

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/04/2022.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Cindy Grace Pérez Pacheco

**Potencial terapêutico do curcumin nanoparticulado como adjuvante no
tratamento e reparo da periodontite**

Araraquara
2020



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Cindy Grace Pérez Pacheco

**Potencial terapêutico do curcumin nanoparticulado como adjuvante no
tratamento e reparo da periodontite**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araraquara, como requisito para obtenção do título de Doutor em Nome do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

**Coorientadora: Profa. Dra. Morgana
Rodrigues Guimarães Stabili**

**Araraquara
2020**

Perez-Pacheco, Cindy Grace

Potencial terapêutico do curcumin nanoparticulado como adjuvante no tratamento e reparo da periodontite / Cindy Grace Perez-Pacheco.-- Araraquara: [s.n.], 2020
117 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

Coorientadora.:Profª. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

1. Curcumina 2. Periodontite 3. Nanopartículas 4. Ensaio clínico 5. Ratos I. Título

Cindy Grace Pérez Pacheco

**Potencial terapêutico do curcumin nanoparticulado como adjuvante no
tratamento e reparo da periodontite**

Comissão Julgadora

Tese para obtenção do Grau de Doutor em Odontologia

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior

2o Examinador: Prof^a. Dr^a. Adriana Rosemary Chierici Marcantonio

3o Examinador: Prof. Dr. Giuseppe Alexandre Romito

4o Examinador: Dr. Rafael Scaf de Molon

5o Examinador: Prof^a. Dr^a. Yileng Tay Chu Jon

Araraquara, 01 de Abril de 2020.

DADOS CURRICULARES

CINDY GRACE PÉREZ PACHECO

NASCIMENTO	24 de Julho de 1983 – Lima – Perú
FILIAÇÃO	Martha Consuelo Pacheco Urquizo Simón Hugo Pérez Zegarra
2000 – 2004	Graduação em Odontologia Universidad Peruana Cayetano Heredia - UPCH
2005 – 2006	Aperfeiçoamento em Cirurgia Oral Universidad Peruana Cayetano Heredia - UPCH
2014 – 2016	Pós-Graduação em Odontologia – Nível de Mestrado Faculdade de Odontologia Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG
2016 – 2020	Doutoranda em Odontologia (Periodontia) - Faculdade de Odontologia de Araraquara Universidade Estadual Paulista – UNESP
2019 – 2020	Research Scholar - Dental School of Michigan University

Ao meu filho,

Gabriel Matias Hermoza Perez,
por ser meu grande amor e incentivador.

AGRADECIMENTOS

Ao prof^o Dr. Carlos Rossa Júnior, meu orientador, pela oportunidade de formar parte desta casa de estudos. Muito obrigada pelos ensinamentos mas, sobretudo, pela paciência com que sempre foram atendidas minhas dúvidas e por toda a orientação dada. Tem sido um privilégio tê-lo como orientador, sempre serei grata a você.

À prof^a Dra. Morgana Guimarães-Stabili por ter assumido minha co-orientação, por confiar em meu trabalho e me convidar a participar do seus projetos.

À prof^a Dra. Nisha D'Silva, por ter me recebido amavelmente no seu laboratório.

A todos os professores da pós-graduação que sempre estiveram dispostos em dividir conhecimentos e sorrisos, levo todos vocês no meu coração.

Aos alunos da iniciação científica: Angelo, Danilo, Larissa e Vitória, sem a ajuda de vocês não tivesse sido possível a concretização deste trabalho, tem sido um prazer trabalhar com vocês.

À equipe com a qual trabalhei estes anos: Adriana Cabrera, Amanda Favoreto, Laura Galvis, Laura Gonzales, Marcell Costa de Medeiros, Mariely Araújo e Natalie Fernandes, muitíssimo obrigada pelo suporte oferecido no convívio que, com certeza, tornou a jornada mais leve e amena.

A toda minha turma do doutorado e aos colegas do mestrado, especialmente, a Kahena Soldati, Mariana Cominotte e Mariana Brackmann.

A Lígia Buloto Schmitd, aluna de doutorado da Universidade de Michigan, pelo carinho e amizade, tenho uma grande admiração a você.

Aos funcionários da FOAr-UNESP, pela ajuda, sorrisos, conversas e palavras de ânimo que amenizaram também esta fase, especialmente, a Isabela M Rodrigues, Suleima Ferreira e Cláudia G Miranda.

À CAPES: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro essencial para realização desta pesquisa - Processo CNPq 440588/2014-6.

E não posso deixar de agradecer às pessoas que me deram suporte e me apoiaram nesta caminhada, sem elas não tivesse sido possível escrever estas linhas agora.

À minha família, dirigida por Martha Pacheco Urquizo e Hugo Perez Zegarra, pelo apoio incondicional e porque compreendi o que significa a felicidade crescendo e dividindo a vida com vocês. Sem dúvida, esta conquista é tão minha quanto de vocês.

Ao Gabriel Matias Hermoza Perez, meu filho, pelo imenso amor que a sua presença gera em mim, amor que me fortalece todos os dias.

Aos meus amigos/irmãos: Beno Muñoz, Deysi Vergaray, Harold Perez, Jonathan Perez, Juan Francisco Mariscal, Karla Paredes, Luisa Alegria, Mace Ramirez e Rocío Ramos obrigada pelo companherismo, amor e cumplicidade. Minha total gratidão a vocês!

E finalmente, obrigada Deus por ser o fator constante da minha vida, por deixar acontecer o que é preciso, por colocar as pessoas necessárias nos momentos certos e por me ensinar a desfrutar a simplicidade na vida.

Por fim, a todos os que direta e indiretamente fizeram parte deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!!

Perez-Pacheco CG. Potencial terapêutico do curcumin nanoparticulado como adjuvante no tratamento e reparo da periodontite [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2019.

RESUMO

Curcumin é o principal composto biologicamente ativo extraído do rizoma da espécie *Curcuma longa*. Diversos estudos relatam efeitos biológicos do curcumin que são de interesse em diferentes condições clínicas, como doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatóide, câncer, diabetes, obesidade, depressão, líquen plano e periodontite. Estudos pré-clínicos em modelos de periodontite experimental consistentemente demonstram efeito anti-inflamatório com a redução da reabsorção óssea. No entanto, existem poucas informações sobre o efeito biológico do curcumin no reparo dos tecidos periodontais, uma vez que na maioria dos estudos pré-clínicos a administração do curcumin é feita como único tratamento e de forma concomitante à indução da doença. Estudos clínicos do uso do curcumin como adjuvante do tratamento periodontal mecânico relatam, em geral, efeitos benéficos; porém há necessidade de avaliação sistemática dos resultados e da validade interna e externa dos trabalhos clínicos. Este trabalho tem o objetivo geral de investigar o potencial do curcumin aplicado localmente como adjuvante do tratamento periodontal mecânico no reparo dos tecidos periodontais. A hipótese é que a aplicação local de curcumin potencializa seus efeitos biológicos favorecendo o reparo tecidual ao evitar as dificuldades associadas às pobres propriedades farmacocinéticas da administração oral. O trabalho está organizado em três estudos: (i) estudo pré-clínico em modelo de periodontite experimental com aplicação local de curcumin como adjuvante da terapia mecânica e durante a fase de reparo; (ii) estudo clínico randomizado controlado com aplicação única do curcumin como adjuvante do tratamento mecânico; e (iii) revisão sistemática de estudos clínicos avaliando a aplicação local de curcumin como adjuvante do tratamento periodontal mecânico. Os resultados indicam que a aplicação local de curcumin promoveu o reparo periodontal no estudo pré-clínico; porém o estudo clínico não indicou benefício significativo clínico, microbiológico ou imunológico. A revisão sistemática e meta-análise indicou benefícios clínicos significativos (redução de sangramento e profundidade de sondagem, ganho de inserção) com o uso local de curcumin. A conclusão geral é que a aplicação local de curcumin tem potencial de favorecer o reparo periodontal, porém são necessários estudos adicionais para otimização do veículo, dosagem e posologia de aplicação.

Palavras chave: Curcumin. Periodontite. Nanopartículas. Ensaio clínico. Ratos.

Perez-Pacheco CG. Therapeutic potential of curcumin-loaded nanoparticles as an adjuvant to the treatment and repair of periodontitis [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2019.

ABSTRACT

Curcumin is the main biologically active compound extracted from the rhizome of the *Curcuma longa*. Several studies report biological effects of curcumin that are of interest in different clinical conditions, such as inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis, cancer, diabetes, obesity, depression, lichen planus and periodontitis. Pre-clinical studies in experimental periodontitis models consistently demonstrate an anti-inflammatory effect by reducing bone resorption. However, there is limited information on the biological effect of curcumin in repairing periodontal tissues, since in most preclinical studies curcumin is administered as the sole treatment and concurrently with the induction of the disease. Clinical studies using curcumin as an adjunct to mechanical periodontal treatment report, in general, beneficial effects; however, there is a need for systematic evaluation of the results and the internal and external validity of clinical studies. This work aims to investigate the potential of locally-delivered curcumin as an adjunct to mechanical periodontal treatment in the repair of periodontal tissues. The hypothesis is that local application of curcumin enhances its biological effects, favoring tissue repair by avoiding issues associated with the poor pharmacokinetic properties of oral administration. The work is organized in three studies: (i) pre-clinical study in an experimental periodontitis model with local application of curcumin as an adjunct to mechanical therapy and during the repair phase; (ii) randomized controlled clinical study with a single application of curcumin as an adjunct to mechanical treatment; and (iii) systematic review of clinical studies assessing the local application of curcumin as an adjunct to mechanical periodontal treatment. The results indicate that the local application of curcumin promoted periodontal repair in the preclinical study; however, the clinical study did not indicate a significant clinical, microbiological or immunological benefit. The systematic review and meta-analysis indicated significant clinical benefits (reduced bleeding and probing pocket depth, and gain of clinical attachment) with the local use of curcumin. In conclusion, local application of curcumin has potential to favor periodontal repair, however, additional studies are needed to optimize the vehicle, dosage and application dosage.

Keywords: Curcumin. Periodontitis. Nanoparticles. Clinical Trial. Rats.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Características Químicas e Físicas do Curcumin	10
1.2 Potencial Anti-Inflamatório do Curcumin	10
1.3 Potencial do Curcumin Como Agente Terapêutico em Doenças Periodontais	12
2 PROPOSIÇÃO	14
3 PUBLICAÇÕES	15
3.1 PUBLICAÇÃO 1	16
3.2 PUBLICAÇÃO 2	35
3.3 PUBLICAÇÃO 3	59
4 DISCUSSÃO	87
5 CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICE	97
ANEXOS.....	113

1 INTRODUÇÃO

O curcumin é o componente ativo da *Curcuma longa*, uma planta herbácea da família do gengibre (Zingiberaceae) cultivada em países do sudeste e sudoeste asiático, onde é comumente utilizada como uma especiaria; mas, também, como antiinflamatório na medicina ayurvédica¹.

Em 1815, Vogel e Pelletier descreveram pela primeira vez o curcumin como “o colorante amarelo” da cúrcuma; em 1910, Milobedzka identificou a sua estrutura química; em 1913, Lampe e Milobedzka reportaram a primeira síntese de curcumin e em 1953, Srinivasan conseguiu separar e quantificar seus componentes (curcuminóides) por cromatografia^{2,3}.

1.1 Características Químicas e Físicas do Curcumin

O curcumin está composto de carboidratos, minerais, proteínas, gordura, óleos, umidade e curcuminóides. Os curcuminóides são: curcumin (~77%), desmetoxicurcumin (DMC, ~17%) e bis-desmetoxicurcumin (BDMC, ~3%)⁴. Estas proporções dos curcuminóides podem variar segundo a origem geográfica da planta e método de extração/purificação⁵. Cabe mencionar, que os curcuminóides têm distintos efeitos biológicos, portanto a variação na proporção desses compostos no extrato poderia ser uma das causas da grande variabilidade dos efeitos relatados na literatura. Sua nomenclatura química é 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-diona, sua fórmula química $C_{21}H_{20}O_6$ e seu peso molecular 354,40 g/mol⁶. Este composto é insolúvel em água em pH ácido ou neutro, mas é solúvel em acetona, dimetilsulfóxido, metanol e etanol¹. É também sensível à luz⁷.

1.2 Potencial Anti-Inflamatório do Curcumin

O curcumin inibe a atividade de NF- κ B, reduzindo a produção de diversos mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucinas (IL-1, -2, -6, -8, -12), citocinas (TNF- α , MCP-1) e enzimas (NOS, COX-2, lipoxigenase)⁸. Também afeta a proliferação, ativação e outras funções biológicas de diversas células do sistema imune-inflamatório, como linfócitos B e T, macrófagos, neutrófilos, células natural killer e células dendríticas⁹.

Devido ao seu potencial terapêutico, o curcumin tem sido extensamente estudado, isto é demonstrado por 13981 artigos publicados no banco de dados do National Institutes of Health (NIH / PubMed) (www.ncbi.nlm.nih.gov) usando a palavra-chave "curcumin" em outubro de 2019. Desses 13000+ estudos, 269 são ensaios clínicos. Esta abundante literatura demonstra propriedades antimicrobianas, anticancerígenas, antivirais, antioxidantes e anti-inflamatórias¹⁰⁻¹³ em diversas condições / ambientes de estudo, como diabetes¹⁴⁻¹⁷, câncer¹⁸⁻²¹, lúpus eritematoso²², psoríase²³, esclerose múltipla²⁴, osteoporose²⁵, talassemia²⁶, enxaqueca²⁷, esquizofrenia^{28,29}, doença intestinal inflamatória³⁰⁻³², artrite reumatoide³³, osteoartrite^{34,35}, obesidade^{36,37}, síndrome metabólico³⁸, depressão^{39,40}, líquen plano⁴¹, estomatite⁴², periodontite⁴³⁻⁴⁶, entre outras.

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos declarou que o curcumin é "geralmente considerado um composto seguro"⁸. Chattopadhyay et al.⁴⁷ apontaram que a ingestão média de curcumin dos asiáticos varia de 0,5 a 1,5 g / pessoa / dia sem relato de efeitos colaterais. O curcumin foi usado em ensaios humanos sem toxicidade em doses de 1-8 g / dia⁴⁸ e até 12g / dia^{12,49}. Dois estudos avaliaram a eficácia do curcumin no tratamento da artrite na melhora da inflamação pós-operatória e usaram essas doses de 1,2 a 2,1 gramas de curcumin por dia durante 2 a 6 semanas sem nenhum efeito adverso^{50,51}. Mas, apesar de seus potenciais benefícios no tratamento de diversas doenças serem bem documentados, o curcumin apresenta algumas desvantagens que limitam sua aplicação terapêutica. As principais desvantagens estão relacionadas à suas propriedades farmacológicas: baixa biodisponibilidade, resultante da fraca solubilidade em meio aquoso; reduzida absorção no trato gastrointestinal, que limita a administração via oral; rápida metabolização e reduzida meia-vida plasmática⁵². Têm-se buscado modificar essas características farmacocinéticas através de diferentes abordagens, com o uso de adjuvantes como o piperine, ou através da formulação do composto em lipossomas, micelas, complexos fosfolipídicos e em nanopartículas⁵³⁻⁵⁷.

A incorporação do curcumin em nanopartículas aumenta sua solubilidade e, portanto, biodisponibilidade; potencializando seus efeitos por promover a liberação controlada da droga e permitindo a utilização de doses terapêuticas reduzidas⁵⁷.

Estudo in vitro relatou que o curcumin em nanopartículas induziu a apoptose em mais de 50% de células de câncer cólon humano em doses reduzidas em comparação ao curcumin livre⁵⁶. Estudo pré-clínico em ratos mostrou que o curcumin

veiculado em nanopartículas de PLGA apresentou biodisponibilidade plasmática 9 vezes maior em comparação ao curcumin associado com piperine, após administração via oral⁵⁸. Zhang et al.⁵⁹ observaram melhores resultados para aplicação tópica de nanopartículas de curcumin quando comparados à administração oral de curcumin na progressão da osteoartrite e no alívio dos sintomas de dor associados à osteoartrite em um modelo de camundongo com osteoartrite pós-traumática. Outro estudo demonstrou que a nanoencapsulação aumenta a biodisponibilidade em cerca de 8,9 vezes em comparação com o “curcumin livre” (cristais de curcumin em pó preparados em 1,0% de carboximetilcelulose de sódio) em ratos⁶⁰. Um estudo clínico demonstrou que a administração oral de curcumin em uma dispersão coloidal de nanopartículas aumentou em 27X sua concentração plasmática em comparação com a formulação em pó⁵⁴.

1.3 Potencial do Curcumin Como Agente Terapêutico em Doenças Periodontais

As doenças periodontais são doenças inflamatórias de origem infecciosa que acometem os tecidos de suporte dos dentes e que progridem a partir da gengiva, podendo levar à perda de osso e ligamento periodontal⁶¹. Ainda que sua prevalência e severidade apresentem uma distribuição bastante variável no mundo, estima-se que 10% da população global apresente as formas mais severas da doença⁶², e que as formas mais leves estejam presentes em cerca de 35 a 60% dos indivíduos⁶³. A abordagem terapêutica tradicional para seu controle é feita através da remoção mecânica de placa e cálculo das superfícies radiculares por meio de raspagem e alisamento radicular (RAR), além da manutenção de bons hábitos de higiene oral pelo paciente e visitas regulares de manutenção periodontal⁶⁴.

Devido ao seu potencial terapêutico anti-inflamatório e anti-oxidante, o curcumin tem sido proposto como adjuvante ao tratamento mecânico da periodontite. Existe vasta evidência de estudos *in vitro* e *in vivo* que documentam as propriedades anti-inflamatórias do curcumin na periodontite, incluindo: inibição de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1 β ^{43,65-68}; redução do infiltrado inflamatório⁴³⁻⁴⁶; diminuição da ativação de NF- κ B^{44,45,65,69}; bem como da osteoclastogênese e reabsorção óssea inflamatória^{43-46,69-71}.

Estudos in vivo de periodontite experimental de nossa equipe, tem demonstrado que a administração sistêmica, por gavagem oral, inibe a produção de citocinas inflamatórias e a reabsorção óssea em ratos^{43,72}. Resultados que coincidem com outros estudos^{65,69}. Nenhum destes trabalhos em modelos animais relatou efeitos adversos de qualquer natureza (gastrointestinal, neurológico/comportamental, hepato ou nefrotoxicidade) nos animais tratados com curcumin.

Diversos estudos buscam identificar adjuvantes que aumentem a eficácia do tratamento periodontal convencional (remoção/desagregação mecânica do biofilme microbiano)⁷³. O uso de agentes locais, colocados no interior da bolsa periodontal, é especialmente atraente por possibilitar a concentração do benefício terapêutico nas áreas efetivamente doentes, ao contrário da administração sistêmica. Na possível aplicação terapêutica em Periodontia, são de especial relevância as atividades antimicrobianas^{10,11} e antiinflamatórias do curcumin. No entanto, pouco se sabe sobre os benefícios da administração tópica/local do curcumin como adjuvante ao tratamento periodontal convencional. Um estudo clínico avaliou o efeito de um gel de 1% de curcumin associado à RAR e relatou maior redução de bolsa periodontal, índice gengival e placa, e ganho de inserção clínica, sendo igualmente eficaz que 0.1% de clorexidina em gel⁷⁴. Outro estudo clínico, mostra que uma única aplicação de gel a 2% de *C. longa* associado à RAR melhora significativamente a profundidade à sondagem³⁰, nível de inserção clínica²⁶ e índice gengival (IG) aos 30 e 45 dias⁷⁵. Porém, um outro estudo clínico não encontrou diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos avaliados entre os pacientes tratados com RAR associado à uma única aplicação tópica de 10mg/g do extrato de *C. longa* e os submetidos unicamente ao debridamento subgengival⁷⁶.

Não encontramos na literatura estudos que avaliem o curcumin em nanopartículas como adjuvante na doença periodontal, mas os resultados de um estudo in vivo de nosso grupo de pesquisa demonstra a completa inibição da reabsorção óssea inflamatória em modelo de doença periodontal induzida por LPS bacteriano⁴⁵.

Considerando-se as evidências da literatura indicando o potencial terapêutico do curcumin no tratamento da periodontite, propusemos avaliar os efeitos da aplicação local de uma emulsão contendo nanopartículas carregadas com esse composto natural, como adjuvante ao tratamento periodontal convencional em pacientes diagnosticados com periodontite e em modelo de periodontite experimental em ratos.

5 CONCLUSÃO

Os dados obtidos indicam que:

O tratamento com múltiplas aplicações tópicas de nanopartículas carregadas com 0.05mg/ml de curcumin promove o reparo dos tecidos periodontais em modelo experimental de periodontite;

A aplicação única e local de nanopartículas carregadas com 0.05mg/ml de curcumin associada ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes saudáveis sistemicamente não promoveu benefício clínico significativo estatisticamente;

A análise de estudos clínicos avaliando a aplicação local de curcumin indica benefícios estatisticamente significativos na redução da PS e ganho de inserção clínica, o qual é sustentado até 180 dias de acompanhamento; bem como diminuição significativa da inflamação gengival aos 90 dias de acompanhamento, sem efeitos adversos.

REFERÊNCIAS*

1. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*. 2009; 14(2): 141-53.
2. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv*. 2014; 32(6): 1053-64.
3. Srinivasan KR. A chromatographic study of the curcuminoids in *Curcuma longa*, L. *J Pharm Pharmacol*. 1953; 5(7): 448-57.
4. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 2008; 75(4): 787-809.
5. Hayakawa H, Minaniya Y, Ito K, Yamamoto Y, Fukuda T. Difference of curcumin content in *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) caused by hybridization with other curcuma species. *American Journal of Plant Sciences*. 2011; 02(02): 111-9.
6. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2003; 23(1A): 363-98.
7. Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(3): 511-45.
8. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(3): 283-99.
9. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol*. 2007; 27(1): 19-35.
10. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, et al. Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. *J Periodontol*. 2016; 87(1): 83-90.
11. Shahzad M, Millhouse E, Culshaw S, Edwards CA, Ramage G, Combet E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food Funct*. 2015; 6(3): 719-29.
12. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*. 2001; 21(4B): 2895-900.
13. Lee GY, Lee JJ, Lee SM. Antioxidant and anticoagulant status were improved by personalized dietary intervention based on biochemical and clinical parameters in cancer patients. *Nutr Cancer*. 2015; 67(7): 1083-92.
14. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Reiner Z, Majeed M, et al. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2017; 33:1-5.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

15. Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 31.
16. Mazzolani F, Togni S, Giacomelli L, Eggenhoffner R, Franceschi F. Oral administration of a curcumin-phospholipid formulation (Meriva(R)) for treatment of chronic diabetic macular edema: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(11): 3617-25.
17. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Simental-Mendia LE, Majeed M, et al. Effects of curcuminoids plus piperine on glycemic, hepatic and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res (Stuttg).* 2018; 68(7): 403-9.
18. Kuriakose MA, Ramdas K, Dey B, Iyer S, Rajan G, Elango KK, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase IIb trial of curcumin in oral Leukoplakia. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016; 9(8): 683-91.
19. Saadipoor A, Razzaghdoust A, Simforoosh N, Mahdavi A, Bakhshandeh M, Moghadam M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Phytother Res.* 2019; 33(2): 370-8.
20. Greil R, Greil-Ressler S, Weiss L, Schonlieb C, Magnes T, Radl B, et al. A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocurc()) in patients with locally advanced or metastatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 82(4): 695-706.
21. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist.* 2019; 39(2): 166-72.
22. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(2): 125-35.
23. Bilia AR, Bergonzi MC, Isacchi B, Antiga E, Caproni M. Curcumin nanoparticles potentiate therapeutic effectiveness of acitretin in moderate-to-severe psoriasis patients and control serum cholesterol levels. *J Pharm Pharmacol.* 2018; 70(7): 919-28.
24. Dolati S, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M, Marofi F, Babaloo Z, Ayramloo H, et al. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cell Physiol.* 2018; 233(7): 5222-30.
25. Khanizadeh F, Rahmani A, Asadollahi K, Ahmadi MRH. Combination therapy of curcumin and alendronate modulates bone turnover markers and enhances bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62(4): 438-45.
26. Panachan J, Chokchaichamnankit D, Weeraphan C, Srisomsap C, Masaratana P, Hatairaktham S, et al. Differentially expressed plasma proteins of beta-thalassemia/hemoglobin E patients in response to curcuminoids/vitamin E antioxidant cocktails. *Hematology.* 2019; 24(1): 300-7.

27. Abdolahi M, Jafarieh A, Sarraf P, Sedighiyan M, Yousefi A, Tafakhori A, et al. The neuromodulatory effects of omega-3 fatty acids and nano-curcumin on the COX-2/ iNOS network in migraines: a clinical trial study from gene expression to clinical symptoms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(6): 874-84.
28. Wynn JK, Green MF, Hellemann G, Karunaratne K, Davis MC, Marder SR. The effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor and cognition in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2018; 195: 572-3.
29. Kucukgoncu S, Guloksuz S, Tek C. Effects of curcumin on cognitive functioning and inflammatory state in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(2): 182-4.
30. Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1 β and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. *Br J Nutr*. 2010; 103(6): 824-32.
31. Alt F, Chong PW, Teng E, Uebelhack R. Evaluation of benefit and tolerability of IQP-CL-101 (xanthofen) in the symptomatic improvement of irritable bowel syndrome: a double-blinded, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2017; 31(7): 1056-62.
32. Portincasa P, Bonfrate L, Scribano ML, Kohn A, Caporaso N, Festi D, et al. Curcumin and fennel essential oil improve symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016; 25(2): 151-7.
33. Amalraj A, Varma K, Jacob J, Divya C, Kunnumakkara AB, Stohs SJ, et al. A novel highly bioavailable curcumin formulation improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-dose, three-arm, and parallel-group study. *J Med Food*. 2017; 20(10): 1022-30.
34. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials*. 2019; 20(1): 214.
35. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18(1): 7.
36. Vors C, Couillard C, Paradis ME, Giguere I, Marin J, Vohl MC, et al. Supplementation with resveratrol and curcumin does not affect the inflammatory response to a high-fat meal in older adults with abdominal obesity: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Nutr*. 2018; 148(3): 379-88.
37. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 898361.
38. Mohammadi A, Sadeghnia HR, Saberi-Karimian M, Safarian H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, et al. Effects of curcumin on serum vitamin E concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Phytother Res*. 2017; 31(4): 657-62.

39. Kanchanatawan B, Tangwongchai S, Sughondhabhirom A, Suppakitiporn S, Hemrunrojn S, Carvalho AF, et al. Add-on treatment with curcumin has antidepressive effects in Thai patients with major depression: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neurotox Res*. 2018; 33(3): 621-33.
40. Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2017; 207: 188-96.
41. Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Hamishehkar H, Bagheri S. Comparison of the effects of curcumin mucoadhesive paste and local corticosteroid on the treatment of erosive oral lichen planus lesions. *J Natl Med Assoc*. 2018; 110(1): 92-7.
42. Mustafa MW, Ungphaiboon S, Phadoongsombut N, Pangsomboon K, Chelae S, Mahattanadul S. Effectiveness of an alcohol-free chitosan-curcuminoid mouthwash compared with chlorhexidine mouthwash in denture stomatitis treatment: a randomized trial. *J Altern Complement Med*. 2019; 25(5): 552-8.
43. Guimaraes MR, Coimbra LS, de Aquino SG, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C, Jr. Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease in vivo. *J Periodontal Res*. 2011; 46(2): 269-79.
44. Guimaraes MR, Leite FR, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C, Jr. Curcumin abrogates LPS-induced pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK. *Arch Oral Biol*. 2013; 58(10): 1309-17.
45. Zambrano LMG, Brandao DA, Rocha FRG, Marsiglio RP, Longo IB, Primo FL, et al. Local administration of curcumin-loaded nanoparticles effectively inhibits inflammation and bone resorption associated with experimental periodontal disease. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6652.
46. Curylofo-Zotti FA, Elburki MS, Oliveira PA, Cerri PS, Santos LA, Lee HM, et al. Differential effects of natural curcumin and chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2018; 91: 42-50.
47. Chattopadhyay I BK, Bandyopadhyay U, Banerjee R. . Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Current Science* 2004; 87: 44-53.
48. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003; 9(1): 161-8.
49. Lao CD, Ruffin MTt, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med*. 2006; 6: 10.
50. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986; 24(12): 651-4.
51. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res*. 1980; 71: 632-4.
52. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm*. 2007; 4(6): 807-18.

53. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998; 64(4): 353-6.
54. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34(5): 660-5.
55. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(4): 2095-9.
56. Udompornmongkol P, Chiang BH. Curcumin-loaded polymeric nanoparticles for enhanced anti-colorectal cancer applications. *J Biomater Appl.* 2015; 30(5): 537-46.
57. Mulik R, Mahadik K, Paradkar A. Development of curcuminoids loaded poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles: physicochemical characterization and stability study. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 37(3-4): 395-404.
58. Shaikh J, Ankola DD, Beniwal V, Singh D, Kumar MN. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 37(3-4): 223-30.
59. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He Z, Wang A, Navati M, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1): 128.
60. Peng S, Li Z, Zou L, Liu W, Liu C, McClements DJ. Improving curcumin solubility and bioavailability by encapsulation in saponin-coated curcumin nanoparticles prepared using a simple pH-driven loading method. *Food Funct.* 2018; 9(3): 1829-39.
61. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017; 75(1): 7-23.
62. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014; 93(11): 1045-53.
63. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol.* 2005; 76(12): 2187-93.
64. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 216-48.
65. Zhou T, Chen D, Li Q, Sun X, Song Y, Wang C. Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71(2): 349-56.
66. Kim SJ. Curcumin suppresses the production of interleukin-6 in *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells. *J Periodontal Implant Sci.* 2011; 41(3): 157-63.
67. Gu Y, Lee HM, Napolitano N, Clemens M, Zhang Y, Sorsa T, et al. 4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 329740.

68. Elburki MS, Rossa C, Guimaraes MR, Goodenough M, Lee HM, Curylofo FA, et al. A novel chemically modified curcumin reduces severity of experimental periodontal disease in rats: initial observations. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 959471.
69. Correa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RC, Cirano FR, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2017; 52(2): 201-9.
70. Bharti AC, Takada Y, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced NF-kappa B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis. *J Immunol.* 2004; 172(10): 5940-7.
71. Guimaraes-Stabili MR, de Aquino SG, de Almeida Curylofo F, Tasso CO, Rocha FRG, de Medeiros MC, et al. Systemic administration of curcumin or piperine enhances the periodontal repair: a preliminary study in rats. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(8): 3297-306.
72. Guimaraes MR, de Aquino SG, Coimbra LS, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C, Jr. Curcumin modulates the immune response associated with LPS-induced periodontal disease in rats. *Innate Immun.* 2012; 18(1): 155-63.
73. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 79-98.
74. Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, Priya BM, Prabhu S, Shivakumar V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res.* 2015; 26(1): 53-6.
75. Jaswal R, Dhawan S, Grover V, Malhotra R. Comparative evaluation of single application of 2% whole turmeric gel versus 1% chlorhexidine gel in chronic periodontitis patients: a pilot study. *J Indian Soc Periodontol.* 2014; 18(5): 575-80.
76. Kaur H, Grover V, Malhotra R, Gupta M. Evaluation of curcumin gel as adjunct to scaling & root planing in management of periodontitis- randomized clinical & biochemical investigation. *Infect Disord Drug Targets.* 2019; 19(2): 171-8.
77. Nasra MM, Khiri HM, Hazzah HA, Abdallah OY. Formulation, in-vitro characterization and clinical evaluation of curcumin in-situ gel for treatment of periodontitis. *Drug Deliv.* 2017; 24(1): 133-42.
78. Bhatia M, Urolagin SS, Pentyala KB, Urolagin SB, K BM, Bhoi S. Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(12): Zc65-9.
79. Dave DH PP, Shah M, Dadawala SM, Saraiya K, Sant AV. Comparative evaluation of efficacy of oral curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Adv Hum Biol.* 2018; 8: 79-82.
80. Ravishankar P, Kumar Y, Anila E, Chakraborty P, Malakar M, Mahalakshmi R. Effect of local application of curcumin and ornidazole gel in chronic periodontitis patients. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2017; 7(4): 188-92.