente expectativa de vida da população e com ela o aumento nos índices de doenças ligadas ao envelhecimento (GONZÁLEZ-SARRÍAS et al., 2013); *iii)* o novo estilo de vida da população, que expõe o homem a uma gama de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como o consumo de dietas ricas em gorduras saturadas,

¹Dados epidemiológicos demonstrando a baixa incidência de algumas doenças em determinados povos, alertou pesquisadores para a dieta que eles tinham como base. Os esquimós com sua alimentação baseada em peixes e frutos do mar, ricos em ômega 3 e 6, apresentam baixos índices de doenças cardíacas, assim como os franceses com o consumo do vinho tinto, rico em compostos fenólicos. Os orientais consomem a soja, rica em fitoestrogênio e apresentam baixos índices de câncer de mama. Esses exemplos ajudaram a iniciar a busca sistemática da relação entre dieta e saúde (ANJO, 2004).

gorduras *trans* e açúcares simples, alimentos refinados pobres em carboidratos complexos e fibras, além de fatores como o estresse, sedentarismo, tabagismo e o alcoolismo (VOLP et al., 2009). A combinação destes fatores culmina em um número crescente de doenças crônicas e degenerativas, tais como a obesidade, o diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares aterotrombóticas, osteoporose, Alzheimer, Parkinson e vários tipos de câncer (LIPI et al., 2012; GONZÁLEZ-SARRÍAS et al., 2013).

Assim, a ênfase na busca por alimentos que contribuam para a obtenção de uma saúde adequada tem aumentado significativamente em todo o mundo, demonstrando a necessidade de se ingerir vários tipos de alimentos contendo nutrientes essenciais para o organismo bem como a ingestão de compostos bioativos, importantes por seus diferentes efeitos fisiológicos no organismo (VOLP et al., 2009).

Os compostos bioativos são substâncias que podem estar presentes na composição dos alimentos, mas que não são classificados como nutrientes; a cada dia aumenta o número de evidências mostrando a importância desses compostos na redução dos riscos de doenças (COZZOLINO, 2012).

1.2 Alimentos funcionais

Historicamente, a utilização de alimentos com a finalidade de promover a saúde ou reduzir o risco de doenças teve início no Japão, em meados de 1980, com o conceito de alimentos funcionais (SGARBIERI & PACHECO, 1999 *apud* ARAI, 1993).

A ideia de promover a saúde através da ingestão de alimentos funcionais foi criada por incentivo de cientistas do Ministério da Saúde e Bem estar do Japão, principalmente em função do aumento da população idosa e da preocupação, tanto da população em geral como do governo, na prevenção das doenças crônicas e degenerativas. Assim, no

ano de 1990 esses alimentos passaram a fazer parte de uma categoria denominada FOSHU (*Food for Specified Health Use*) (COZZOLINO, 2012).

Segundo Cozzolino (2012), a definição para essa nova categoria de alimentos foi “alimentos projetados e processados para suprir funções relacionadas aos mecanismos de defesa do organismo, controle do ritmo corporal e prevenção e recuperação de doenças”.

Em 1991, os alimentos funcionais japoneses, conhecidos como FOSHU, foram regulamentados e passaram a ser comercializados recebendo um selo de aprovação do Ministério da Saúde e Bem Estar. Este selo era fornecido após a apresentação de provas científicas de seus potenciais benefícios à saúde (KWAK & JUKES, 2001).

Após esta iniciativa do Japão, a ideia de alimentos funcionais passou a ser discutida em outros países, porém nenhuma definição universal foi estabelecida, somente no Japão esses alimentos são reconhecidos legalmente nessa nova categoria (BALDISSERA et al., 2011).

No Brasil, ainda no início da década de 90, já existiam pedidos para análise de registro de alimentos que até então não eram reconhecidos como alimentos, dentro do seu conceito tradicional estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do DECRETO-LEI Nº 986, DE 21 DE OUTUBRO DE 1969, o qual considera alimento como “toda substância ou mistura de substâncias, no estado sólido, líquido, pastoso ou qualquer outra forma adequada, destinadas a fornecer ao organismo humano os elementos normais a sua formação, manutenção e desenvolvimento” (BRASIL, 1969; COZZOLINO, 2012).

Com a mudança no enfoque de análise dos alimentos, que passou a considerar o critério de risco, a ANVISA decidiu constituir uma Comissão de Assessoramento Técnico

Científico em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos (CTCAF), que tinha como objetivo estabelecer normas e critérios para a comercialização destes produtos (COZZOLINO, 2012).

Segundo Cozzolino (2012), a CTCAF define alimentos funcionais e novos alimentos como: “alimentos semelhantes em aparência ao alimento convencional, consumido como parte da dieta usual, capaz de produzir efeitos metabólicos ou fisiológicos demonstráveis, úteis na manutenção de uma boa saúde física e mental, podendo auxiliar na redução do risco de DCNT, além de suas funções nutricionais básicas”

Em 1999, foram propostas e aprovadas pela ANVISA regulamentações técnicas para análise desses “Novos Alimentos/Ingredientes” e os chamados “Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde”. Assim, foram criadas as seguintes Resoluções (MORAES & COLLA, 2006; LIRA et al., 2009):

i) Resolução nº 16, de 30 de abril de 1999, que “regulamenta o procedimento de registro dos Novos Alimentos/Ingredientes” (BRASIL, 1999a);

ii) Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999, que “estabelece as diretrizes básicas para a avaliação de risco e segurança dos alimentos” (BRASIL, 1999b);

iii) Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, que “estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e/ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos” (BRASIL, 1999c);

iv) Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999 que “regulamenta o procedimento de registro de alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde em sua rotulagem” (BRASIL, 1999d).

Na União Europeia ainda não existe uma legislação única aceita por todos os países membros, assim a questão regulatória é definida em nível nacional. Entretanto, com o intuito de criar uma rede europeia multidisciplinar para avaliar os trabalhos científicos publicados sobre nutrientes e componentes alimentares com atividade biológica e estabelecer um consenso sobre alterações específicas de alimentos e constituintes, a ILSI (*International Life Sciences Institute*) europeia coordenou uma comissão denominada de FUFOSE (*Functional Food Science in Europe*) (GONZÁLEZ-SARRÍAS et al.,2013).

A ILSI europeia define alimentos funcionais como sendo aqueles que “melhoram ou afetam a função corporal, além do seu valor nutricional normal”, ou seja, alimentos que apresentam uma função maior do que somente nutrir o organismo, ele necessita também apresentar características específicas que contribuam para a redução do risco de doenças (COZZOLINO, 2012; GONZÁLEZ-SARRÍAS et al.,2013).

Nos Estados Unidos, a agência regulatória FDA (*Food and Drug Administration*) não apresenta uma definição oficial para o termo “alimento funcional”, porém algumas organizações, tais como *American Dietetic Association* (ADA), *International Food Information Council* (IFIC) e *Institute of Food Technologists* (IFT) apresentam diferentes definições para alimentos funcionais, mas todas apontando para o conceito de que esses alimentos devam fornecer benefícios adicionais à saúde, especialmente na prevenção de doenças (VOLP et al., 2009; GONZÁLEZ-SARRÍAS et al.,2013).

Somente a autoridade reguladora japonesa reconhece oficialmente o termo “alimento funcional” e estabelece três critérios que o produto deve satisfazer para participar dessa categoria: *i*) devem ser naturais; *ii*) devem ser consumidos como parte da dieta usual; *iii*) devem regular os mecanismos biológicos para prevenir e/ou controlar

uma doença específica (HARDY, 2001). Em outros países o que existe são legislações de alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde nos rótulos dos produtos (ARABBI, 2001).

1.3 Alimento funcional x Nutraceutico

Segundo Moraes & Colla (2006, *apud* ROBERFROID, 2002) “um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado que pode afetar benéficamente uma ou mais funções no corpo, além de possuir efeitos nutricionais, de maneira que seja tanto relevante para o bem estar e a saúde quanto para a redução do risco ao desenvolvimento de uma doença”.

Os alimentos funcionais devem apresentar propriedades benéficas além das nutricionais básicas e serem apresentados na forma de alimentos comuns. São consumidos em dietas convencionais, mas demonstram capacidade de regular as funções corporais de forma a auxiliar na prevenção ao desenvolvimento de doenças, como hipertensão, diabetes, neoplasias, osteoporose e coronariopatias (SOUZA et al., 2003).

É importante ressaltar que os alimentos funcionais devem fazer parte da alimentação usual e que seus efeitos positivos para a saúde devem ser obtidos com quantidades não tóxicas e que exerçam seus efeitos benéficos mesmo após a suspensão da ingestão, e que não se destinem a tratar ou curar doenças, mas a reduzir o risco do aparecimento delas (ANJO, 2004).

Os alimentos podem ser classificados quanto a sua origem, vegetal ou animal; também podem ser classificados quanto aos seus benefícios em seis áreas do organismo: sistema gastrointestinal; sistema cardiovascular; no metabolismo de

substratos; no crescimento, desenvolvimento e diferenciação celular; no comportamento das funções fisiológicas e como antioxidantes (SOUZA et al., 2003).

Segundo Moraes & Colla (2006, *apud* ROBERFROID, 2002), os alimentos funcionais devem apresentar as seguintes características: “são alimentos convencionais e consumidos na dieta usual constituído por componentes naturais, algumas vezes, em elevada concentração ou presentes em alimentos que normalmente não os supririam; apresentar efeitos positivos além do valor básico nutritivo, que pode aumentar o bem-estar e a saúde e/ou reduzir o risco de ocorrência de doenças, promovendo benefícios à saúde além de aumentar a qualidade de vida incluindo os desempenhos físico, psicológico e comportamental; apresentar embasamento científico das suas propriedades funcionais; pode ser um alimento natural ou no qual um componente tenha sido removido; pode ser um alimento onde a natureza de um ou mais componentes tenha sido modificada ou pode ser um alimento no qual a bioatividade de um ou mais componentes tenha sido modificada”.

O alimento funcional tem como objetivo reduzir o risco de doenças, apresentando assim um apelo preventivo. Os nutracêuticos, além de possuir propriedades preventivas também apresenta propriedades terapêuticas. Enquanto os nutracêuticos incluem os suplementos dietéticos, os alimentos funcionais devem estar na forma de um alimento comum (MONTEIRO & MARIN, 2010).

Em termos gerais, não existe uma definição mundialmente aceita para nutracêuticos. A palavra nutracêutico nasceu da fusão de “nutrição” e “farmacêutico” com o intuito de distinguir alimentos funcionais e medicamentos. Este termo foi criado em 1989/1990 por Stephen De Felice, fundador e presidente da *Foundation for Innovation in Medicine* (FIM) nos Estados Unidos (LIRA et al., 2009).

De Felice (1995), define nutracêutico como “um alimento (ou parte de um alimento) que proporciona benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de uma doença. Tais produtos abrangem, de nutrientes isolados, suplementos nutricionais e produtos dietéticos, até alimentos modificados ou “desenhados” geneticamente, passando por fitoquímicos e alimentos processados como bebidas, sopas e cereais” (LIPI et al., 2012).

Já para Zeisel (1999) o nutracêutico é definido como “suplementos alimentares que contenham a forma concentrada de um composto bioativo de alimento, apresentado separadamente da matriz alimentar e utilizado com a finalidade de melhorar a saúde, em doses que excedem aquelas que poderiam ser obtidas de alimentos” (COZZOLINO, 2012).

Se compararmos as definições de De Felice e Zeisel podemos perceber que De Felice aceita que nutracêutico pode ser um alimento, o que não é defendido por Zeisel, que os define como um suplemento alimentar (LIPI et al., 2012)

A *European Nutraceutical Association* (ENA) adota a definição de nutracêutico como “produtos nutricionais que possuem efeitos relevantes para a saúde. Em contraste com os fármacos, estes não são substâncias sintéticas ou compostos químicos formulados para indicações específicas. Eles são produtos que contém nutrientes (em parte na forma concentrada) e são atribuídos à categoria de alimentos” (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2013).

A *American Nutraceutical Association* (ANA) adota a definição estabelecida por De Felice. Já a *Health Canada*, assume que “nutracêutico é um produto isolado ou purificado de alimentos, o qual é vendido sob forma medicinal não usualmente associada com o

alimento. Um nutracêutico demonstra ter benefício fisiológico ou fornece proteção contra uma doença crônica” (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2013).

Apesar dessas associações apresentarem uma definição para nutracêutico, os Estados Unidos, a União Europeia e o Canadá não reconhecem oficialmente esse termo. Assim como no Brasil, a ANVISA também não reconhece o termo nutracêutico (LIRA et al., 2009). Porém, a Resolução n° 02, de 07 de janeiro de 2002, que regulamenta as substâncias bioativas e probióticos isolados, com alegação de propriedades funcional e/ou de saúde, define substância bioativa como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, devendo estar presente em fontes alimentares, seja de origem natural ou sintética (BRASIL, 2002).

Essa definição é semelhante às propostas para nutracêuticos, contudo na parte destinada as considerações feitas ao produto a resolução dispõe que o mesmo não pode ter finalidade medicamentosa ou terapêutica, qualquer que seja a forma de apresentação (tabletes, comprimidos, drágeas, pós, cápsulas, granulados, pastilhas, soluções e suspensões) ou o modo como é administrado (BRASIL, 2002), como também “deve ser seguro para o consumo humano, sem necessidade de orientação e ou acompanhamento médico, a não ser que seja dirigido a grupos populacionais específicos” (BRASIL, 2002). Essas considerações condizem mais com o alvo pretendido pelos alimentos funcionais do que a dos nutracêuticos.

González-Sarrías (2013) propõe requisitos para a identificação de um nutracêutico. Ele o classifica como um tipo de suplemento alimentar, que proporciona uma forma concentrada (extratos, compostos purificados ou combinações) de compostos bioativos, porém todos provenientes de alimentos. As concentrações desses produtos devem ultrapassar aquelas obtidas através de alimentos normais em uma dieta usual

equilibrada. González-Sarrías (2013) defende ainda que “o propósito dos nutracêuticos é melhorar a saúde e o bem-estar fisiológico e psicológico, com reivindicações específicas além de exigências nutricionais convencionais, como para prevenir, retardar ou melhorar patologias, ou complementar os tratamentos farmacológicos sob supervisão médica, porém não com o objetivo de curar doenças”.

Segundo Moraes & Colla (2006 *apud* KRUGER & MANN, 2003) os alimentos funcionais “são compostos que apresentam benefícios à saúde, tais como as alicinas presentes no alho, os carotenoides e flavonoides encontrados em frutas e vegetais, os glucosinolatos encontrados nos vegetais crucíferos, os ácidos graxos poli-insaturados presente em óleos vegetais e óleo de peixe. Estes ingredientes podem ser consumidos juntamente com os alimentos dos quais são provenientes, sendo estes alimentos considerados alimentos funcionais, ou em sua forma individual concentrada, como nutracêuticos”.

Os alimentos funcionais e nutracêuticos podem ser agrupados em seis grandes classes: probióticos e prebióticos; alimentos sulfurados e nitrogenados; vitaminas e antioxidantes; compostos fenólicos; ácidos graxos poli-insaturados e fibras (oligossacarídeos e polissacarídeos) (ZANUZZI et al., 2009).

1.4 *Curcuma longa* L.

O açafrão da Índia (*Curcuma longa* L.) é uma monocotiledônea pertencente à família *Zingiberaceae* subordem *Zingiberoidae* (MATA et al., 2004). Trata-se de uma planta herbácea e perene, de clima tropical quente e úmido, nativa do sudeste asiático, mais precisamente das florestas tropicais da Índia, país de maior produção mundial e onde ocorre a máxima diversidade genética (SASIKUMAR, 2005).

Segundo Maia et al. (1995), o açafrão da Índia também é conhecido popularmente no Brasil como cúrcuma, açafrão, açafrão-da-terra, açafroeira, batatinha amarela, gengibre dourada e mangarataia.

Segundo Sasikumar (2005), o gênero *Curcuma* engloba “aproximadamente 1400 espécies descritas, sendo reconhecidas seis variedades taxonômicas de *Curcuma longa* L. baseadas em taxonomia numérica: *Curcuma longa* var. *typica*, *Curcuma longa* var. *atypica*, *Curcuma longa* var. *camphora*, *Curcuma longa* var. *spiralifolia*, *Curcuma longa* var. *musacifolia* e *Curcuma longa* var. *platifolia*. A maioria das variedades de *Curcuma longa* L. encontradas na Índia e utilizadas agronomicamente são *typica* ou *atypica*”.

A cúrcuma é utilizada na culinária, desde tempos antigos, devido as suas características flavorizantes, corante e conservante de alimentos. Devido a essas características e a proibição do uso de pigmentos sintéticos, como a tartrazina², em diversos países da América do Norte e Europa a cúrcuma ganhou espaço no mercado de aditivos naturais, tendo seu uso empregado nas indústrias alimentícias, têxtil, cosmética e farmacêutica (CECILIO FILHO et al., 2000; MATA et al., 2004).

Além do seu uso culinário, a cúrcuma é bastante conhecida e explorada pela medicina asiática tradicional, principalmente as medecinas tradicionais Ayurvédica e Chinesa, sendo relatado seu uso no tratamento de muitos problemas de saúde, tais como constipação intestinal, doenças de pele e diabetes (GUL et al., 2004).

² Pigmento sintético que proporciona cor amarela, utilizado principalmente como corante pelas indústrias de alimentos, farmacêuticas e de cosméticos. Tem seu uso proibido ou restrito em muitos países. No Brasil seu uso é restrito e regulado pela ANVISA (ANVISA, 2007).

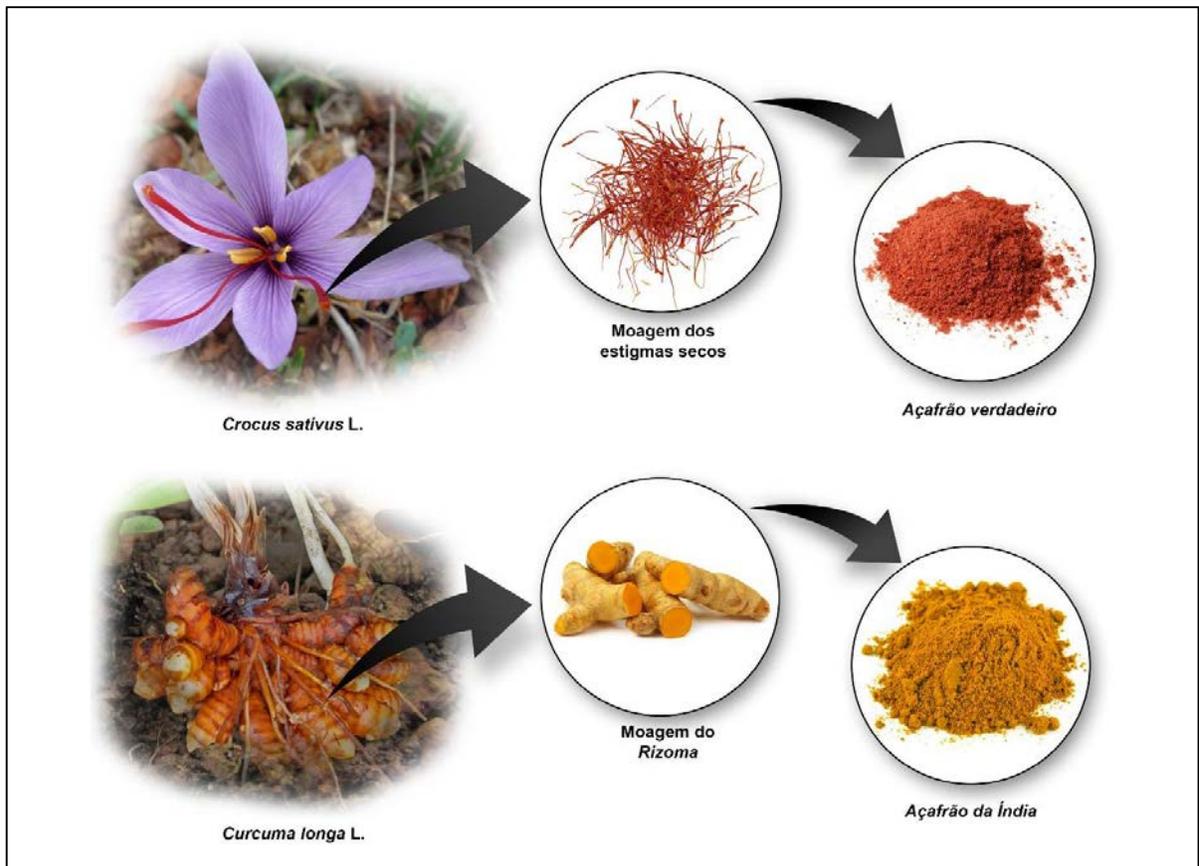
Classificada como uma planta condimentar, o açafrão da Índia é muitas vezes confundido no Brasil com a *Crocus sativus* L.³, uma espécie pertencente à família *Iridaceae* também denominada de açafrão, porém este conhecido como açafrão verdadeiro (CECILIO FILHO et al., 2000).

Apesar de ambas serem utilizadas como corante alimentício, o pigmento de coloração avermelhada da *Crocus sativus* L., é obtido através da moagem dos estigmas secos da planta, em um processo inteiramente manual. Já o pó amarelo-laranja obtido da *Curcuma longa* L. é proveniente da secagem e moagem do seu rizoma (Figura 1).

A cúrcuma foi introduzida no Brasil durante o período colonial; os bandeirantes a utilizavam para demarcar regiões de garimpo (HEID et al., 2012 *apud* MAY et al., 2005). A planta se adaptou bem e hoje é encontrada de modo subespontâneo em vários estados brasileiros (CECILIO FILHO & VILLAS BOAS, 1996), tais como São Paulo, Goiás e Minas Gerais (SEBRAE, 2007).

³ Amplamente cultivada no Irã, Índia e Grécia. Apresenta mais de 150 compostos voláteis. Os principais metabólitos secundários são a crocina (responsável pela cor), picrocrocina (responsável pelo sabor amargo) e o safranal (responsável pelo odor e aroma). A *Crocus sativus* L. apresenta atividades medicinais importantes, como anti-hipertensiva, anticonvulsivante, anti-inflamatória, antioxidante e antidepressiva (SRIVASTAVA, 2010).

Figura 1. Plantas conhecidas como açafrão: açafrão verdadeiro (*Crocus sativus* L.) e açafrão da Índia (*Curcuma longa* L.).



(Fonte de imagem: Wikipédia)

Partes das plantas utilizadas na produção da especiaria. Moagem dos estigmas da flor da *Crocus sativus* L. e moagem do rizoma da *Curcuma longa* L.

O cultivo da cúrcuma tornou-se mais expressivo na década de 60, com a produção na região do município de Mara Rosa, em Goiás, com o intuito de atender a demanda por corantes naturais para as indústrias paulistas (SIGRIST, 2009). O município de Mara Rosa apresenta a maior produção em nível nacional e é conhecido como a capital nacional do açafrão. Em 2003 foi fundada a Cooperativa dos Produtores de Açafrão de Mara Rosa e Região (Cooperaçafrão). Através da Cooperaçafrão, os produtores participam de vários cursos de capacitação e firmaram um convênio com a prefeitura para a construção de uma agroindústria de benefícios para o produto (SEBRAE, 2007)

Em condições favoráveis de clima e solo, a cúrcuma pode atingir em média 120 a 150 centímetros de altura na fase adulta, sua parte aérea é ereta e apresenta de 5 a 7 folhas. Possui folhas grandes oblongo-lanceoladas e oblíquo-energadas, sem pêlos e de coloração verde clara. “Apresentam pecíolos tão compridos quanto os limbos, que reunidos em sua base formam o pseudocaulé” e a inflorescência em haste contém flores pequenas e amareladas (Figura 2) (CECILIO FILHO & VILLAS BOAS, 1996; CECÍLIO FILHO, 2000; PÉRET-ALMEIDA, 2000).

Figura 2. Planta *Curcuma longa* L.

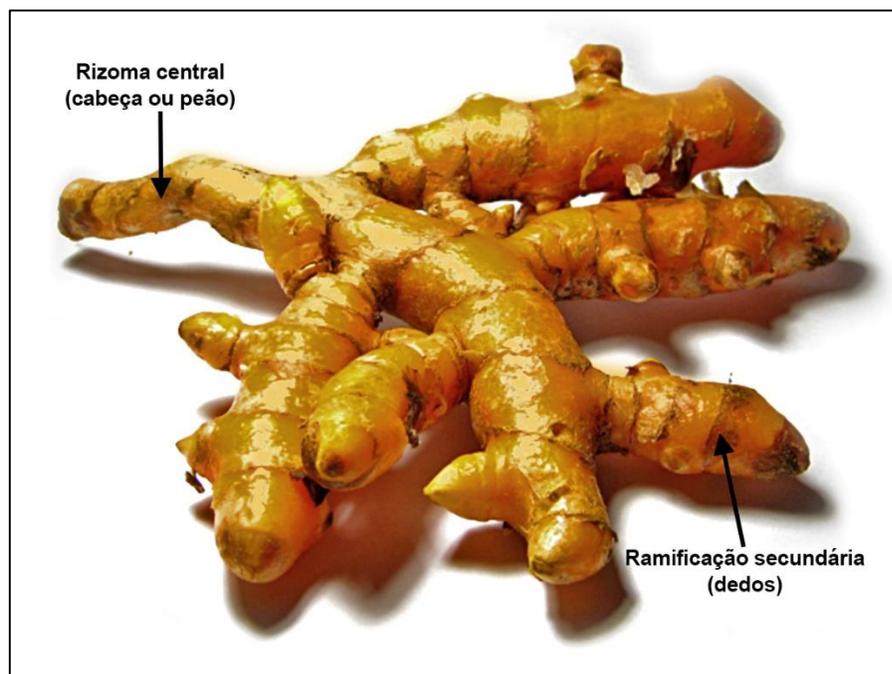


(Fonte de imagem: Wikipédia)

O sistema radicular é composto por um rizoma central tuberoso piriforme, arredondado ou ovoides denominado de “cabeça” ou “pião”, com ramificações

secundárias compridas e também tuberizadas denominadas “dedos” (CECILIO FILHO & VILLAS BOAS, 1996 apud HERTWING, 1986). Os rizomas se desenvolvem organizados numa estrutura denominada “mão” (Figura 3) (CECILIO FILHO & VILLAS BOAS, 1996 apud MAIA, 1991).

Figura 3. Estruturas organizadas do rizoma da *Curcuma longa* L.



(Fonte de imagem: Wikipédia)

A parte da cúrcuma utilizada na culinária e na medicina é o rizoma. No rizoma são encontradas as substâncias responsáveis pelo seu valor mercadológico e sua ação terapêutica; essas substâncias são os pigmentos curcuminóides e os óleos essenciais (ZHOU et al., 2012). Os pigmentos curcuminóides são os responsáveis pela coloração alaranjada do interior do rizoma, e quando extraídos do rizoma na forma de pó adquire uma coloração amarelo-alaranjado brilhante (GUL et al., 2004).

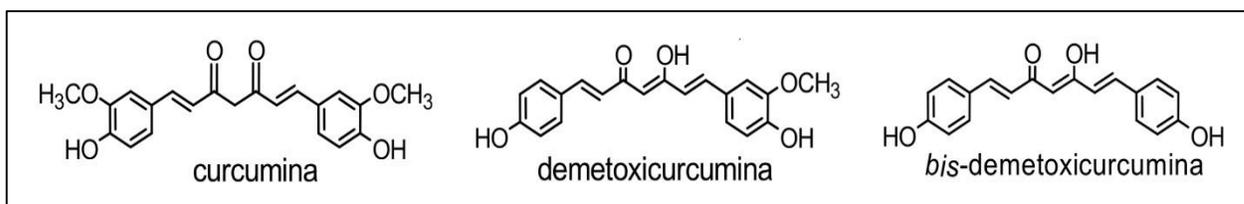
A composição química encontrada no rizoma da cúrcuma é influenciada por vários fatores, tais como: cultivo (peso do rizoma-semente), tipo de plantio (sulcos, canteiros ou leiras), tipo de solo, clima, adubação, disponibilidade hídrica, época de colheita entre outros (CECILIO FILHO & VILLAS BOAS, 1996; CECILIO FILHO, 2000).

Em relação à composição química de seus rizomas, a cúrcuma apresenta em maior concentração o amido, seguido de proteínas, fibras e cinzas, pigmentos curcuminóides e óleos essenciais (KRISHNASWAMY, 2008 *apud* GOVINDARAJAN, 1980). Os pigmentos curcuminóides estão presentes na concentração de 2-5%, sendo que algumas variedades podem conter até 9% (KRISHNASWAMY, 2008). Os óleos essenciais estão presentes em proporções que variam de 2,5 a 5,0% (SIGRIST, 2009 *apud* GOVINDARAJAN, 1980). Estes são formados por turmerona, d-hidroturmerona e em menor proporção as cetonas aromáticas como zingibereno, α -felandreno, sabineno, cineol e borneol (MATA et al., 2004).

Os pigmentos curcuminóides são compostos polifenólicos, análogos estruturais que apresentam a porção β -dicetona em comum, diferenciando-se apenas pela quantidade de grupos metoxila ($-\text{OCH}_3$) presente na estrutura química (JURENKA, 2009).

Os três tipos de curcuminóides isolados do açafrão são: curcumina (diferuloilmetano), demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina (Figura 4). A curcumina apresenta dois grupos metoxila, a demetoxicurcumina contém apenas um grupo metoxila e a bis-demetoxicurcumina não apresenta grupo metoxila (Figura 4) (KRISHNASWAMY, 2008; JURENKA, 2009).

Figura 4. Estrutura química dos pigmentos curcuminóides isolados do rizoma da *Curcuma longa* L. (Adaptado de CECILIO-FILHO, 2000).



1.5 A curcumina

A curcumina (diferuloilmetano) é um pó cristalino amarelo-alaranjado praticamente insolúvel em água e éter, porém solúvel em etanol, metanol, acetona, dimetilformoldeído, dimetilsulfóxido, clorofórmio e acetonitrila; e moderadamente solúvel em hexano, ciclohexano, tetracloreto de carbono e tetrahidrofurano (GRYNKIEWICZ & SLIFIRSKI, 2012); sua estrutura é susceptível à degradação fotoquímica (TOMREN et al., 2007).

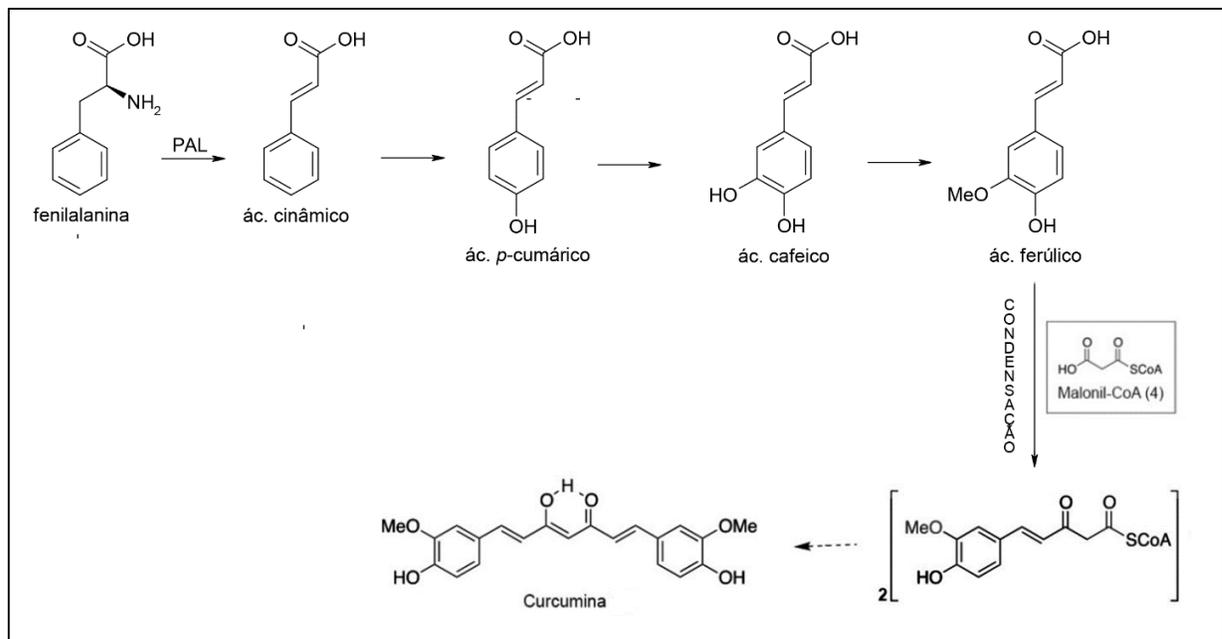
Sua composição atômica $C_{21}H_{20}O_6$ corresponde a uma massa molecular de 368,39 g/mol e um ponto de fusão de $183^{\circ}C$, porém esse valor é raramente encontrado na prática, devido aos aditivos naturais presentes nos materiais comerciais utilizados para análise (GRYNKIEWICZ & SLIFIRSKI, 2012; VYAS et al., 2013).

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier e sua forma cristalina foi obtida por Daube em 1870. Porém, foi apenas em 1910 que Lampe e Milobedzka identificaram e confirmaram a estrutura química da curcumina como [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona]. Estes mesmos autores, no ano de 1913, confirmaram a rota biossintética da curcumina (GRYNKIEWICZ & SLIFIRSKI, 2012).

A biossíntese da curcumina ocorre a partir do ácido cinâmico pela via do chiquimato (ácido chiquímico) (Figura 5). O ácido cinâmico é oriundo da desaminação do

aminoácido fenilalanina pela enzima fenilalanina amonialiase (PAL). O ácido cinâmico participa de reações de oxidação e metilação formando o ácido ferúlico. Para a formação de uma molécula de curcumina, duas moléculas de ácido ferúlico participam de uma reação de condensação, na presença da malonil coenzima A (malonil-CoA) (SIMÕES, 2010).

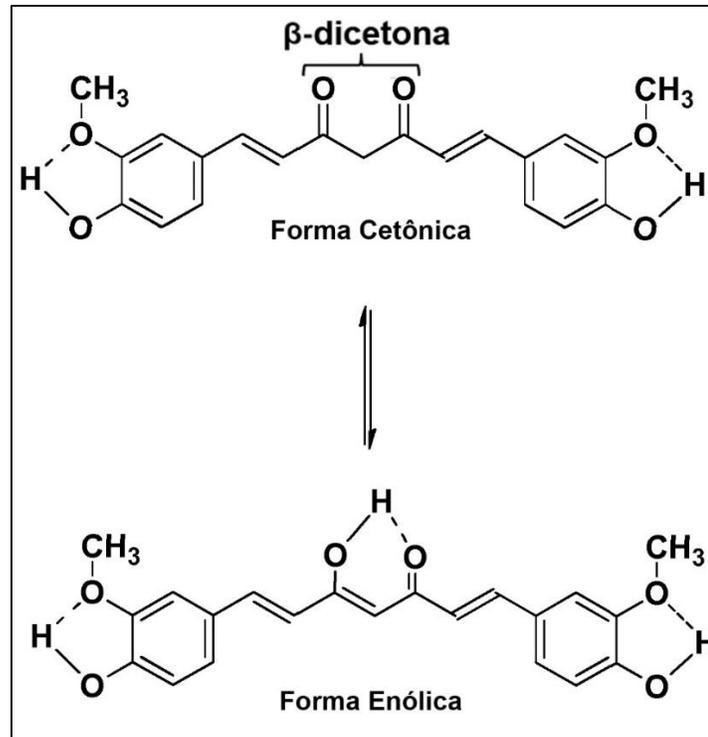
Figura 5. Via de biossíntese da curcumina (Adaptado de PÉRET-ALMEIDA, 2000)



Estruturalmente, a curcumina é composta por dois anéis metoxifenóis ligados simetricamente em conjugação pela porção β -dicetona. Essa porção da molécula é responsável pela transferência intramolecular do átomo de hidrogênio, o que permite a curcumina exibir um tautomerismo ceto-enólico (Figura 6). Em pH 3-7 temos a predominância da forma cetônica, já em valores de pH acima de 8 a forma enólica da curcumina é a predominante. A molécula de curcumina também apresenta isomeria

geométrica, o que permite que essa molécula coexista sob duas conformações possíveis: “*cis*” e “*trans*” (WANG et al., 1997).

Figura 6. Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico (Adaptado de WANG et al., 1997).



Conhecendo a importância de se obter os pigmentos curcuminóides puros para caracterizá-los individualmente e assim estudar suas propriedades químicas e biológicas, é imprescindível a existência de métodos de extração e purificação eficientes. A cromatografia em camada fina (CCF) e a cromatografia em coluna (CC) são as técnicas de separação mais empregadas para o isolamento dos pigmentos curcuminóides a partir de extratos de *Curcuma longa* L.. Estes tipos de cromatografia são técnicas de separação clássicas e internacionalmente bem estabelecidas (OSAWA et al., 1995; AMARAL, 2000).

Nas separações cromatográficas, a fase estacionária mais utilizada é a sílica gel com diferentes sistemas de solventes, tais como benzeno, acetato de etila, etanol, clorofórmio, ácido acético, hexano e metanol (REVATHY et al., 2011).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é o método mais sensível, preciso e exato para a separação, identificação e quantificação dos pigmentos curcuminoides, sendo a CLAE de fase reversa (CLAE-FR) o tipo mais empregado. Os métodos de CLAE e CLAE-FR apresentam a vantagem de proteger as amostras de decomposições fotoquímicas e oxidativas (PÉRET-ALMEIDA, 2000; TALLON-NETTO, 2004; GRYNKIEWICZ & ŚLIFIRSKI, 2012).

Os extratos comerciais dos rizomas de *Curcuma longa* L. apresentam geralmente uma concentração de 77% de curcumina, 17% de desmetoxicurcumina e 6% de bis-desmetoxicurcumina (REVATHY et al., 2011; GRYNKIEWICZ & ŚLIFIRSKI, 2012).

1.6 Os alvos biológicos da curcumina

Devido as suas características químicas, a curcumina possui a capacidade de modular múltiplas vias da sinalização celular e afetar vários alvos moleculares diferentes. Essa sua capacidade pleiotrópica vêm sendo demonstrada em inúmeras pesquisas realizadas nos últimos 50 anos (GUPTA et al., 2012; ZHOU et al., 2012).

O fato de a curcumina estar se mostrando uma molécula altamente pleiotrópica a coloca em destaque frente a comunidade científica, pois a curcumina vem recebendo considerável atenção como um nutracêutico que pode ser empregada para prevenir e tratar doenças multigênicas complexas, tais como as doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, câncer, doenças neurológicas e degenerativas, as quais vem aumentando significativamente nos últimos anos (GUPTA et al., 2012).

Além dos estudos demonstrarem a eficácia da curcumina no combate a várias patologias, tanto em ensaios *in vitro* e *ex vivo*, sua administração tem se mostrado segura para o uso humano, com boa tolerabilidade e baixa toxicidade. Contudo, a sua baixa biodisponibilidade, quando administrada por via oral, devido à má absorção e rápida metabolização e eliminação, limita a sua eficácia terapêutica, o que estimulou várias abordagens propostas para melhorar a sua biodisponibilidade desse polifenol (DUDHATRA et al., 2012; GUPTA et al., 2012).

Uma estratégia comum para aumentar a biodisponibilidade da curcumina é a utilização de adjuvantes que bloqueiam a sua biotransformação, como é o caso da piperina, um alcalóide extraído das sementes de *Pipper nigrum* L. e *Pipper longum* L., que inibe os processos de glucuronidação hepática e intestinal, e aumenta o efluxo de drogas (GUPTA et al., 2012; ZHOU et al., 2012).

Outras abordagens que vêm sendo estudadas com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade da curcumina incluem a utilização de lipossomas, nanopartículas, complexação com ciclodextrina e também a modificação estrutural da molécula de curcumina, através da síntese de análogos moleculares (GUPTA et al., 2012; DUDHATRA et al., 2012; PARK et al., 2013).

2. OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo abordar os aspectos farmacológicos da curcumina, incluindo seus alvos moleculares, vias de sinalização e mecanismo de ação nas várias doenças em que o uso da curcumina tem sido investigado. Também serão abordadas as estratégias recentemente utilizadas para melhorar a biodisponibilidade desse promissor nutraceutico.

3. METODOLOGIA

A revisão da literatura foi realizada em 2014 utilizando o PubMed e o Scielo como base de dados para a pesquisa. A pesquisa foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, foram utilizados os descritores em inglês “*Curcuma longa*” “curcumin”, tanto no PubMed quanto para o Scielo, sendo encontrados um total de 531 publicações no PubMed e 12 publicações no Scielo.

À seleção encontrada na primeira etapa de busca do PubMed, foram adicionados outros termos, listados na Tabela 1, com seus respectivos resultados. Para todas as buscas realizadas no PubMed foram adicionados dois filtros gerais: textos completos e na língua inglesa.

Tabela 1. Descritores e publicações encontradas no PubMed na primeira etapa de busca.

Termos adicionados aos descritores “ <i>Curcuma longa</i> ” “curcumin”		Publicações encontradas
PubMed	“nutraceutical”	32
	“functional food”	09
	“curcuminoids” “anti-inflammatory”	115
	“curcuminoids” “antioxidant”	45
	“curcuminoids” “cancer”	33
	“diabetes”	60
	“atherosclerosis”	27
	“alzheimer”	16
	“antibacterial”	35
	“bioavailability”	94
	“piperine”	15
	“liposomes”	19
	“nanoparticles”	33
“cyclodextrin”	7	

Em uma segunda etapa, foi realizada a avaliação dos títulos e dos resumos das publicações identificadas na busca inicial (Tabela 1) e foram excluídos aqueles artigos que não se relacionavam com o objetivo proposto do trabalho, que apresentassem

informações repetidas ou que não tivesse acesso pelo sistema de assinaturas de periódicos da Universidade Estadual Paulista (UNESP) e/ou da Universidade de São Paulo (USP).

Além dos artigos selecionados, também foram consultados outros artigos relevantes, citados mais de uma vez pelos trabalhos selecionados na segunda etapa, para complementar o referencial teórico.

4. OS ALVOS MOLECULARES DA CURCUMINA

A compreensão aprimorada dos mecanismos celulares, moleculares, genéticos e bioquímicos relacionados à maioria das doenças, e com o advento de ferramentas moleculares avançadas, levaram ao conhecimento dos cientistas de que a base molecular de uma doença pode estar relacionada com a desregulação de diversos componentes de sinalização. Nesse contexto, a busca por moléculas que atuem na regulação de mais de uma via de sinalização tem despertado o interesse dos pesquisadores (AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009; GUPTA et al., 2011).

Nestas duas últimas décadas, um grande número de pesquisas científicas vem demonstrando as atividades pleiotrópicas da curcumina. Essas atividades estão relacionadas à sua complexa estrutura molecular e características químicas, assim como sua capacidade de interagir e regular vários componentes de sinalização, de maneira direta ou indireta, tais como fatores de transcrição, enzimas, mediadores inflamatórios, proteínas quinases, moléculas de adesão, fatores de crescimento, quimiocinas, proteínas transportadoras, íons metálicos, DNA (*deoxyribonucleic acid*), RNA (*ribonucleic acid*) entre outros (Tabela 2) (GUPTA et al., 2012; ZHOU et al., 2012).

Tem sido postulado que a curcumina interage com essas moléculas-alvo através de ligações covalentes, hidrofóbicas e de hidrogênio. Ela é capaz de se adaptar a diferentes conformações para maximizar o contato de seus domínios hidrofóbicos com a molécula-alvo a que está se ligando. Isso é possível por seus dois anéis metoxifenóis estarem unidos por uma ligação flexível (GUPTA et al., 2011).

Tabela 2. Exemplos de alvos moleculares da curcumina (Adaptado de GUPTA et al., 2012).

Fatores de transcrição	Proteínas quinases
NF-κB	JNK
AP-1	Proteína quinase dependente de AMPc
β-catenina	IKK
STAT-1	Proteína quinase A
STAT-3	
STAT-4	Fatores de Crescimento
P53	HER2
NF-R2	Fator de crescimento derivado de plaquetas
NF-E2	Fator tissular
	Fator de crescimento epidermal
Enzimas	Fator de crescimento fibroblástico
Acetilcolinesterase	Fator de crescimento de hepatócitos
Aldose redutase	
DNA polimerase I	Receptores
DNA topoisomerase II	Faz
Fosfolipase D	Receptor de integrina
Glutaciona redutase	Receptor de transferrina I
Glutaciona peroxidase	EGFR
Telomerase	Receptor Androgênico
	EPCR
Mediadores inflamatórios	Receptor de histamina
Proteína C-reativa	Receptor de integrina
IL-1β	
IL-2	Proteínas reguladoras do ciclo celular
IL-5	Ciclina D1
IL-6	Ciclina E
IL-8	c-Myc
IL-12	P21
IL-18	
LOX-5	Moléculas de adesão
MCP-1	VCAM-1
Interferon γ	ELAM-1
TNF-α	ICAM-1

NF-κB: nuclear factor kappa B; **AP-1:** activator protein 1; **STAT:** Signal Transducers and Activators of Transcription; **p53:** proteína 53; **NF-E2:** nuclear factor erythroid 2; **IL:** Interleucina; **LOX:** Lipoxigenase; **MCP-1:** monocyte chemotactic protein 1; **JNK:** c-Jun N-terminal Kinase; **AMPc:** adenosina monofosfato cíclico; **IKK:** I kappa B kinase; **HER2:** Human Epidermal growth factor Receptor-type 2; **Fas:** Fas cell surface death receptor; **EGFR:** Receptor de fator de crescimento epidérmico; **EPCR:** Receptor endotelial de proteína C; **c-Myc:** c-mycproto-oncogene; **p21:** proteína 21; **VCAM-1:** vascular cell adhesion molecule 1; **ICAM-1:** Intercellular Adhesion Molecule 1; **ELAM-1:** Endothelium leukocyte adhesion molecule-1.

O tautomerismo ceto-enólico, presente devido a sua porção β -dicetona, permite a molécula de curcumina atuar como um típico aceptor de Michael (GUPTA et al., 2011). A reação de Michael tem como principal característica a reversibilidade, o que lhe confere importância biológica. Na sua forma cetônica, a porção β -dicetona da curcumina atua como um potente doador de átomos de hidrogênio. Na sua forma enol, a porção β -dicetona atua como um doador de elétrons, o que torna a molécula de curcumina um excelente quelante de metais carregados positivamente. Isso é importante, pois muitas moléculas alvo possuem metais em seus sítios ativos (BAUM & NG, 2004).

A característica pleiotrópica da molécula de curcumina permite que esta possua propriedades importantes que estão sendo estudadas e empregadas para o tratamento de várias patologias (AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009; BASTOS et al., 2009; GUPTA et al., 2011).

4.1 As propriedades biológicas da curcumina

A curcumina apresenta várias propriedades biológicas importantes como: propriedades anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética, antitumoral, antiviral (incluindo atividade antiretroviral), antibacterianas, antiparasitária e antifúngica (GUPTA et al., 2012; PRASAD et al., 2014).

Essas propriedades permitem que a curcumina seja utilizada para o tratamento de várias patologias como: câncer (ANAND et al., 2008), diabetes (NISHIYAMA et al., 2005), doenças cardiovasculares (LI et al., 2008), osteoartrite (LEV-ARI et al., 2006), Alzheimer (ZHANG et al., 2006), Parkinson (ZBARSKY et al., 2005), esclerose múltipla (NATARAJAN & BRIGHT, 2002), psoríase (POL et al., 2003), epilepsia (SUMANONT et al., 2006), depressão (XU et al., 2005), doenças pulmonares (KALPANA, et al., 2005),

AIDS (BALASUBRAMANYAM et al., 2004), doenças renais (BAYRAK et al., 2008) entre outras.

4.1.1 Ação anti-inflamatória

A curcumina age nas diversas etapas do processo inflamatório. Vários estudos têm demonstrado que sua ação anti-inflamatória se deve a presença de grupos fenólicos na molécula, que garantem sua capacidade de regular negativamente a ativação de fatores de transcrição relacionados ao processo inflamatório, entre eles o NF- κ B e o AP-1 (BASTOS et al., 2009; AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009).

Os fatores de transcrição NF- κ B e AP-1 desempenham papéis fundamentais na iniciação de uma resposta inflamatória. Eles são reguladores críticos de respostas inflamatórias, responsáveis pela indução da expressão e secreção de quimiocinas e citocinas, que atraem e ativam as células do sistema imunológico. Porém, as vias de transdução de sinal e subsequente expressão de quimiocinas e citocinas inflamatórias por estes fatores de transcrição não estão completamente elucidadas (KHALAF et al., 2010).

O NF- κ B é um complexo proteico heterodimérico composto por cinco subunidades: RelA (p65), RelB, c-Rel, NF- κ B1 (p50 e p105) e NF- κ B2 (p52) (GHOSH & KARIN, 2002). Na ausência de estímulos, o complexo encontra-se retido no citoplasma na forma inativa, pela proteína I κ B - nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor (inibidor de NF- κ B), que é composta pelas subunidades α e β . Ao sofrer estímulo adequado para sua ativação, várias etapas são necessárias para que o NF- κ B seja liberado da sua interação com a proteína inibitória I κ B (WILKEN et al., 2011).

O AP-1 é complexo homodiméricos e heterodiméricos das famílias Fos e Jun. O desencadeamento das vias JNK e ERK (extracelular signal regulated kinases) da cascata de MAP kinases (MAPK – mitogen activated protein kinases) resulta na ativação do AP-1 e sua ligação à região promotora nos genes alvo. A curcumina atua inibindo a ativação da JNK e conseqüentemente a ativação do complexo AP-1 (DUVOIX et al., 2005; BASTOS et al., 2009; JURENKA, 2009).

Estímulos como o produzido pelo TNF- α pode conduzir a ativação das vias do NF- κ B e do AP-1 (KHALAF et al., 2010). Segundo Glezer et al. (2000), a ativação da via de sinalização do NF- κ B e AP-1 podem ocorrer por diversos estímulos como neurotransmissores (tais como o glutamato), neurotrofinas, proteínas neurotóxicas (como a β -amilóide), citocinas (IL-1 β e TNF- α), glicocorticóides, ésteres de forbol, peptídeo natriurético atrial, ceramidas, endotoxinas provenientes de vírus e bactérias (como o LPS – lipopolissacarídeo, proveniente da membrana celular externa de bactérias gram-negativas), produtos de reações enzimáticas como a iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) e a COX-2, vários genes virais também são regulados pelo NF- κ B, como os dos vírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), relevante para o estudo de disfunções associadas a AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*).

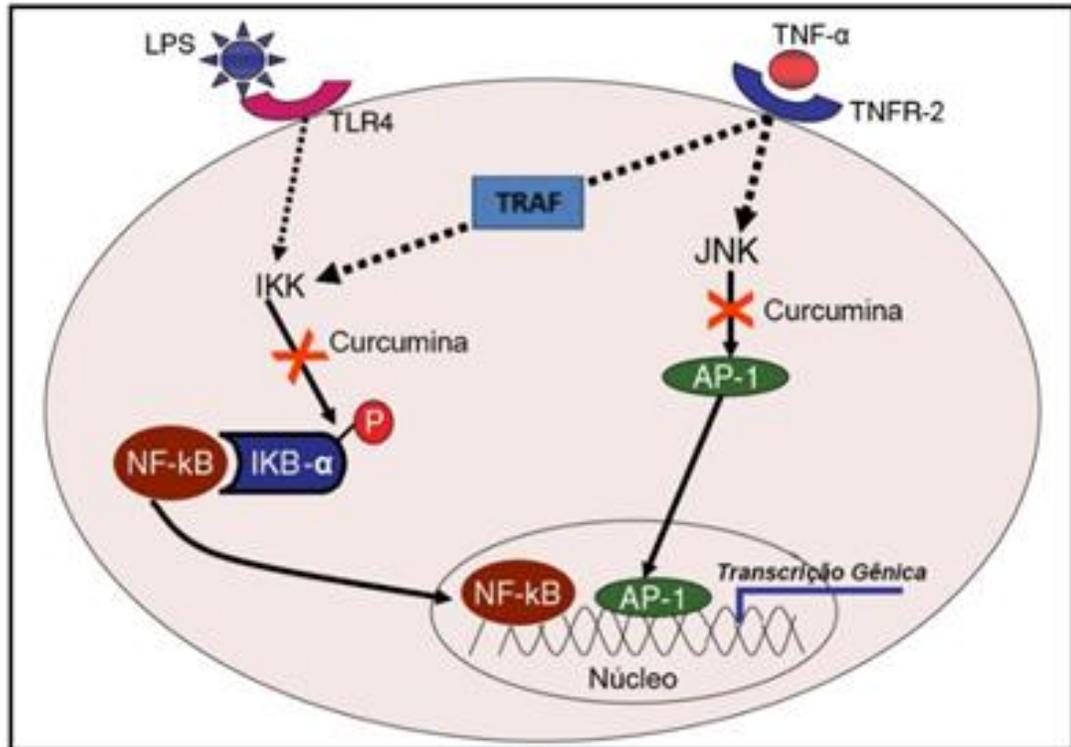
A figura 7 mostra a ativação das vias de sinalização do TNF- α , levando a ativação do NF- κ B e do AP-1. Ao se ligar ao seu receptor de membrana TNFR-2 (tumor necrosis fator receptor 2), o TNF- α ativa a proteína TRAF (tumor receptor associated factors), que irá ativar o complexo de quinases IKK, que por sua vez promoverão a fosforilação, ubiquitinação e degradação proteossômica da proteína I κ B- α , responsável por manter o NF- κ B inativo no citoplasma; sua degradação permite a exposição do sinal de localização

nuclear, translocação do NF- κ B (ainda sob a forma de dímeros) para núcleo da célula e consequente ligação à região promotora que contém sítios κ B, para que ocorra a transcrição de genes específicos. A curcumina age inibindo a ativação do complexo IKK, impedindo assim a fosforilação, ubiquitinação e degradação da proteína I κ B- α e consequentemente a translocação do NF- κ B para o núcleo e transcrição genética (BASTOS et al., 2009; JURENKA, 2009).

Quando a molécula de TNF- α se liga ao receptor TNFR-2, ela ativa a via de sinalização do AP-1, que envolve a participação da família das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK). As MAPK representam uma família de quinases que fosforilam serina e treonina e regulam relevantes processos celulares, como crescimento, proliferação e diferenciação, por meio da modulação da transcrição gênica em resposta a alterações no ambiente intracelular. A via de sinalização da MAPK inclui quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK-1/2), c-Jun amino-terminal quinase (JNK1/2/3), p38-MAP quinase (α , β , δ e γ) e ERK5, as quais são ativadas por específicas MAPKK (Mitogen-Activated Protein Kinases Kinases) (BASTOS et al., 2009; JURENKA, 2009).

Ao modular negativamente as vias de sinalização dos fatores de transcrição, como o NF- κ B e o AP-1, através da inibição da IKK e MAPK respectivamente, a curcumina diminui a expressão de genes que codificam diversas moléculas pró-inflamatórias como COX-2 (ciclo-oxigenase-2), LOX-5, TNF- α , interleucinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), a síntese de iNOS (*inducible nitric oxide synthase*), moléculas de adesão celular (como ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), MHC (*major histocompatibility complex*) de classe I e II, proteína amiloide A, entre outras, que estão relacionadas à patogênese de diferentes doenças inflamatórias crônicas, auto imunes e o câncer (GLEZER et al., 2000; AGGARWAL & SHISHODIA, 2006; BASTOS et al., 2009; GUPTA et al., 2012).

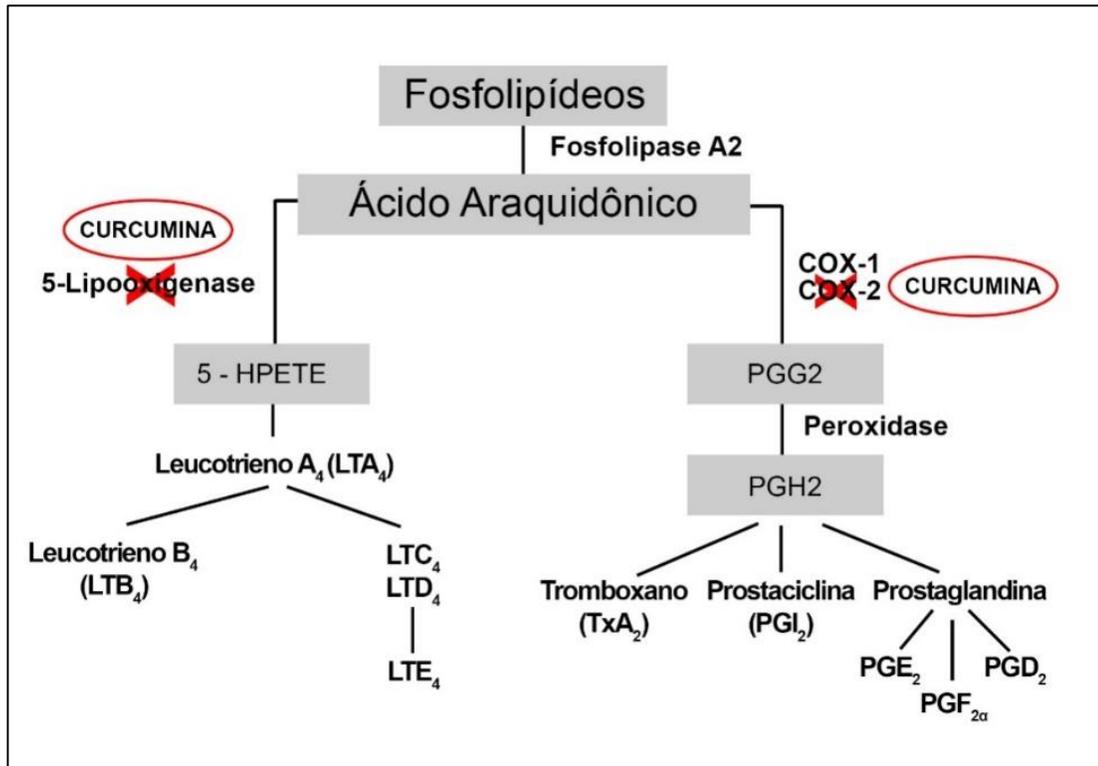
Figura 7. Ativação das vias de sinalização do NF- κ B (A) e do AP-1 (B) promovida pelo TNF- α (Adaptado de BASTOS, 2009; CRUZ MACHADO, 2010).



TLR4: Toll-like receptor 4; **P:** Phosphate.

Além de inibir a ativação dos fatores NF- κ B e AP-1, a curcumina também atua na inibição da cascata do ácido araquidônico, através da inibição da transcrição das enzimas COX-2 e LOX-5. A via do ácido araquidônico (Figura 8) para a biossíntese dos eicosanóides é um participante importante na resposta inflamatória, gerando uma série de mediadores pró-inflamatórios incluindo leucotrienos, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. A curcumina age inibindo a transcrição das enzimas COX-2 e LOX-5 (GUPTA et al, 2005).

Figura 8. Cascata do ácido araquidônico (Adaptado de GIORGI,2005)



5-HPETE: 5-hidroperoxyeicosatetraenoic acid; **PGG2:** prostaglandina G2;
PGH2: prostaglandina H2; **LT:** leucotrieno; **Tx:** tromboxano; **PGI:** prostaciclina;
PG: prostaglandina

Como o processo inflamatório exacerbado e crônico é um ponto em comum de muitos processos patogênicos, o uso da curcumina passou a ser investigada para o tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas, auto-imunes e do câncer (GLEZER et al., 2000; AGGARWAL & SHISHODIA, 2006; WILKEN et al., 2011; GUPTA et al., 2012).

Devido as suas propriedade anti-inflamatórias, a curcumina tem sido estudada para o tratamento de doenças como Alzheimer (LIM et al., 2001; ZHANG et al., 2006), Parkinson (ZBARSKY et al., 2005), esclerose múltipla (NATARAJAN & BRIGHT, 2002), depressão (XU et al., 2005), epilepsia (SUMANONT et al., 2006), pancreatite (YU et al., 2011), câncer (ANAND et al., 2008; KUNNUMAKKARA et al., 2008), doença

cardiovascular (OLSZANECKI et al., 2005; YEH et al., 2005; LI et al., 2008), diabetes (ARUN & NALINI, 2002; MAHESH et al., 2004; NISHIYAMA et al., 2005), doenças alérgicas (KOBAYASHI et al., 1997; SOUTH et al., 1997), asma (RAM et al., 2003), doença inflamatória intestinal (HOLT et al., 2005; JIAN et al., 2005; BILLEREY-LARMONIER et al., 2008), artrite reumatóide (ONODERA et al., 2000 ;FUNK et al., 2006), osteoartrite (LEV-ARI et al., 2006), psoríase (POL et al., 2003; KURD et al., 2008), esclerodermia (TOURKINA et al., 2004) e doenças renais (SHAHED et al., 2001; BAYRAK et al., 2008). Embora múltiplos fatores estejam envolvidos no desenvolvimento dessas patologias, a desregulação do processo inflamatório e o desequilíbrio oxidativo são componentes importantes na patogênese dessas doenças (AGGARWAL et al., 2006; AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009).

4.1.2 Ação antioxidante

O efeito antioxidante da curcumina se deve a sua capacidade em sequestrar espécies reativas de oxigênio (ERO) e quelar íons metálicos (ITOKAWA et al., 2008; GUPTA et al., 2011).

O oxigênio pode dar origem a diversas ERO, que incluem radicais livres e espécies não radicalares (MAFRA et al, 1999). Os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativos que, em sua maioria⁴, apresentam um número ímpar de elétrons na sua última camada de valência (FERREIRA & MATSUBARA, 1997). Esses radicais são continuamente produzidos durante os processos metabólicos, atuando como mediadores

⁴O oxigênio singlet ($^1\text{O}_2$) é a forma eletronicamente excitada do oxigênio molecular (O_2), e não possui elétron desemparelhado na última camada de valência (RONSEIN et al., 2006).

para a transferência de elétrons nas reações bioquímicas de oxido-redução (BARBOSA et al., 2010).

Quando a geração de espécies reativas ocorre em proporções adequadas, possibilita a geração de energia (produção de ATP – adenosina trifosfato), ativação de vários genes, apoptose, coagulação e participam da imunidade inata e adaptativa. Essa proporção na geração de espécies reativas é controlada pelo organismo através de sistemas de defesa antioxidantes. Usualmente estes sistemas podem ser divididos em enzimático e *não* enzimático (Tabela 3). O sistema enzimático é composto por superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione reduzida (GSH) e a glutathione peroxidase (GPx). Já o sistema não enzimático inclui, especialmente, os compostos antioxidantes de origem dietética, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos, como a curcumina (BARBOSA et al., 2010).

As defesas antioxidantes podem ser classificadas de acordo com as suas três principais formas de atuação: (1) evitar a formação de espécies reativas, (2) neutralizar as espécies reativas e (3) reparar os danos ocasionados pelas espécies reativas. Dessa maneira, o termo antioxidante pode ser considerado como qualquer substância que diminua e/ou impeça a formação ou remova o dano oxidativo em uma molécula-alvo (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1990).

Segundo Halliwell & Gutteridge (1989 apud SIES, 1997) um antioxidante é "qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações, em comparação com a de um substrato oxidável, atrasa significativamente ou inibe a oxidação do referido substrato".

Tabela 3. Sistemas de defesa antioxidante (Adaptado de BARBOSA et al., 2010).

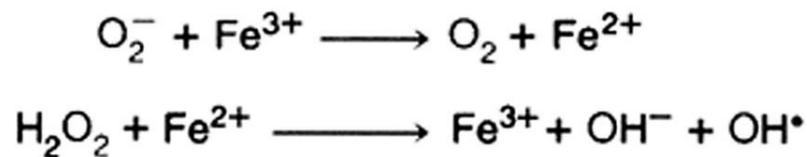
	Antioxidantes	Mecanismo de ação	Referência
Enzimático	Superóxido desmutase (SOD)	Catalisa a conversão do $O_2^{\bullet-}$ em H_2O_2 . A SOD pode ocorrer de três formas: SOD-Cu e SOD-Zn (no citoplasma), SOD-Mn (mitocôndrias) e SOD-Fe em bactérias.	VINCENT et al., 2007
	Catalase (CAT)	Catalisa a conversão de H_2O_2 em O_2 e H_2O ; está localizada nos peroxissomas.	VINCENT et al., 2007
	Glutationa peroxidase (GPx)	Assim como a CAT, a GPx também catalisa a conversão de H_2O_2 em H_2O . Está localizada no citosol e na matriz mitocondrial. Sua ação ocorre pela redução do peróxido de hidrogênio e de hidropeptídeos orgânicos através da utilização do GSH, um co-substrato da GPx com propriedade de doar elétrons.	VINCENT et al., 2007
Não-enzimático	Vitamina A (β -caroteno)	Proteção contra oxidação lipídica e do DNA	RODRIGO et al., 2007
	Vitamina C (ácido ascórbico)	Inibição dos ERO. Aumenta poder antioxidante da Vitamina E e do Se	RODRIGO et al., 2007
	Vitamina E (α -tocoferol)	Converte $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 em formas menos reativas. Protege contra peroxidação dos ácidos graxos insaturados das membranas celulares	RODRIGO et al., 2007
	Cu, Zn, Mn, Se	Cofatores das enzimas antioxidantes SOD e GPx	VINCENT et al., 2007
	Fitoquímicos (resveratrol, catequinas, compostos fenólicos etc.)	Proteção contra peroxidação lipídica e do DNA	FITO et al., 2007

Cu: cobre; **Zn:** zinco; **Se:** selênio; **Mn:** manganês; **Fe:** ferro; **H₂O:** água; **H₂O₂:** peróxido de hidrogênio; **O₂^{•-}:** radical superóxido; **O₂:** oxigênio; **GSH:** glutaciona reduzida.

Os radicais livres se tornam problema quando ocorre o desequilíbrio entre a proporção de compostos oxidantes e antioxidantes favorecendo a geração excessiva de espécies reativas, resultando em um processo de estresse oxidativo. Esse processo leva a oxidação de biomoléculas como lipídeos, proteínas, carboidratos e o DNA (BARBOSA et al., 2010).

A geração de espécies reativas é favorecida pelos íons ferro e cobre. Os íons metálicos ferro e cobre são encontrados no organismo ligados à proteínas específicas como a transferrina e a ceruloplasmina, proteínas responsáveis pelo transporte do ferro e cobre, respectivamente. Eles são muito ativos em reações de oxido-redução, o que os torna potentes geradores de radicais livres. Através da reação de Fenton esses íons liberam um potente radical oxidante, o radical hidroxila (OH^\bullet), a partir do H_2O_2 (Figura 9). A OH^\bullet é capaz de retirar um átomo de hidrogênio do grupo metileno do ácido graxo poliinsaturado da membrana celular e iniciar a peroxidação lipídica (KOURY & DONANGELO, 2003).

Figura 9. Reação de Fenton (Adaptado de KOURY & DONANGELO, 2003)



A fluidez e a funcionalidade da membrana estão intimamente relacionadas à presença das cadeias poliinsaturadas dos fosfolipídios e do colesterol, portanto os danos causados pela agressão dos agentes oxidantes à camada lipídica resultam em mudanças na estrutura, fluidez, permeabilidade, transporte e antigenicidade das membranas (FERRARI, 2004).

A cronicidade do processo oxidativo está intimamente relacionada à patogênese de várias DCNT, como a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos

neurodegenerativos e câncer (FURUKAWA et al., 2004; GALILI et al., 2007; ROBERTS & SINDHU, 2009).

A curcumina apresenta propriedade antioxidante devido a sua capacidade em doar elétrons ou átomos de hidrogênio, permitindo estabilizar espécies reativas, impedindo as reações em cadeia provocada pelos radicais livres, como a peroxidação lipídica e seus danos celulares (VAJRAGUPTA et al., 2003; SCOTTI et al., 2007; ITOKAWA et al., 2008), e também devido a sua capacidade em quelar metais como o ferro, cobre e zinco, importantes agentes geradores de radicais livres e relacionados a processos neurodegenerativos como a agregação amiloide, presente na patogênese da doença de Alzheimer (VAJRAGUPTA et al., 2003; BAUM & NG, 2004; FERRARI, 2004).

Vários fatores influenciam na atividade antioxidante dos compostos fenólico, entre eles a posição de substituição e o número de grupos hidroxila (compostos contendo mais hidroxilas e que apresentam a hidroxila na posição *para*, como é o caso da curcumina, são mais ativos do que aqueles *orto* ou *meta* substituídos) (SCOTTI et al, 2007). Assim, alguns estudos apontam que a tetrahydrocurcumina (THC) (o derivativo reduzido de curcumina) é mais eficaz que a curcumina em relação a sua capacidade antioxidante (SOMPARN et al.,2007).

4.1.3 Ação antidiabética

Vários trabalhos têm demonstrado o efeito da curcumina na melhora da hiperglicemia e de suas complicações (NALINI et al 2002; AGGAWAL et al 2009; GUTIERRES et al. 2012).

Trabalhos como do Nalini et al (2002) e do Aggawal et al (2010) demonstraram o efeito hipoglicemiante da curcumina e também sua capacidade de aumentar a insulinemia.

Gutierrez et al. (2012) demonstraram que ratos diabéticos tratados com curcumina incorporada ao iogurte, na dose de 90mg/kg durante 31 dias, apresentaram melhoras em vários parâmetros fisiológicos e bioquímicos, quando comparados aos ratos diabéticos tratados com água ou iogurte.

Devido a sua baixa biodisponibilidade, a curcumina têm sido co-administrada com adjuvantes, como a piperina, com o intuito de diminuir sua rápida metabolização intestinal e assim aumentar sua concentração plasmática.

Arcaro et al. (2014) avaliou a co-administração da curcumina e piperina no tratamento do diabetes experimental com ratos diabéticos estreptozotocínico, e observou que a co-administração de curcumina (90 mg/kg) com 20 mg/kg de piperina não alterava a atividade antidiabética da curcumina. Já a co-administração de curcumina (90mg/kg) com 40 mg/kg de piperina levou a anulação da atividade antidiabética e ao prejuízo de todos os parâmetros bioquímicos analisados, quando comparado a ação da curcumina sozinha.

Alguns estudos também têm demonstrado a ação atenuante da curcumina sobre patologias resultantes das complicações do diabetes mellitus, como a neuropatia diabética (GESCHER, 2007), retinopatia diabética (SURYANARAYANA et al., 2007), nefropatia diabética (CHOPRA, 2006) e cardiomiopatia (FENG et al., 2008).

4.1.4 Ação antitumoral

A curcumina tem demonstrado sua ação citotóxica para várias linhagens de células tumorais. Sua ação depende do tipo de célula maligna presente, da concentração de curcumina utilizada, da presença ou não de adjuvantes na formulação, e da duração do tratamento (GUPTA et al., 2012).

Estudos têm demonstrado que o principal mecanismo pelo qual a curcumina induz a citotoxicidade é através da indução a apoptose em diversas linhagens celulares (KHAR et al., 1999; DUVOIX et al., 2005; GUPTA et al., 2012). Porém, tem-se demonstrando que a curcumina também apresenta potencial em inibir o desenvolvimento e progressão do câncer, atuando nas várias etapas do processo tumorigênico incluindo a transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogênese e metástases (GUPTA et al., 2012; SUNG et al., 2012).

Além da sua atuação como agente quimiopreventivo e quimioterapêutico, a curcumina demonstrou ação na eliminação de células tumorais quimiorresistentes, em partes devido à inibição das vias metabólicas que levam à resistência ao tratamento. Portanto, muitos estudos têm demonstrado evidências para o uso da curcumina, isolada ou como coadjuvante, na quimioterapia (GUPTA et al., 2012).

Tem sido demonstrado que a curcumina atua em fatores de transcrição como o AP-1, NF- κ B e STAT3. Eles encontram-se superativados nas células cancerosas, portanto representam alvos promissores para o tratamento e prevenção do câncer (SUNG et al., 2012).

Esses fatores de transcrição desempenham um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer, pois regulam negativamente a expressão de diversos genes que produzem mediadores químicos associados à sobrevivência e

proliferação celular, invasão, angiogênese, tumorigênese, metástase e inflamação tais como proteínas do ciclo celular (ciclina D1), citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-1 β), fatores de crescimento (VEGF – *vascular endothelial growth factor*, EGF – *epidermal growth factor* e FGF – *fibroblast growth factor*), enzimas (COX-2, LOX-5, MMP9 – matrix metalloproteinase 9; MAPK, mTOR – *mammalian target of rapamycin* e PKB - protein kinase B), receptores de fatores de crescimento (EGFR – *epidermal growth factor receptor* e HER2) e proteínas relacionadas a apoptose (Bcl-2 – B-cell lymphoma 2; Bcl-xL – B-cell lymphoma-extra large; caspases e Fas) (AGGARWAL, 2004; SUNG et al., 2012; ZHOU et al., 2012; SADOWSKA-BARTOSZ & BARTOSZ, 2014). Assim, ao regular negativamente os fatores de transcrição NF- κ B, AP-1, e STAT3, a curcumina está sendo considerada um promissor agente quimiopreventivo e quimioterapêutico (SADOWSKA-BARTOSZ & BARTOSZ, 2014).

Estudos vêm demonstrando o potencial da curcumina tanto como um agente quimiopreventivo quanto quimioterapêutico em modelos com roedores (GUPTA et al., 2012). Entre os tipos de câncer nos quais a eficácia quimiopreventiva da curcumina tem sido estabelecida incluem câncer de cólon (RAO et al., 1993; KIM et al., 1998), esofágico (USHIDA et al., 2000), pulmão (HECHT et al., 1999), rim (OKAZAKI et al., 2005), estômago (IKEZAKI et al., 2001), fígado (CHUANG et al., 2000), boca (AZUINE & BHIDE, 1992; KRISHNASWAMY et al., 1998), mama (HUANG et al., 1998; INANO et al., 1999), bexiga (SINDHWANI et al., 2001), leucemia (HUANG et al., 1998), pele (LIMTRAKUL, 1997), intestino delgado (HUANG et al., 1994; COLLETT et al., 2001), pâncreas (SWAMY et al., 2008), cérebro (PURKAYASTHA et al., 2009) e próstata (NARAYANAN et al., 2009).

De acordo com seu mecanismo de ação, os agentes quimiopreventivo podem ser classificados como: antiproliferativos (reversão), antioxidantes (prevenção) ou agente de bloqueio; e a curcumina se encaixa nessas três classificações devido a sua característica pleiotrópica (PARK et al., 2013).

Devido aos resultados positivos encontrado nos estudos pré-clínicos, a curcumina vem sendo conduzida para os estudos clínicos, a fim de assegurar sua eficácia e segurança. Estudos de fase I como os de Sharma et al. (2001) e Sharma et al (2004) avaliaram a eficácia da curcumina como um agente quimiopreventivo contra câncer de cólon e câncer colorretal, respectivamente (PARK et al., 2013).

4.1.5 Ação antiviral

Estudos têm demonstrado que a curcumina apresenta atividade antiviral contra diversos tipos de vírus. A inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) é sugerida como ação terapêutica promissora na tentativa de tratar várias doenças (MOGHADAMTOUSI et al., 2014). Pesquisas apontam que, se a IMPDH for inibida de forma eficaz a replicação do vírus pode ser interrompida (BRAUN-SAND & PEETZ, 2010).

A IMPDH é uma enzima chave que participa da etapa limitante da via *de novo* para a biossíntese de nucleotídeos de guanina a partir da inosina 5'-monofosfato (IMP). Ela catalisa a reação de oxidação da IMP a xantosina 5'-monofosfato (XMP). Subsequentemente, a XMP é convertida a guanosina-5'-monofosfato (GMP) pela ação da enzima GMP sintetase, com concomitante redução de nicotinamida adenina

dinucleotídeo (NAD^+) à NADH . A partir de sucessivas reações, GMP é convertido a guanósina 5'-trifosfato (GTP), uma molécula constituinte do RNA, e que participa de inúmeros processos metabólicos, e a dGTP , unidade monomérica do DNA. Essa reação é responsável pelo controle dos níveis de nucleotídeos de guanina, que são essenciais tanto para os vírus de DNA como de RNA (ROSTIROLLA, 2013) (Figura 10).

A curcumina tem ação de inibir a IMPDH impedindo assim a oxidação do IMP a XMP e conseqüentemente impedindo a formação da GTP (DAIRAKU et al., 2010) (Figura 10). Já existem substâncias inibidoras da IMPDH e elas têm sido utilizadas como agentes imunossupressores, anticâncer e antivirais (BRAUN-SAND & PEETZ, 2010).

Figura 10. Via metabólica da biossíntese *de novo* de IMP (Adaptado de ROSTIROLLA, 2013 *apud* VOET & VOET, 2011).



A curcumina têm apresentado ação contra diversos patógenos virais (MOGHADAMTOUSI et al., 2014) tais como: vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV) (LI et al, 1993; BARTHELEMY et al., 1998; SUI et al., 1993; MAZUMDER et al., 1995; BALASUBRAMANYAM et al., 2004; GUPTA et al., 2011), vírus influenza (CHEN et al., 2010), vírus herpes simples tipo 1 (*herpes simplex vírus type 1* - HSV-1) (ZANDI et al., 2010; KUTLUAY et al., 2008), vírus herpes simples tipo 2 (*herpes simplex vírus type 2* - HSV-2) (BOURNE et al., 1999), vírus de Coxsackie (SI et al., 2007), vírus da hepatite C (VHC) (KIM et al., 2010), papiloma vírus humano (*human papiloma*

virus - HPV) (DIVYA & PILLAI, 2006; PRUSTY & DAS, 2005), vírus da encefalopatia japonesa (*Japanese encephalitis virus* - JEV) (DUTTA et al., 2009) e o vírus linfotrópico humano do tipo 1 (*Human T lymphotropic virus type 1* - HTLV-1) (TOMITA et al., 2006).

Na Tabela 4 estão listados os possíveis mecanismos propostos e os efeitos inibitórios da curcumina *in vitro* contra esses vírus (MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

Tabela 4. Atividade antiviral da curcumina (Adaptado de MOGHADAMTOUSI et al., 2014)

VÍRUS	DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL	REFERÊNCIA
HIV	Inibição da expressão de genes da região LTR do HIV-1. A LTR atua como promotor viral para o início da transcrição reversa.	LI et al., 1993
	Inibição da proteína reguladora Tat do HIV-1, que atua na transcrição do vírus.	BARTHELEMY et al., 1998
	Inibição das proteases do HIV-1 e HIV-2	SUI et al., 1993
	Inibição da HIV-1 integrase, enzima necessária para a integração material genético viral ao genoma do hospedeiro.	MAZUMDER et al., 1995
	Inibição do processo de acetilação da proteína Tat	BALASUBRAMANYAM et al., 2004
INFLUENZA	Inibição da hemaglutinação	CHEN et al., 2010
HSV-1	Redução da replicação do vírus HSV-1	KUTLUAY et al., 2008 ZANDI et al., 2010
HSV-2	Aumento significativo na proteção contra o vírus em ratos	BOURNE et al., 1999
COXSACKIE	Inibição da replicação viral através da desregulação do UPS	SI et al., 2007
HCV	Diminuição da replicação do HCV através da supressão da via PKB/SREBP-1	KIM et al., 2010
HPV	Regula negativamente a transcrição do HPV-18	PRUSTY & DAS, 2005
	Inibição da expressão das oncoproteínas virais E6 e E7	DIVYA & PILLAI, 2006
JEV	Redução na produção de partículas virais infecciosas	DUTTA et al., 2009
HTLV-1	Regula negativamente a proteína JunD nas linhagens de células T infectadas pelo HTLV-1	TOMITA et al., 2006

LTR: *long terminal repeat* (repetições terminais longas); **Tat:** *trans-activator of transcription* (trans-ativador de transcrição); **UPS:** *ubiquitin-proteasome system* (sistema ubiquitina-proteassoma); **PKB:** *protein kinase B* (proteína quinase B); **SREBF1:** *Sterol Regulatory Element-Binding Transcription Factor 1*; **JunD:** proteína proto-oncogênica JunD.

4.1.6 Ação antifúngica

Devido ao número limitado de medicamentos antifúngicos disponíveis no mercado, aos enormes efeitos colaterais que eles causam e o aumento da resistência antimicrobiana é promissor a necessidade de desenvolver novos medicamentos antifúngicos. Nesse contexto, a curcumina aparece como um candidato forte, devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas e baixa toxicidade (MARTINS et al., 2009).

Vários estudos têm demonstrado ação da curcumina contra diversos tipos de fungos (MOGHADAMTOUSI et al., 2014). Segundo Martins et al. (2009) demonstraram em estudos *in vitro* o potencial da curcumina contra diferentes estirpes de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* e *C. dubliniensis*, assim como sua eficácia em inibir a aderência de cepas de *Candida spp* às células epiteliais bucais de pacientes portadores de AIDS. É suposto que a ação da curcumina se deva: a sua capacidade em regular negativamente a expressão do gene ERG3 (*ergosterol 3*), levando a uma redução significativa de ergosterol da célula fúngicas, o que ocasiona alterações na permeabilidade da membrana e acúmulo de precursores biossintéticos de ergosterol, que leva a morte celular via geração de ERO (SHARMA et al., 2010). Alterações das propriedades da membrana associadas à atividade da ATPase (*adenosina trifosfato pirofosfatase*), e secreção de protease também parecem fazer parte da ação antifúngica da curcumina (NEELOFAR et al., 2011).

Nos estudos de Khan et al. (2012), demonstraram significativa atividade da curcumina em 38 cepas diferentes de *Candida*, incluindo algumas estirpes resistentes a fluconazol e isolados clínicos de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, e *Candida guilliermondii*. O mecanismo proposto para essa inibição

foi devido à inibição da extrusão de hidrogênio que acarreta a acidificação intracelular e morte da célula fúngicas.

Devido a toda essa atividade antifúngica da curcumina, pesquisas se voltaram para uma provável ação sinérgica com antifúngicos já existentes (MOGHADAMTOUSI et al., 2014). Sharma et al (2010) demonstraram que a curcumina age sinergicamente com 5 azóis (voriconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol e fluconazol) e 2 polióis (anfotericina B e nistatina) quando utilizada contra os 21 isolados clínicos de *C. albicans* com reduzida sensibilidade antifúngica, e com uma estirpe presente no seu laboratório que é sensível aos antifúngicos acima. Com a associação da curcumina com os antifúngicos, ocorreu uma queda de 10-35 vezes no MIC (*minimum inhibitory concentrations*), demonstrando como a curcumina pode aumentar a eficácia de antifúngicos já existentes no mercado.

4.1.7 Ação antiparasitária

Estudos têm demonstrado que a curcumina apresenta efeitos citotóxicos e parasiticidas sobre culturas de *Leishmania spp* (KOIDE et al., 2002; SALEHEEN et al., 2002), *Tripanossoma spp* (NOSE et al., 1998), *Plasmodium spp* (REDDY et al., 2005) e *Giardia lamblia* (PÉREZ-ARRIAGA et al., 2006). Em ensaios *in vivo*, a curcumina também tem exibido potente atividade contra o *Plasmodium bergheiem* em ratos (REDDY et al., 2005) e tem demonstrado possuir atividade sinérgica com artemisinina e piperina (NANDAKUMAR et al., 2006; RASOANAIVO et al., 2011).

A geração de ERO e a inibição da acetilação de histonas é o mecanismo proposto para explicar a citotoxicidade da curcumina frente a esses parasitas (CUI & MIAO, 2007).

4.1.8 Ação antibacteriana

Devido ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes, ainda se faz necessário encontrar novos agentes antibacterianos. A curcumina apresenta ação contra vários tipos de bactérias, tais como: *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Listeria monocytogenes* (HOSNY et al., 2011; MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

Em ensaio *in vitro* utilizando 3 bioconjugados de curcumina (curcumina índio, índio-diacetil curcumina e diacetil-curcumina) contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* demonstrou que a curcumina índio teve melhor efeito antibacteriano em relação a curcumina pura, enquanto que a diacetil curcumina não apresentou efeito antibacteriano contra nenhuma das bactérias testadas (TAJBAKHSI et al., 2008). Isso abre caminho para a prospecção de outros derivados possíveis de curcumina (MOGHADAMTOUSI et al., 2014).

A curcumina demonstrou significativa eficácia na inibição do crescimento de 65 isolados clínicos da *Helicobacter pylori*, independentemente da composição genética das cepas. Apresentou também potencial terapêutico contra a infecção por *Helicobacter pylori* em camundongos infectados, bem como na restauração da lesão gástrica induzida (DE et al., 2009).

Quanto ao mecanismo de ação da curcumina, Rai et al (2008) propõe que a curcumina pode inibir a proliferação das células bacterianas através da inibição da dinâmica de montagem de FtsZ, um protofilamento bacteriano, que polimeriza para formar um anel de Z, ponto importante na divisão celular bacteriana.

5. BIODISPONIBILIDADE DA CURCUMINA

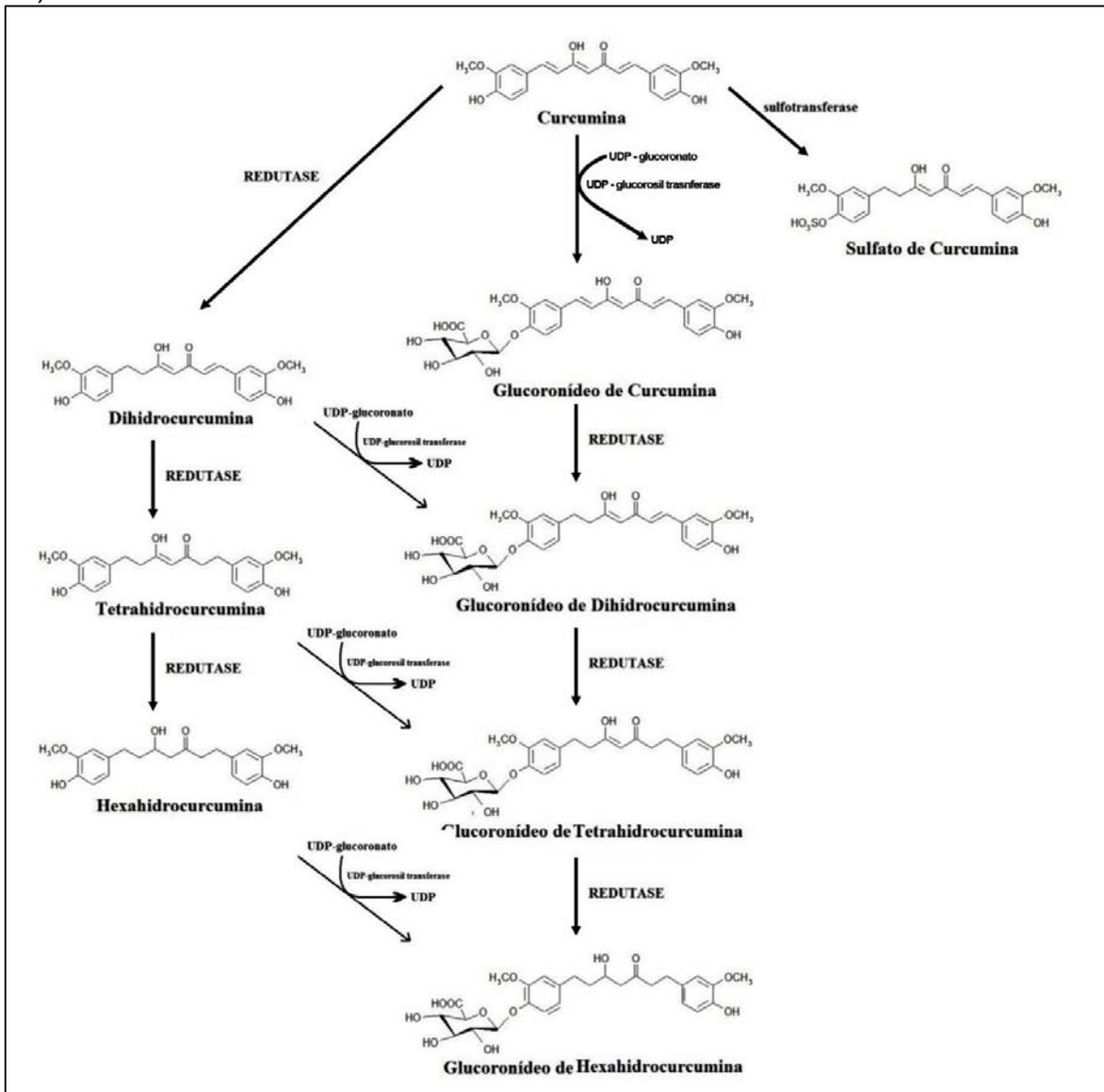
A curcumina tem demonstrado ser uma substância segura. O estudo de Lao et al., 2006 mostrou que a curcumina não apresentou efeitos tóxicos quando administrada em seres humanos por via oral em doses máximas de 12 g ao dia. Apesar de ser uma substância segura e eficaz contra diversas doenças, um dos principais problemas envolvidos na sua utilização é a sua baixa biodisponibilidade, que parece estar relacionada à má absorção e rápida metabolização e eliminação sistêmica (ANAND et al., 2007; GUPTA et al., 2012). Ensaio clínico como de Sharma et al (2001) demonstraram a baixa biodisponibilidade sistêmica da curcumina em pacientes com câncer colorretal.

Estudos têm evidenciado que a curcumina é absorvida e biotransformada no sistema gastrointestinal de humanos e roedores (IRESON et al., 2002). Após administração por via oral, a curcumina sofre um extenso metabolismo (reações bioquímicas de fase I e II, envolvendo processo de glucuronidação e sulfatação) e biorredução à THC, hexahidrocurcumina, octahidrocurcumina e hexahidrocurcuminol, tanto em ratos como em suspensões de hepatócitos humanos. Esses metabólitos resultantes da biorredução também sofrem processo de conjugação (Figura 11) (ZENG et al., 2007; PRASAD et al., 2014).

As reações catabólicas de fase I da curcumina parecem envolver redução sucessiva das quatro ligações duplas do sistema heptadieno-3,5-diona pela enzima álcool desidrogenase ou através da NADPH-citocromo P450 redutase (LI et al., 2012). As reações anabólicas de Fase II envolvem a conjugação da curcumina com ácido glucurônico (resultando nos metabólitos curcumina-glucuronídeo) e sulfatos (resultando

nos metabólitos curcumina-sulfato) (WANG & QIU, 2013). O processo de conjugação aumenta o peso molecular e a solubilidade da curcumina, facilitando sua excreção biliar⁵ (principal via de excreção) e pela urina (MESA, 2006).

Figura 11. Metabolismo da curcumina (Adaptado de PAN et al., 1999; WANG & QIU, 2013).



⁵ Devido ao seu metabolismo intestinal e hepático rápido, cerca de 60% a 70% de uma dose oral de curcumina é eliminada pelas fezes (PAN et al., 1999).

Numerosos estudos apontam que os metabolitos de curcumina apresentam atividades antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos (PRASAD et al., 2014). Khopde et al. (2000) mostra que a THC inibe a peroxidação lipídica, assim como Wu et al. (2014) mostraram que a THC também apresenta atividade anticâncer. Pan et al. (2000) demonstrou que a octahidrocurcumina apresenta uma menor atividade supressora do NF-kB em comparação com a curcumina, porém sua capacidade de eliminar radicais livres é maior do que a da curcumina.

Assim, estes estudos indicam que os metabólitos da curcumina também apresentam atividades biológicas que devem ser investigadas, tornando-os novos candidatos à agentes terapêuticos (PRASAD et al., 2014).

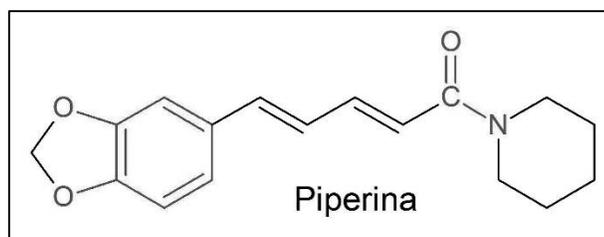
A baixa biodisponibilidade da curcumina e a falta de compreensão de suas ações farmacodinâmicas são os principais desafios para a sua aplicação clínica. Assim, várias pesquisas estão sendo feitas no sentido de melhorar a biodisponibilidade desse agente terapêutico, utilizando várias abordagens diferentes, incluindo: *i*) co-administração com adjuvantes (piperina); *ii*) através da síntese de novos análogos moleculares de curcumina e *iii*) sistemas inovadores de entrega como sistemas coloidais (lipossomas e nanopartículas) e complexação com ciclodextrina (GUPTA et al., 2012; DUDHATRA et al., 2012; PARK et al., 2013; GHALANDARLAKI et al., 2014; KANAI, 2014).

5.1 Substâncias adjuvantes - Piperina

A utilização de substâncias adjuvante que podem bloquear a via metabólica de fármacos é uma estratégia comum para aumentar a biodisponibilidade. A piperina (Figura 12), um alcalóide lipofílico extraído das sementes da *Piper nigrum* L. e *Piper longum* L.,

é um conhecido inibidor da glucuronidação hepática e intestinal (GUPTA et al., 2012; MEGHWAL & GOSWAMI, 2013).

Figura 12. Estrutura molecular da piperina, principal constituinte químico de *Piper nigrum* L. e *Piper longum* L. (Adaptado de MEGHWAL & GOSWAMI, 2013).



A co-administração de curcumina e piperina por via oral vem sendo avaliada em vários estudos, tanto em ratos quanto em humanos, e têm demonstrado que essa associação aumentou a biodisponibilidade da curcumina (promovendo uma maior concentração plasmática da mesma), quando comparada a administração da curcumina isolada (DUDHATRA et al., 2012).

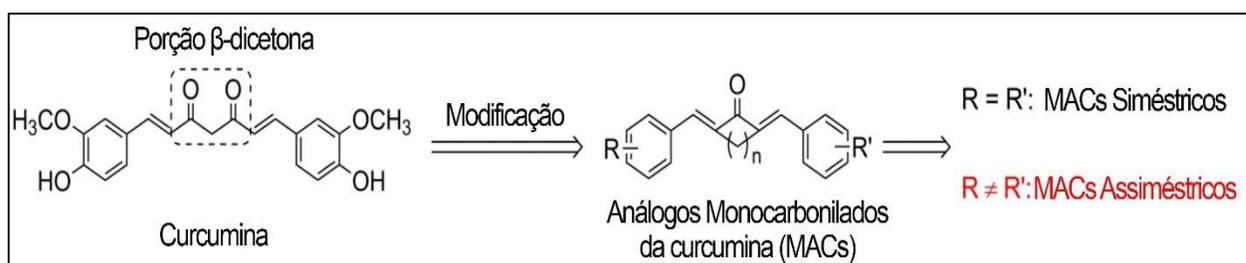
No estudo de Shoba et al. (1998) foi avaliado o efeito sobre a biodisponibilidade da curcumina quando co-administrada com piperina em ratos e voluntários humanos saudáveis. No experimento realizado com ratos, concentrações séricas máximas de curcumina foram alcançados após 4 horas da administração de 2g/kg de curcumina. Com a coadministração de 20mg/kg de piperina, as concentrações plasmáticas atingiram seu máximo em 1 hora após a administração e aumentaram a biodisponibilidade da curcumina em 154%. No ensaio clínico com voluntários humanos, as concentrações séricas de curcumina encontradas quando ela foi administrada sozinha (2g/kg) foram muito baixas ou mesmo indetectáveis. Com a co-administração da piperina (20mg/kg) a

concentração de curcumina encontrada foram elevadas e aumentou a biodisponibilidade da curcumina em 2000%.

5.2 Análogos moleculares de curcumina

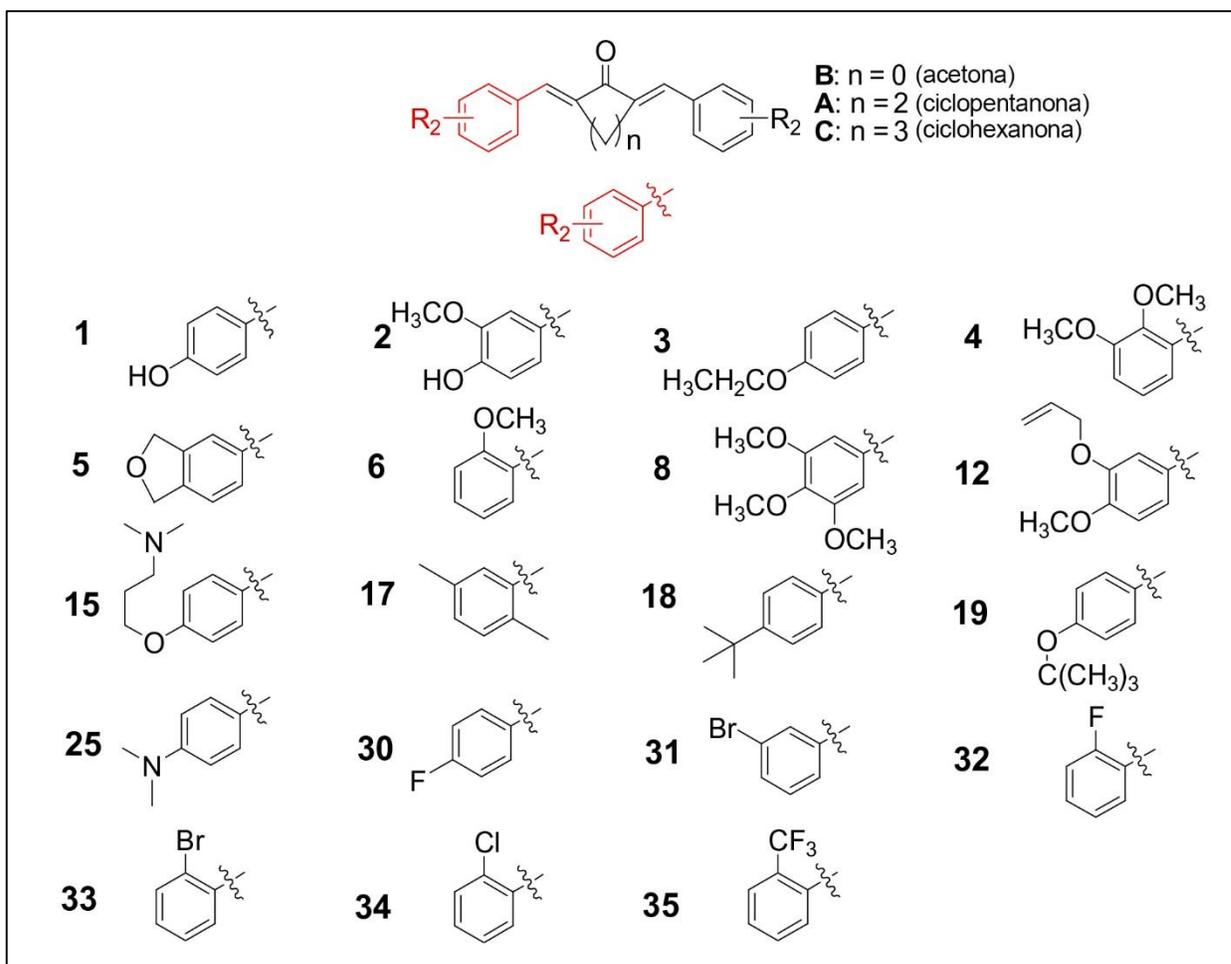
Várias pesquisas foram realizadas com o intuito de modificar estruturalmente a molécula de curcumina para melhorar sua potência e eficácia terapêutica e descobrir novos candidatos terapêuticos (VYAS et al., 2013;ZHANG et al., 2014). Em estudo recente têm investigado a hipótese de que a porção β -dicetona prejudica o perfil farmacocinético da curcumina, limitando suas aplicações clínicas (LIANG et al., 2009). Assim vários estudos estão dirigindo sua atenção para os análogos monocarbonilados simétricos e assimétricos da curcumina retirando a porção β -dicetona (Figura 13) (ZHANG et al., 2014).

Figura 13. Estrutura dos análogos monocarbonilados de curcumina sem a porção β -dicetona (Adaptado de ZHANG et al., 2014).



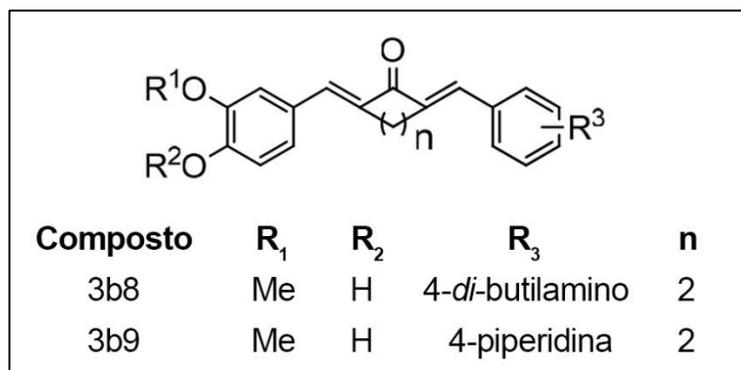
No estudo de Liang et al. (2009), uma série de análogos monocarbonilados simétricos de curcumina foram desenhados e sintetizados, excluindo a porção β -dicetona. Os resultados indicaram uma melhor estabilidade *in vitro* e um melhor perfil farmacocinético *in vivo* dos análogos quando comparados a da curcumina (Figura 14).

Figura 14. Estrutura dos análogos de curcumina monocarbonilados simétricos (Adaptado de LIANG et al., 2009).



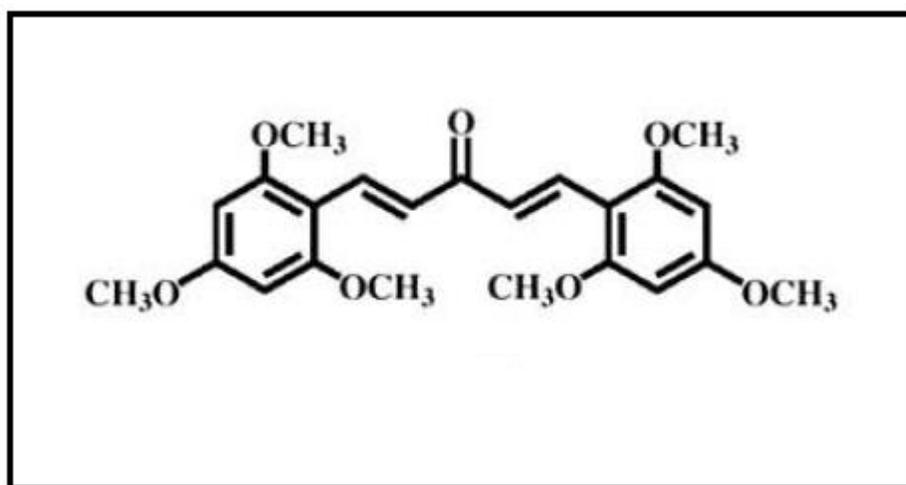
Zhang et al. (2014), desenharam e sintetizaram uma série de análogos monocarbonilados assimétricos de curcumina que apresentaram elevada estabilidade química *in vitro* e potente atividade anti-inflamatória avaliada em macrófagos estimulados com LPS. Os compostos 3B8 (A) e 3B9 (B) apresentaram maior atividade anti-inflamatória, diminuindo significativamente a mortalidade por sepse induzida por LPS em camundongos (Figura 15).

Figura 15. Estrutura dos compostos 3B8 (A) e 3B9 (B) (Adaptado de ZHANG et al., 2014).



Fuchs et al. (2009) sintetizaram e avaliaram vinte e quatro análogos de curcumina, sendo que o composto 23 (Figura 16) demonstrou uma potência inibitória cinquenta vezes maior que a da curcumina sobre duas linhagens celulares de câncer de próstata e de mama.

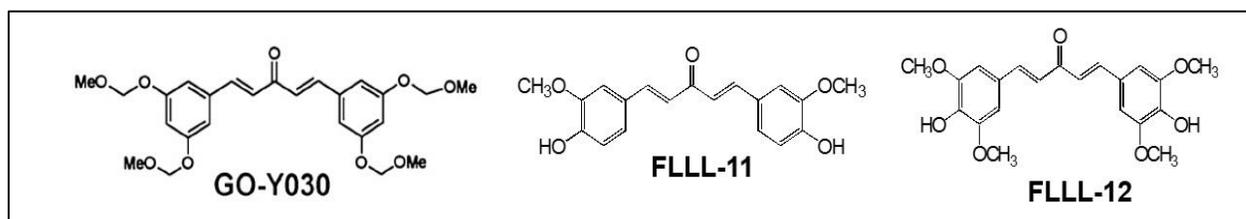
Figura 16. Análogo de curcumina composto 23 (Adaptado de FUCHS et al., 2009).



Cen et al. (2009), examinaram o efeito de três análogos da curcumina (GO-Y030, FLLL-11 e FLLL-12) (Figura 17) em três linhagens celulares de câncer colorretal humano. Os três análogos demonstraram serem mais potentes que a própria molécula de

curcumina na supressão do crescimento das linhagens celulares estudadas, sendo que os compostos FLLL-11 e FLLL-12 apresentam uma toxicidade de até 200 vezes maior que a curcumina sobre as linhagens de células de câncer colorretal.

Figura 17. Estrutura dos três análogos de curcumina GO-Y030, FLLL-11 e FLLL-12 (Adaptado de CEN et al., 2009).



5.3 Sistemas inovadores de entrega

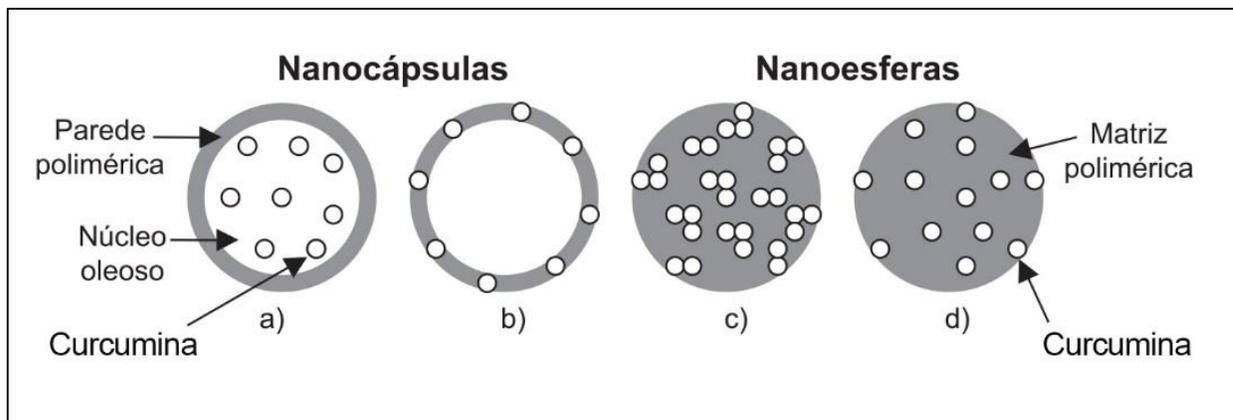
A nanotecnologia é um campo emergente e que auxiliará na criação de sistemas inovadores de entregas de compostos lipofílicos, como é o caso da curcumina. Recentes pesquisas vêm estabelecendo abordagens para melhorar a biodisponibilidade, aumentar a concentração plasmática e melhorar os processos de permeabilidade celular da curcumina, através da nanotecnologia. As nanopartículas, tais como nanopartículas poliméricas, lipossomas e ciclodextrinas estão avançando como uma das alternativas úteis para fornecer concentrações terapêuticas de curcumina (GHALANDARLAKI et al., 2014).

5.3.1 Sistemas coloidais – nanopartículas poliméricas e lipossomas

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores que apresentam diâmetro inferior a 1 µm. O termo nanopartículas engloba as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si pela sua composição e organização estrutural (Figura 18). As

nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, onde a curcumina pode estar dissolvida neste núcleo e/ou adsorvida à parede polimérica (Figura 18-A). Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam núcleo oleoso, são formadas por uma matriz polimérica onde a curcumina pode ficar retida ou adsorvida nela (Figura 18-B) (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Figura 18. Curcumina incorporada a nanopartículas (Adaptado de SCHAFFAZICK et al., 2003).



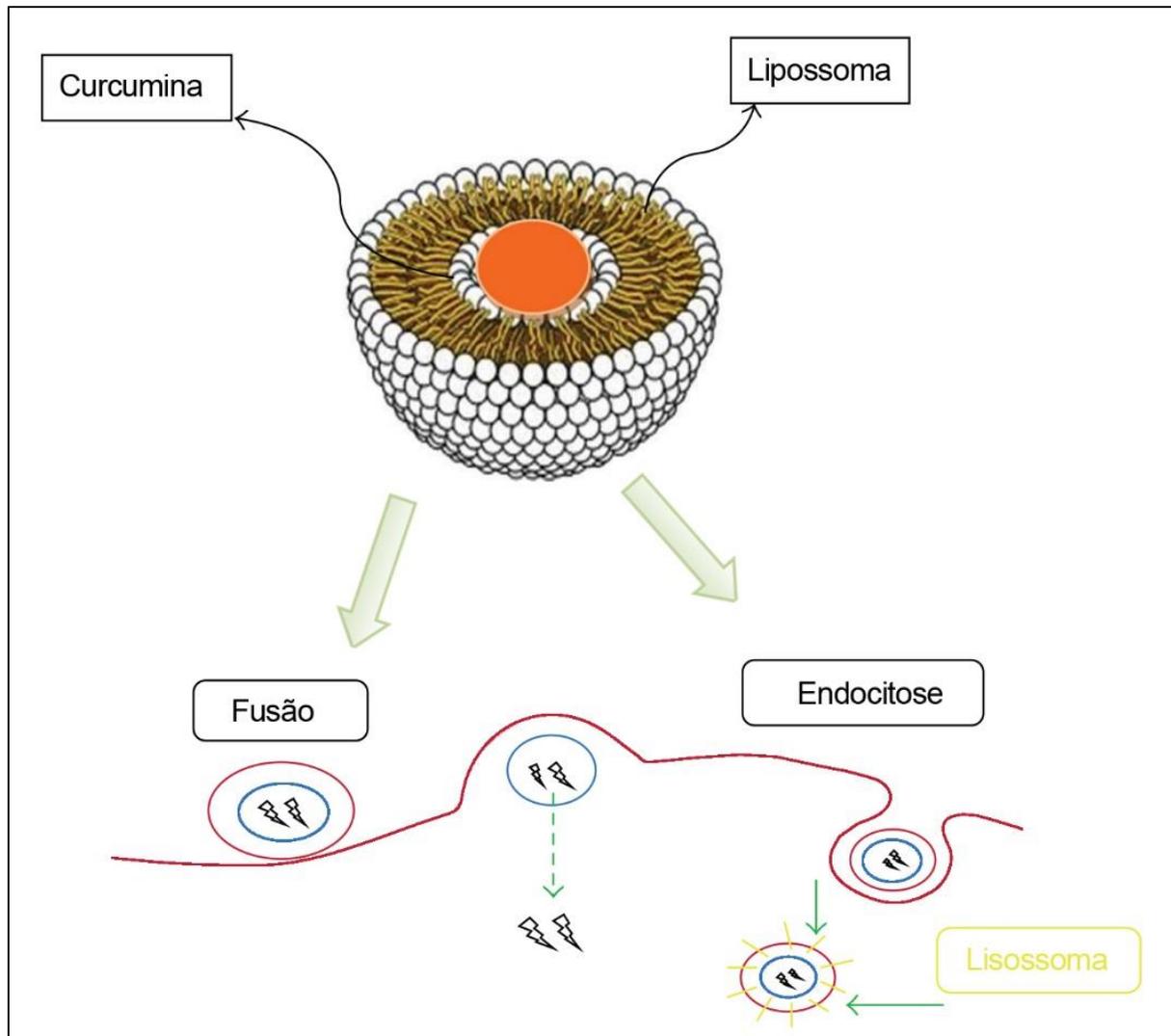
Nanocápsulas (A) e nanoesferas poliméricas (B): i) curcumina dissolvida no núcleo oleoso da nanocápsula; ii) curcumina adsorvida à parede polimérica da nanocápsula; iii) curcumina retida na matriz polimérica da nanoesfera; iii) curcumina adsorvida ou dispersa molecularmente na matriz polimérica da nanoesfera

Vários estudos vêm demonstrando que a incorporação da curcumina a nanopartículas é positiva, proporcionando uma maior sustentação na liberação da curcumina, resultando numa meia-vida substancialmente mais longa, e no aumento da captação intracelular da curcumina, quando comparada a curcumina não encapsulada (GUPTA et al., 2009; ANAND et al., 2010; UCISIK et al., 2013).

Os lipossomas são vesículas esféricas compostas por uma ou mais bicamada de fosfolípídeos, na qual a bicamada lipídica externa circunda um espaço central aquoso. A

curcumina é encapsulada no interior do lipossoma, tendo a bicamada lipídica ao seu redor (MARCATO, 2009) (Figura 19).

Figura 19. Molécula de curcumina encapsulada em lipossoma (Adaptado de GHALANDARLAKI et al., 2014).



Vários estudos utilizando a curcumina em lipossomas, como do Agarwal et al. (2013), avaliaram os efeitos da curcumina encapsulada em lipossomas em atenuar convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos. Curcumina encapsulada

em lipossomas demonstrou aumentar significativamente o limiar de convulsão e a latência para crises mioclônicas e generalizadas, assim como aumentou a latência para o início, reduzindo a duração de convulsões durante o estado epiléptico.

Shannon Orr et al.(2012) demonstraram que a curcumina encapsulada em lipossoma suprimiu a ativação do NF- κ B e proliferação das células de neuroblastoma *in vitro* e *in vivo*, e o tratamento resultou em uma diminuição significativa na carga tumoral.

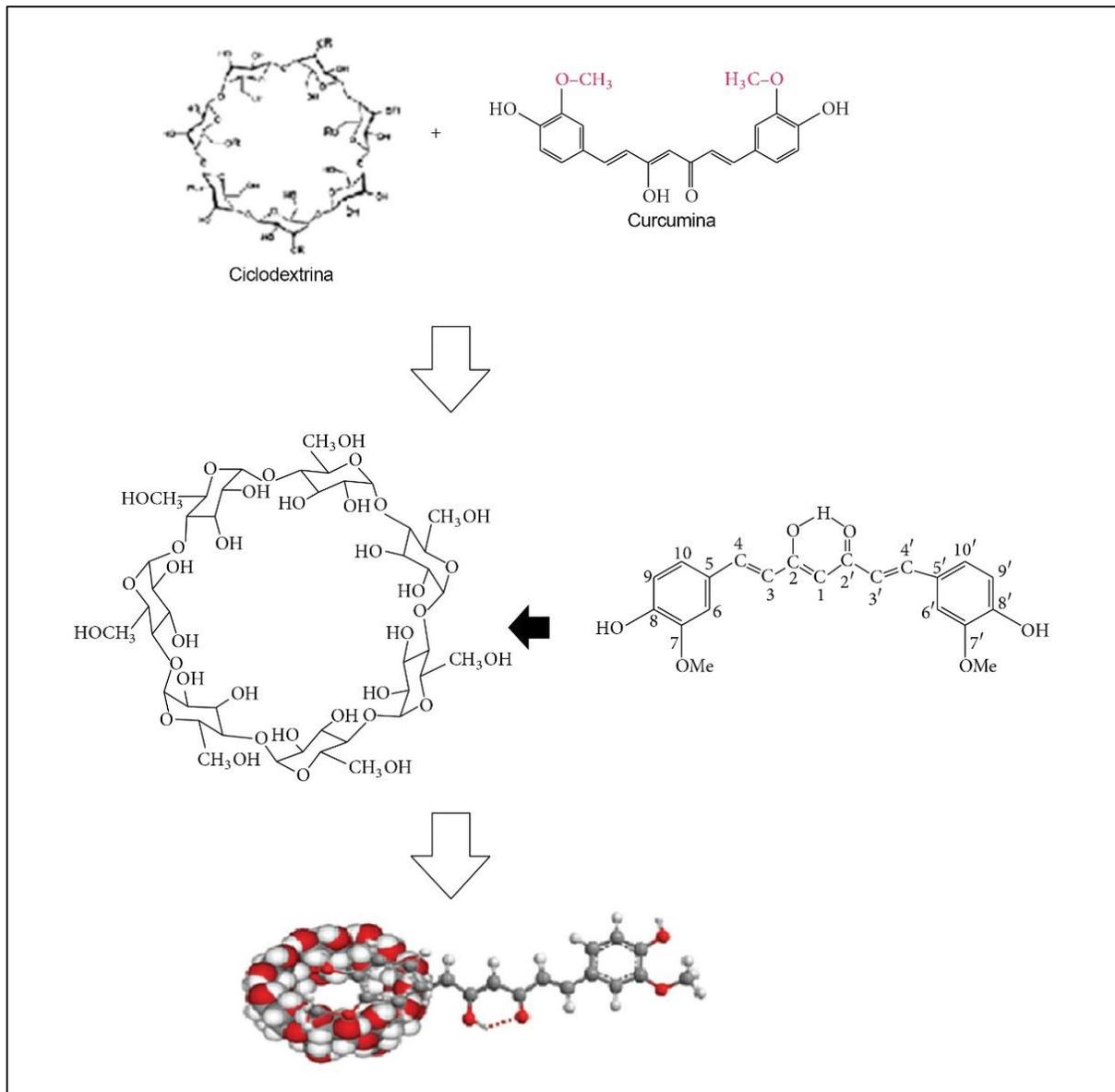
Dhule et al. (2012), avaliaram o potencial da curcumina complexada a λ -ciclodextrina e encapsulada em nanopartículas de lipossoma, em modelos de osteossarcoma e câncer de mama. Os resultados mostraram um promissor potencial anticancerígeno da curcumina lipossomal tanto *in vitro* quanto *in vivo* nas linhagens celulares, através da ativação da cascata de caspases, que leva a morte celular por apoptose.

5.3.2 Complexação com ciclodextrina

As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos formados por unidades de glicose (α -D-glicopirranose) unidas por ligações do tipo α -1,4 (Figura20-A). Elas são resultantes da degradação do amido por ação da enzima ciclodextrina- α -glicosil-transferase (CGTase) (SALTÃO & FRANCISCO, 2001).

As CD apresentam uma superfície externa hidrofílica e uma cavidade interna hidrofóbica. Essa cavidade hidrofóbica proporciona a capacidade de formar complexos de inclusão com uma variedade de moléculas hidrofóbicas, como a curcumina (Figura 20-B) (ALZATE CEBALLOS et al., 2012). Essa característica da complexação da curcumina à CD vem sendo explorada por pesquisadores para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade da curcumina.

Figura 20. Ligação da molécula de curcumina à CD (A) e formação do complexo ciclodextrina-curcumina (B) (Adaptado de GHALANDARLAKI et al., 2014).



Nos estudos de Yadav et al. (2010) foi desenvolvido um complexo de ciclodextrina-curcumina com o objetivo de aumentar a solubilidade da curcumina e estudar seus efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos. As pesquisas mostraram que o complexo ciclodextrina-curcumina foi mais ativo que a curcumina livre na inibição do fator de

transcrição NF- κ B e na indução de receptores de morte e apoptose de células leucêmicas e outras linhagens de células cancerosas. Assim os resultados sugerem que o complexo ciclodextrina-curcumina apresenta efeitos superiores quando comparado à curcumina na captação intracelular e nos efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos.

O estudo realizado por Lomedasht et al. (2013) sintetizaram um complexo de β -ciclodextrina-curcumina com o intuito de melhorar a entrega, a solubilidade e avaliar os efeitos citotóxicos da curcumina em células de câncer de mama. Os resultados *in vitro* mostraram que o complexo β -ciclodextrina-curcumina aumentou a entrega de curcumina em células de câncer de mama, e que a expressão do gene da telomerase foi inferior nas células tratadas com o complexo β -ciclodextrina-curcumina em comparação as células tratadas com curcumina livre.

6. CONCLUSÃO

Ao final dessa revisão, foi possível verificar uma grande quantidade de estudos *in vitro* e *in vivo*, a maioria utilizando roedores, que sustentam o potencial anti-inflamatório, antioxidante, antitumoral, antiviral, antibacteriano, antiparasitário e antifúngico da curcumina, demonstrando sua eficácia devido a sua capacidade em modular múltiplas vias de sinalização celular. A maioria das biomoléculas que a curcumina se liga são componentes integrais de vias de sinalização celular, portanto essa interação deve ser farmacologicamente relevante. No entanto, carecem estudos mais robustos com seres humanos, para aumentar a confiabilidade nos dados obtidos e então poder ter maior aplicação clínica.

Os potenciais benefícios da curcumina para a saúde é limitada pela sua baixa solubilidade, baixa absorção intestinal e rápida metabolização e eliminação sistêmica, como demonstrado por diversos estudos. Porém também foi possível verificar que muitos estudos estão sendo conduzidos afim de se alcançar uma melhor biodisponibilidade, utilizando abordagens com estratégias diferentes, e que estão demonstrando excelentes resultados, bem como revelando novos agentes terapêuticos, através da síntese de análogos estruturais, que atuam em diferentes vias celulares e com isso podem ser usados no tratamento de diferentes patologias como observado para a curcumina.

Deste contexto, pode-se inferir a necessidade de estudos que demonstrem ser a molécula da curcumina e/ou seus metabólitos os responsáveis por esses efeitos, com sólidas evidências farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

7. REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, B. B. et al. TNF blockade: an inflammatory issue. *Ernst Schering Res Found Workshop*, v. 56, p.161-86, 2006.
- AGGARWAL, B. B.; HARIKUMAR, K. B. Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, v. 41, n. 1, p. 40–59, 2009.
- AGGARWAL, B. B.; SHISHODIA, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*, v. 71, n. 10, p. 1397-421, 2006.
- AGGARWAL, N. B. et al. Liposomal formulation of curcumin attenuates seizures in different experimental models of epilepsy in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 27, n. 2, p. 169–172, 2013.
- AGGARWAL, S. et al. Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling. *Int J Cancer*, v. 111, n. 5, p. 679-92, 2004.
- ALZATE CEBALLOS, J. A. et al. Obtención del complejo ciclodextrina-curcumina. *Revista Lasallista de Investigación*, v. 9, n. 2, p. 75-86, 2012.
- AMARAL, C. E. C. Quantificação por CLAE e características de cor CIE L* a* b* de pigmentos curcuminóides. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Farmácia da UFMG. Belo Horizonte, 2000.
- ANAND, P. et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm*, v. 4, p. 807-18, 2007.
- ANAND, P. et al. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett*, v. 267, n. 1, p. 133-64, 2008.
- ANAND, P. et al. Design of Curcumin Loaded PLGA Nanoparticles Formulation with Enhanced Cellular Uptake, and Increased Bioactivity in vitro and Superior Bioavailability in vivo. *Biochem Pharmacol*, v. 79, n. 3, p. 330–338, 2010.
- ANGELIS, R. C. D. Novos conceitos em nutrição: reflexões a respeito do elo dieta e saúde. *Arq. Gastroenterol*, vol. 38, n. 4, p. 269-271, 2001.
- ANJO, D. F. C. Alimentos funcionais sem angiologia e cirurgia vascular. *J Vasc Bra*, v 3, n. 2, p. 145-54, 2004.
- ANVISA. - Histórico - Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde, Novos Alimentos/Ingredientes, Substâncias Bioativas e Probióticos. <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_historico.htm. Acesso em: 07 jan, 2014.
- ANVISA. Informe Técnico nº. 30, de 24 de julho de 2007. <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/30_240707.htm, 2007. Acesso em: 05 mar, 2014.
- ARABBI, P. R. Alimentos funcionais – Aspectos gerais. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr*, v.21, p. 87-102, 2001.

- ARUN, N.; NALINI, N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods Hum Nutr*, v. 57, n. 1, p. 41-52, 2002.
- AZUINE, M. A.; BHIDE, S. V. Protective single/combined treatment with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine-induced hamster oral carcinogenesis. *Int J Cancer*, v. 51, p. 412-5, 1992.
- BALASUBRAMANYAM, K. et al. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 49, p. 51163-51171, 2004.
- BALDISSERA, A. C. et al. Alimentos funcionais: uma nova fronteira para o desenvolvimento de bebidas proteicas a base de soro de leite. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 32, n. 4, p. 1497-1512, 2011.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARTHELEMY, S. et al. Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Research in Virology*, v. 149, n. 1, p. 43-52, 1998.
- BASTOS, D. H. M. et al. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.
- BAUM, L.; NG, A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis*, v. 6, n. 4, p. 367-77, 2004.
- BAYRAK, O. et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. *World J Urol*, v. 26, n. 3, p. 285-91, 2008.
- BILLEREY-LARMONIER, C. et al. Protective effects of dietary curcumin in mouse model of chemically induced colitis are strain dependent. *Inflamm Bowel Dis*, v. 14, n. 6, p. 780-93, 2008.
- BOURNE, K. Z. et al. Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Research*, v. 42, n. 3, p. 219-226, 1999.
- BRASIL. Decreto-lei nº 986, de 21 de outubro de 1969. <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/De10986.htm, 1969. Acesso em: 14 fev, 2014.
- BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedade Funcional e ou de Saúde. Diário Oficial da União, 2002.
- BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes. Diário Oficial da União, Brasília, seção 1-E, p. 11, 1999a.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, seção 1-E, p. 11, 1999b.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, seção 1-E, p. 11, 1999c.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimento com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde em sua Rotulagem. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1-E, p. 12, 1999d.

BRAUN-SAND, S. B.; PEETZ, M. Inosine monophosphate dehydrogenase as a target for antiviral, anticancer, antimicrobial and immunosuppressive therapeutics. *Future Med Chem*, v. 2, n. 1, p. 81-92, 2010.

CECÍLIO FILHO, A. B. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. *Cienc. Rural*, v. 30, n. 1, p. 171-175, 2000.

CECÍLIO FILHO, A. B.; VILLAS BOAS, E. V. de B. Efeito do tempo de armazenamento sobre a composição química da cúrcuma. In: Congresso brasileiro de ciência e tecnologia de alimentos, 15, 1996. *SBCTA*, p. 124, 1996.

CEN, L. et al. New structural analogues of curcumin exhibit potent growth suppressive activity. *BMC Cancer*, v. 9, p. 99, 2009.

CHEN, D-Y. et al. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chemistry*, v. 119, n. 4, p. 1346–1351, 2010.

CHUANG, S. E. et al. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food Chem Toxicol.* v. 38, p. 991–5, 2000

COLLETT, G. P. et al. Curcumin modifies Apc(min) apoptosis resistance and inhibits 2-amino 1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc(min) mice. *Carcinogenesis*, v. 22, n. 5, p. 821-5, 2001.

COZZOLINO, S. Nutracêuticos: o que Significa? *ABESO*, v. 55, p. 5-7, 2012.

CUI, L.; MIAO, J. Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite Plasmodium falciparum: inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 51, p. 488–494, 2007.

DAIRAKU, I. et al. Inhibitory effect of curcumin on IMP dehydrogenase, the target for anticancer and antiviral chemotherapy agents. *Biosci Biotechnol Biochem*, v. 74, n. 1, p. 185-7, 2010.

DE, R. et al. Antimicrobial Activity of Curcumin against Helicobacter pylori Isolates from India and during Infections in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 53, n. 4, p. 1592–1597, 2009.

- DE FELICE, S. L. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol*, v. 6, p. 59-61, 1995.
- DHULE, S. S. et al. Curcumin-loaded γ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 8, n. 4, p. 440–451, 2012.
- DIVYA, C. S.; PILLAI, M. R. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NF κ B and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*, v. 45, n. 5, p. 320–332, 2006.
- DUDHATRA, G. B. et al. A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. *Scientific World Journal*, v. 2012, p. 637-953, 2012.
- DUTTA, K. et al. Curcumin protects neuronal cells from japanese encephalitis virus-mediated cell death and also inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 4, n. 3, p. 328–337, 2009.
- DUVOIX, A. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* v. 223, p. 181–90, 2005
- FERRARI, C. K. B. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology*, v. 5, n. 5, p. 275-9, 2004.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Brasil*, v. 43, n. 1, p. 61-8, 1997.
- FUCHS, J. et al. Structure–activity relationship studies of curcumin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.19, p. 2065-2069, 2009.
- FUNK, J. L. et al. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *J Nat Prod*, v. 69, n. 3, p. 351-5, 2006.
- FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, v. 114, n. 12, p. 1752-61, 2004.
- GALILI, O. et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 292, n. 2, p. H904-11, 2007.
- GHALANDARLAKI, N. et al. Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy. *Biomed Res Int*, v. 2014, p. 23, 2014.
- GHOSH, S.; KARIN, M. Missing Pieces in the NF- κ B Puzzle. *Cell*, v. 109, p. S81–S96, 2002.
- GLEZER, I. et al. O fator de transcrição NF- κ B nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 22, n. 1, p. 26-30, 2000.
- GONZÁLEZ-SARRÍAS, A. et al. Nutraceuticals for older people: facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas*, v. 75, n. 4, p. 313-34, 2013.

- GRYNKIEWICZ, G.; ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochim Pol*, v. 59, n. 2, p. 201-12, 2012.
- GUL, N. et al. Studies on the Antibacterial Effect of Different Fractions of *Curcuma longa* Against Urinary Tract Infection Isolates. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, v. 7, n. 12, p. 2055-2060, 2004.
- GUPTA, S. C. et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat Prod Rep*, v. 28, n. 12, p. 1937–1955, 2011.
- GUPTA, S. C. et al. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.
- GUPTA, V. et al. Fabrication and characterization of silk fibroin-derived curcumin nanoparticles for cancer therapy. *Int J Nanomedicine*, v. 4, p. 115–122, 2009.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, v. 186, n.1, p. 1-85, 1990.
- HARDY, G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition*, v. 16, n. 7/8, p. 688-689, 2001.
- HECHT, S. S. et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myoinositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett*, v. 137, p. 123–30, 1999.
- HOLT, P. R. et al. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*, v. 50, n. 11, p. 2191-3, 2005.
- HOSNY, I. M. et al. Antimicrobial activity of Curcumin upon pathogenic microorganisms during manufacture and storage of a novel style cheese 'Karishcum'. *Journal of American Science*, v. 2011, n. 7, p. 611–618, 2014.
- HUANG, M. T. et al. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res*, v. 54, p. 5841–7, 1994.
- HUANG, M. T. et al. Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice. *Carcinogenesis*, v. 19, p. 1697–700, 1998.
- IKEZAKI, S. et al. Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and sodium chloride in rats. *Anticancer Res*, v. 21, p. 3407–11, 2001.
- INANO, H. et al. Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with gamma-rays. *Carcinogenesis*, v. 20, n. 6, p. 1011-8, 1999.
- IRESON, C. R. et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, v. 11, n. 1, p. 105-11, 2002.
- ITOKAWA, H. et al. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chin Med*, v. 3, p. 11, 2008.

- JIAN, Y. T. et al. Preventive and therapeutic effects of NF-kappaB inhibitor curcumin in rats colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid. *World J Gastroenterol*, v. 11, n. 12, p. 1747-52, 2005.
- JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*, v. 14, n. 2, p. 141-53, 2009.
- KALPANA, C. et al. Modulatory effects of curcumin and curcumin analog on circulatory lipid profiles during nicotine-induced toxicity in wistar rats. *Journal of Medicinal Food*, v. 8, p. 246-250, 2005.
- KANAI, M. Therapeutic applications of curcumin for patients with pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, v. 20, n. 28, p. 9384–9391, 2014.
- KHALAF, H. et al. Differential cytokine regulation by NF-κB and AP-1 in Jurkat T-cells. *BMC Immunology*, v. 11, p. 26, 2010.
- KHAN, N. et al. Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. *Fitoterapia*, v. 83, n. 3, p. 434–440, 2012.
- KHAR, A. et al. Antitumoractivity of curcumin is mediated thorough the induction of apoptoses in AK- 5 tumor cells. *FEBS Lett*, v. 445, p. 165-168, 1999.
- KHOPDE, S. M. et al. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem*, v. 64, p. 503–509, 2000.
- KIM, H. J. et al. Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 124, n. 2, p. 189–196, 2009.
- KIM, J. M. et al. Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. *Carcinogenesis*, v. 19, p. 81–5, 1998.
- KIM, K. et al. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS Letters*, v. 584, n. 4, p. 707–712, 2010.
- KOBAYASHI, T. et al. Curcumin inhibition of *Dermatophagoides farinea*-induced interleukin-5 (IL-5) and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) production by lymphocytes from bronchial asthmatics. *Biochem Pharmacol*, v. 54, n. 7, p. 819-24, 1997.
- KOIDE, T. et al. Leishmanicidal Effect of Curcumin in Vitro. *Biol. Pharm. Bull*, v. 25, n. 1, p. 131—133, 2002.
- KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev. Nutr*, v. 16, n. 4, p. 433-441, 2003.
- KRISHNASWAMY, K. Traditional Indian spices and their health significance. *Asia Pac J Clin Nutr*, v. 17, Suppl 1, p. 265-8, 2008.
- KRISHNASWAMY, K. et al. Retardation of experimental tumorigenesis and reduction in DNA adducts by turmeric and curcumin. *Nutr Cancer*, v. 30, n. 2, p. 163-6, 1998.

- KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett*, v. 269, n. 2, p. 199-225, 2008.
- KURD, S. K. et al. Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, v. 58, n. 4, p. 625-31, 2008.
- KUTLUAY, S. B. et al. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology*, v. 373, n. 2, p. 239–247, 2008.
- KWAK, N.; JUKES, D. J. Functional foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology. *Food Control*, v. 12, p. 109-117, 2001.
- LAO, C. D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary Alternative Medicine*, v. 6, p. 10, 2006.
- LEV-ARI, S. et al. Curcumin synergistically potentiates the growth-inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in osteoarthritis synovial adherent cells. *Rheumatology (Oxford)*, v. 45, n. 2, p. 171-7, 2006.
- LI, C. J. et al. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, n. 5, p.1839–1842, 1993.
- LI, H. L. et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*, v. 118, n. 3, p. 879-93, 2008.
- LI, J. et al. Isolation and identification of phase 1 metabolites of curcuminoids in rats. *Planta Med*, v. 78, p. 1351-1356, 2012.
- LIANG, G. et al. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem*, v. 17, p. 2623–31, 2009.
- LIM, G. P. et al. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*, v. 21, n. 21, p. 8370-7, 2001.
- LIMTRAKUL, P. et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett*, v. 116, p. 197–203, 1997.
- LIPI, D. et al. Role of nutraceuticals in human health. *J Food Sci Technol*, v. 49, n. 2, p. 173–183, 2012.
- LIRA, C. R. G. et al. Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. *Rev. Bras. Farm*, v. 90, n. 1, p. 45-49, 2009.
- LOMEDASHT, F. et al. Comparison of inhibitory effect of curcumin nanoparticles and free curcumin in human telomerase reverse transcriptase gene expression in breast cancer. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 3, n. 1, p. 127–130, 2013.
- SIGRIST M.S. Divergência genética em *Curcuma longa* L. utilizando marcadores microssatélites e agromorfológicos. Dissertação (Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical) - Universidade de Campinas. Campinas, 2009.

- MAFRA, D. et al. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev. Nutr*, v. 12, n. 3, p. 205-212, 1999.
- MAHESH, T. et al. Photo-irradiated curcumin supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats: effect on lipid peroxidation. *Therapie*, v. 59, n. 6, p. 639-44, 2004.
- MARCATO, P. D. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, n. 2, p. 1-37, 2009.
- MARTINS, C. V. B. et al. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 63, n. 2, p. 337–339, 2009.
- MATA, A. R. et al. Identificação de compostos voláteis da cúrcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. *Ciênc.Tecnol. Aliment*, v. 24, n. 1, p. 151-157, 2004.
- MAZUMDER, A. et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochemical Pharmacology*, v. 49, n. 8, p. 1165–1170, 1995.
- MEGHWAL, M.; GOSWAMI, T. K. Piper nigrum and Piperine: An Update. *Phytotherapy Research*, v. 27, p. 1121-1130, 2013.
- MESA, M. D. et al. Efectos farmacológicos y nutricionales. *Ars Pharmaceutica*, v. 41, n. 3, p. 307-321, 2000.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z. et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*, v. 2014, p. 1-12, 2014.
- MONTEIRO, E. O.; MARIN, C. T. Alimentos funcionais. *RBM Especiais*, v. 67, p. 10-19, 2010.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2006.
- MAIA, N.B et al. Influência de tipos de rizomas de multiplicação no crescimento de *Curcuma longa* L. (Cúrcuma). *Bragantia*, v. 54, n. 1, p. 33- 7, 1995.
- NANDAKUMAR, D. N. et al. Curcumin-Artemisinin Combination Therapy for Malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 50, n. 5, p. 1859–1860, 2006.
- NARAYANAN, N. K. et al. Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *Int J Cancer*, v. 125, p. 1–8, 2009.
- NATARAJAN, C.; BRIGHT, J. J. et al. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *J Immunol*, v. 168, n. 12, p. 6506-13, 2002.
- NEELOFAR, K. et al. Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 57, n. 3, p. 204–210, 2011.
- NISHIYAMA, T. et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*, v. 53, n 4, p. 959-63, 2005.

- NOSE, M. et al. Trypanocidal effects of curcumin in vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, v. 21, p. 643-645, 1998.
- OKAZAKI, Y. et al. Suppressive effects of dietary curcumin on the increased activity of renal ornithine decarboxylase in mice treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Biochim Biophys Acta*, v.1740, p. 357–66, 2005.
- OLSZANECKI, R. et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J Physiol Pharmacol*, v. 56, n 4, p. 627-35, 2005.
- ONODERA, S. et al. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem*, v. 275, n. 1, p. 444-50, 2000.
- OSAWA, T. et al. Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, v. 59, n. 9, p. 1609-1612, 1995.
- PAN, M. H. et al. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*, v. 27, n. 4, p. 486-94, 1999.
- PAN, M. H. et al. Comparative studies on the suppression of nitric oxide synthase by curcumin and its hydrogenated metabolites through down-regulation of IkappaB kinase and NFkappaB activation in macrophages. *Biochem Pharmacol*, v. 60, p. 665–1676, 2000.
- PARK, W. et al. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*, v. 6, n. 5, p. 387–400, 2013.
- PÉRET-ALMEIDA, L. Influência da radiação gama na inibição do brotamento do rizoma e na qualidade da cúrcuma. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte, 2000.
- PÉREZ-ARRIAGA, L. et al. Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia* trophozoites. *Acta Tropica*, v. 98, p. 152-161, 2006.
- POL, A. et al. Comparison of antiproliferative effects of experimental and established antipsoriatic drugs on human keratinocytes, using a simple 96-well-plate assay. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, v. 39, n. 1-2, p. 36-42, 2003.
- PRASAD, S. et al. Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice. *Cancer Res Treat*, v. 46, n. 1, p. 2–18, 2014.
- PRUSTY, B. K.; DAS, B. C. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of human papillomavirus (HPV) transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin. *International Journal of Cancer*, v. 113, n. 6, p. 951–960, 2005.
- PURKAYASTHA, S. et al. Curcumin Blocks Brain Tumor Formation. *Brain Res*, v. 1266, p. 130-8, 2009.
- SRIVASTAVA, R. et al. *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev*, v. 4, n. 8, p. 200–208, 2010.
- RAI, D. et al. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. *Biochemical Journal*, v. 410, n. 1, p. 147–155, 2008.

- RAM, A. et al. Curcumin attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs. *Biol Pharm Bull*, v. 26, n. 7, p. 1021-4, 2003.
- RAO, C. V. et al. Inhibition by dietary curcumin of azoxymethane-induced ornithine decarboxylase, tyrosine protein kinase, arachidonic acid metabolism and aberrant crypt foci formation in the rat colon. *Carcinogenesis*, v. 14, p. 2219–25, 1993.
- RASOANAIVO, P. et al. Whole plant extracts versus single compounds for the treatment of malaria: synergy and positive interactions. *Malar J*, v. 10, suppl. 1, p. S4, 2011.
- REDDY, R. C. et al. Curcumin for malaria therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, v. 326, p. 472-474, 2005.
- REVATHY, S. et al. Isolation, Purification and Identification of Curcuminoids from Turmeric (*Curcuma longa* L.) by Column Chromatography. *Journal of Experimental Sciences*, v. 2, n. 7, p. 21-25, 2011.
- ROBERTS, C. K.; SINDHU, K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*, v. 84, n. 21-22, p. 705-12, 2009.
- RONSEIN, G. E. et al. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. *Química Nova*, v. 29, n. 3, p. 563-568, 2006.
- ROSTIROLLA, D. C. Caracterização cinética e bioquímica da enzima inosina monofosfato desidrogenase (ec 1.1.1.205) de *mycobacterium tuberculosis* como alvo para o desenvolvimento de inibidores. Dissertação (Doutorado em Farmacologia Bioquímica Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- SADOWSKA-BARTOSZ, I.; BARTOSZ, G. Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity. *Biomed Res Int*, v. 2014, p. 17, 2014.
- SALEHEEN, D. et al. Latent activity of curcumin against leishmaniasis in vitro. *Biol Pharm Bull*, v. 25, n. 3, p. 386-9, 2002.
- SALTÃO, R.; FRANCISCO, V. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 37, n 1, p. 1-17, 2001.
- SASIKUMAR, B. Genetic resources of *Curcuma*: diversity, characterization and utilization. *Plant Genetic Resources*, v. 3, n. 2, p. 230-251, 2005.
- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos. *Química Nova*, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- SCOTTI, L. et al. Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso de cosmético. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 2, p. 153-166, 2007.
- SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. Agência sebrae de notícias. 2014. Disponível em: <<http://www.sebrae.org.br/site/site.do?idArtigo=3098>>, 2007. Acesso em: 14 fev. 2014.
- SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Revisão: Alimentos Funcionais Fisiológicos. *Braz. J. Food Technol*, v. 2, n. 1,2, p. 7-19, 1999.

- SHAHED, A. R. et al. Quercetin and curcumin up-regulate antioxidant gene expression in rat kidney after ureteral obstruction or ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc*, v. 33, n. 6, p. 2988, 2001.
- SHANNON ORR, W. et al. Liposome-Encapsulated Curcumin Suppresses Neuroblastoma Growth Through Nuclear Factor- κ B Inhibition. *Surgery*, v. 151, n. 5, p. 736–744, 2012.
- SHARMA, M. et al. Antifungal curcumin induces reactive oxygen species and triggers an early apoptosis but prevents hyphae development by targeting the global repressor TUP1 in *Candida albicans*. *Bioscience Reports*, v. 30, n. 6, p. 391–404, 2010.
- SHARMA, R. A. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*, v. 7, p. 1834-1900, 2001.
- SHARMA, R. A. et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res*, v. 10, p. 6847–54, 2004.
- SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetic of Curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*, v. 64, p. 353-365, 1998.
- SI, X. et al. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system by curcumin suppresses coxsackievirus B3 replication. *Journal of Virology*, v. 81, n. 7, p. 3142–3150, 2007.
- SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, v. 82, n. 2, p. 291-5, 1997.
- SINDHWANI, P. et al. Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT-2 tumor cell line in C3H mice. *J Urol*, v. 166, p. 1498–501, 2001.
- SOMPARN, P. et al. Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biol Pharm Bull*, v. 30, n. 1, p. 74-8, 2007.
- SOUTH, E. H. et al. Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, v. 19, n. 1, p. 105-19, 1997.
- SOUZA, P. H. M. et al. Componentes funcionais nos alimentos. *Boletim da SBCTA*, v. 37, n. 2, p. 127-135, 2003.
- SUI, Z. et al. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorg Med Chem*, v. 1, n. 6, p. 415-22, 1993.
- SUMANONT, Y. et al. Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin. *Life Sci*, v. 78, n. 16, p. 1884-91, 2006.
- SUNG, B. et al. Cancer Cell Signaling Pathways Targeted by Spice-Derived Nutraceuticals. *Nutr Cancer*, v. 64, n. 2, p. 173–197, 2012.
- SWAMY, M. V. et al. Prevention and treatment of pancreatic cancer by curcumin in combination with omega-3 fatty acids. *Nutr Cancer*, v. 60, Suppl 1, p. 81–9, 2008.
- TAJBAKSH, S. et al. Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin. *African Journal of Biotechnology*, v. 7, n. 21, p. 3832–3835, 2008.

- TALLON-NETTO, B. D. Influência do processamento na qualidade da cúrcuma em pó e dos pigmentos curcuminóides purificados. Dissertação(Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- TOMITA, M. et al. Curcumin suppresses constitutive activation of AP-1 by downregulation of JunD protein in HTLV-1-infected T-cell lines. *Leukemia Research*, v. 30, n. 3, p. 313–321, 2006.
- TOMREN, M. A. et al. Studies on curcumin and curcuminoids XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and complexation with cyclodextrin. *Int. J. Pharm*, v. 338, p. 27-34, 2007.
- TOURKINA, E. et al. Curcumin-induced apoptosis in scleroderma lung fibroblasts: role of protein kinase cepsilon. *Am J Respir Cell Mol Biol*, v. 31, n. 1, p. 28-35, 2004.
- UCISIK, M. H. et al. Characterization of CurcuEmulsomes: nanoformulation for enhanced solubility and delivery of curcumin. *J. Nanobiotechnology*, v. 11, p. 37, 2013.
- USHIDA, J. et al. Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, v. 91, p. 893–8, 2000.
- VAJRAGUPTA, O. et al. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radic Biol Med*, v. 35, n. 12, p. 1632-44, 2003.
- VOET, D.; VOET, J. G. *Biochemistry*. Fourth. ed. USA: [s.n.], 2011.
- VOLP, A. C. P. et al. Pigmentos naturais bioativos. *Alim. Nutr*, v.20, n.1, p. 157-166, 2009.
- VYAS, A. et al. Perspectives on New Synthetic Curcumin Analogs and their Potential Anticancer Properties. *Curr Pharm Des*, v. 19, n. 11, p. 2047–2069, 2013.
- WANG, K.; QIU, F. Curcuminoid metabolism and its contribution to the pharmacological effects. *Curr Drug Metab*, v. 14, n. 7, p. 791-806, 2013.
- WANG, Y. J. et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal*, v. 15, n. 12, p. 1867-76, 1997.
- WILKEN, R. et al. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*, v.10, p. 12, 2011.
- WU, J. C. et al. Chemopreventative effects of tetrahydrocurcumin on human diseases. *Food Funct*, v. 5, n. 1, p.12-7, 2014.
- XU, Y. et al. The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur J Pharmacol*, v. 518, n 1, p. 40-6, 2005.
- YADAV, V. R. et al. Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochemical Pharmacology*, v. 80, n. 7, p. 1021–1032, 2010.
- YEH, C. H. et al. Inhibition of NFkappaB activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocytic apoptosis following cardiac ischemia/reperfusion. *J Surg Res*, v. 125, n. 1, p. 109-16, 2005.

- YU, W. G. et al. Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse. *Indian J Med Res*, v.134, n. 5, p. 717–724, 2011.
- ZANDI, K. et al. Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line. *Natural Product Communications*, v.5, n. 12, p. 1935–1938, 2010.
- ZANUZZI, J. et al. Alimentos funcionais e seus benefícios para a saúde. *Ciênc. Tecnol. Aliment*, v. 26, n 3, p. 589-595, 2009.
- ZBARSKY, V. et al. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radic Res*, v.39, n. 10, p. 1119-25, 2005.
- ZEISEL, S. H. Regulation of nutraceuticals. *Science*, v. 285, n. 5435, p. 1853-5, 1999.
- ZENG, Y. et al. Isolation and identification of phase 1 metabolites of demethoxycurcumin in rats. *Drug Metab Dispos*, v. 35, n. 9, p. 1564-1573, 2007.
- ZHANG, L. et al. Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2006.
- ZHANG, Y. et al. Synthesis and Evaluation of a Series of Novel Asymmetrical. *Molecules*, v. 19, n. 6, p. 7287-7307, 2014.
- ZHOU, H. et al. Targets of curcumin. *Curr Drug Targets*, v. 12, n. 3, p. 332–347, 2012.
- SRIVASTAVA, R. et al. *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev*, v. 4, n. 8, p. 200-208, 2010.
- SIGRIST, M.S. Divergência genética em *Curcuma longa* L. utilizando marcadores microssatélites e agromorfológicos. Dissertação de mestrado. Instituto Agrônomo, Campinas, 2009.

8. FOLHA DE ASSINATURAS

Araraquara, 12 de janeiro de 2015

De acordo:

Orientador: Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti

Aluna: Luma Collino