

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas Medicinais com Propriedades Anti-
inflamatórias**

Curcuma longa L.

Carolina Espinha de Mendonça Gasiba Carriço

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença
Trindade dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Plantas Medicinais com Propriedades Anti-
inflamatórias**
Curcuma longa L.

Carolina Espinha de Mendonça Gasiba Carriço

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença
Trindade dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

2021

Resumo

Curcuma longa L. é uma planta pertencente à família das Zingiberaceae. Várias propriedades terapêuticas têm sido atribuídas a esta planta. A utilização dos seus rizomas para a obtenção de um efeito anti-inflamatório remonta, pelo menos, à medicina Ayurvédica. São 3 os curcuminóides responsáveis por essa ação (curcumina, dimetoxicurcumina e bisdimetoxicurcumina). A curcumina (diferuloilmetano) é o curcuminóide mais estudado.

O mecanismo de ação anti-inflamatória da planta faz-se pela regulação de diferentes moléculas e vias de sinalização. Diversos estudos têm demonstrado que doenças com fisiopatologia de base inflamatória beneficiam do uso desta molécula. É o caso de algumas doenças neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson), Doença Inflamatória do Intestino, Artrite ou Aterosclerose.

Apesar de não se conhecerem ainda na totalidade todos os mecanismos de ação anti-inflamatória da curcumina, acredita-se que os principais se relacionem com a modelação da via do ácido araquidónico, com diminuição da atividade da COX-2, da 5-LOX e das enzimas iNOS, a inibição de citocinas inflamatórias (TNF α , IL-1, 2, 6, 8, e 12, MCP e MIP-1 α), de fatores de transcrição pró-inflamatórios (NF- κ B, AP-1), regulação de moléculas de adesão e da via JAK-STAT. Indiretamente, as propriedades antioxidantes e sequestradora de radicais contribuem para o mesmo efeito.

Pelas suas características farmacocinéticas, a curcumina *per si* tem elevado potencial para uso nas doenças do intestino. Sendo que a biodisponibilidade da molécula é baixa, estratégias de complexação ou aumento da sua lipofilia têm sido tentadas. Exemplo disso são o recurso a sistemas de nanopartículas ou a associação com piperina.

Em Portugal, as formulações contendo *Curcuma longa* L. são classificadas como suplementos alimentares e não como medicamentos. Existe grande variabilidade no que diz respeito a dose, forma farmacêutica, associação com outras substâncias, nomeadamente modificadores da absorção, indicação de precauções especiais/contraindicações e idade mínima.

O objetivo deste trabalho é fazer um resumo do estado da arte relativo às propriedades anti-inflamatórias de *Curcuma longa* L., seu mecanismo de ação, potencial terapêutico, estudos clínicos de relevo efetuados e formulações atualmente disponíveis no mercado.

Palavras-chave: “curcuma longa”; “curcumina”; “inflamação”; “curcumina inflamação”; “curcumina vias de sinalização”

Abstract

Curcuma longa L. is a plant belonging to the Zingiberaceae family. Several therapeutic properties have been attributed to this plant. The use of its rhizomes to obtain an anti-inflammatory effect dates back, at least, to Ayurvedic medicine. There are 3 curcuminoids responsible for this action (curcumin, dimethoxycurcumin and bisdimethoxycurcumin). Curcumin (diferuloylmethane) is the most studied curcuminoid.

The plant's anti-inflammatory mechanism is made by the regulation of different molecules and signaling pathways. Several studies have shown that diseases with inflammatory-based pathophysiology benefit from the use of this molecule. This is the case of some neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's and Parkinson's), Inflammatory Bowel Disease, Arthritis or Atherosclerosis.

Although the mechanisms of anti-inflammatory action of curcumin are not fully known, it is believed that the main ones are related to the modeling of the arachidonic acid pathway, with a decrease in the activity of COX-2, 5-LOX and of iNOS enzymes, inhibition of inflammatory cytokines (TNF α , IL-1, 2, 6, 8, and 12, MCP and MIP-1 α), of proinflammatory transcription factors (NF- κ B, AP-1), regulation adhesion molecules and the JAK-STAT pathway. Indirectly, the antioxidant and radical scavenging properties contribute to the same effect.

Due to its pharmacokinetic characteristics, curcumin *per se* has a high potential for use in bowel diseases. Since the bioavailability of the molecule is low, complexation or lipophilic increase strategies have been tried. Examples of this are the use of nanoparticle systems or the association with piperine.

In Portugal, formulations containing *Curcuma longa* L. are classified as food supplements and not as medicines. There is great variability regarding dose, pharmaceutical form, association with other substances, namely absorption modifiers, indication of special precautions/contraindications and minimum age.

The objective of this work is to summarize the state of the art regarding the anti-inflammatory properties of *Curcuma longa* L., its mechanism of action, therapeutic potential, relevant clinical studies carried out and currently formulated formulations.

Keywords: “curcuma longa”; “curcumin”; “inflammation”; “curcumin inflammation”;
“curcumin pathways”

Agradecimentos

A todos os que me têm apoiado nesta caminhada, familiares, amigos, colegas e professores.

Se fosse fácil não teria valor. Obrigada por me permitirem aprender mais. Obrigada por me fazerem perceber que, em todos os momentos, também o farmacêutico tem de ter qualidade, eficácia e segurança no seu desempenho profissional. Tudo o que me transmitiram irá enraizar e crescer ao longo da minha vida.

Abreviaturas

AINEs: anti-inflamatórios não esteróides

AP1: ativador da proteína 1, importante no crescimento e diferenciação celular

AUC: área debaixo da curva

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

c-FLIP: proteína inibidora da FLICE (FADD like IL-1 β -converting enzyme)

C(max): concentração máxima

COX: Ciclooxigenase

COX-1 e COX-2: Ciclooxigenase 1 e 2, respetivamente

DNA: Ácido desoxirribonucleico

FADD: gene associado a FAS no domínio da via da morte celular

FAS: receptor de membrana de morte celular programada

FCR: receptores específicos dos macrófagos

GLUT-4: Transportador de glucose do tipo 4

GST: Glutationa S-transferase

HIF-1 α : Fator de transcrição que regula a expressão de vários genes relacionados com a inflamação

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular 1

Ig: Imunoglobulina

IL-1b: Interleucina-1b

IL-3: Interleucina-3

IL-4: Interleucina-4

IL-6: Interleucina-6

IL-7: Interleucina-7

IL-10: Interleucina-10

IL-12: Interleucina-12

IL-13: Interleucina-13

JAK: cinase Janus associada

LC: Leucotrienos

LOX: lipooxigenase

MCP-1: Proteína quimiotática de monócitos- 1

MIP-1 α : proteína 1 α inibidora de migração

NF-kB: Fator nuclear kappa B

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintetase

PG: Prostaglandinas

P-gp: glicoproteína P

PLAT: Ativador do plasminogénio 1

RIP-3: proteína 3 cinase serina-treonina de interação com o receptor

RNS: Espécies reativas de nitrogénio

ROS: Espécies reativas de oxigénio

STAT: Transdutor de sinal e proteína ativadora

SOD: Superóxido dismutase

SP1: Fator de transcrição – proteína específica

T(max): tempo para atingir o pico de concentração máxima

TLR: receptor Toll-like

TNF- α : Fator de necrose tumoral

TRAF: fatores associados ao receptor TNF

UV: ultravioleta

VCAM-1: Molécula de adesão celular vascular

Índice:

1	Introdução	13
2	Objetivos	15
3	Métodos.....	16
4	Identificação de <i>Curcuma longa</i> L.....	17
5	Substâncias ativas presentes em <i>Curcuma longa</i> L.	20
5.1	Biodisponibilidade	21
6	Mecanismos de ação anti-inflamatória de <i>Curcuma longa</i> L.	23
6.1	Processo inflamatório.....	23
6.1.1	Moléculas e vias de sinalização da inflamação.....	23
6.1.1.1	Citocinas.....	24
6.1.1.2	Fatores de transcrição.....	24
6.1.1.3	Sistema de ativação do complemento	25
6.1.1.4	Eicosanóides.....	25
6.1.1.5	Espécies reativas de oxigénio	25
6.1.1.6	Recetores Toll Like	26
6.1.2	Principais vias de sinalização no processo inflamatório	27
6.1.2.1	-VIA JAK/STAT.....	27
6.1.2.2	-VIA NF-kB	28
6.1.2.3	-VIA MAPK.....	29
6.1.2.4	-VIA PI3K.....	30
6.1.2.5	-VIA DO ÁCIDO ARAQUIDÓNICO.....	31
6.2	Mecanismos de ação da curcumina.....	32
6.3	Estudos Farmacológicos	34
6.3.1	Estratégias de melhoria da biodisponibilidade	34
6.3.2	A curcumina em diferentes patologias relacionadas com a inflamação ..	35
7	Exemplos de apresentações comerciais de <i>Curcuma longa</i> L. no mercado	41
8	Conclusões	43
9	Referências bibliográficas.....	44
10	Anexos	50
10.1	Anexo 1: Tabela de análise aleatória de 10 embalagens comerciais de <i>Curcuma longa</i> L.	51

Índice de Figuras:

Figura 1-	Esquema identificativo de <i>Curcuma longa</i> L.	17
Figura 2 –	Pormenor dos rizomas e raízes de <i>Curcuma longa</i> L.	18
Figura 3 –	Aspeto característico dos rizomas de <i>Curcuma longa</i> L. pulverizados	19
Figura 4 –	Curcuminóides: 1)curcumina (diferuloilmetano); 2)demetoxicurcumina; 3)bisdemetoxicurcumina	21
Figura 5-	Representação esquemática da via JAK/STAT	27
Figura 6-	Representação esquemática das vias de ativação do fator NF-kB	29
Figura 7-	Vias de sinalização MAPK simplificadas (via A) ERK; B) p38; C) JNK ..	30
Figura 8-	Via de sinalização PI3K/AKT/mTOR com alguns inibidores	31
Figura 9-	Representação esquemática da via do ácido araquidónico.....	32
Figura 10-	Representação esquemática das principais vias de sinalização celular relacionadas com a inflamação e onde interferem várias plantas.	34

Índice de Tabelas:

Tabela 1- Análise aleatória de 10 embalagens comerciais de *Curcuma longa* L. no mercado português51

1 Introdução

Curcuma longa L. é uma planta de origem asiática, proveniente da região sudeste da Índia, pertencente à família das Zingiberaceae. É vulgarmente conhecida como “curcuma doméstica”, “açafão”, “açafão-da-terra”, “açafão-da-Índia”, “raiz-de-sol”, “gingibre amarelo”, “turmérico”, “açafroa” ou simplesmente “curcuma”.

O género *Curcuma* é composto por centenas de diferentes espécies, sendo a *Curcuma longa* frequentemente confundida com outras, como *Curcuma zedoaria* ou *Curcuma xanthorrhiza*. (1)

Desde tempos antigos que tem sido dado grande destaque à Curcuma. Há evidência do seu uso em pinturas rupestres e da sua relação com o culto de adoração a Sakthi, na Índia, pelos povos pré-Arianos, fazendo parte de diversos rituais. Era considerada como tendo propriedades mágicas e religiosas.

Tornou-se objeto de trocas com povos vizinhos, tanto pelo seu uso alimentar, como condimento, como pelo seu óleo essencial, mas também como corante e medicamento.

A medicina Ayrvédica na Índia e China atribuíram-lhe diversas propriedades curativas, utilizando a planta de várias formas: diretamente após pulverização, em pastas, sumos, chás ou extratos. A sua história encontra-se profundamente enraizada na cultura e tradições orientais, fazendo parte da letra de antigas canções populares. A partir dessas regiões espalhou-se a grande parte do mundo ocidental.

Ainda hoje a sabedoria popular acredita nas propriedades terapêuticas do açafão: anti-inflamatório, anti-reumático, anticancerígeno, antimicrobiano, hipocolesterolémico, colerético, repelente de insetos, antivírico, antidiabético, hepatoprotetor, entre outras.

A literatura científica é rica em vários estudos nos quais se pretende melhorar as características da planta, tanto do ponto de vista botânico como farmacológico. Apesar dos avanços da indústria química, o açafão continua a ser usado como condimento, corante alimentar (E100), em aromaterapia, na indústria de perfumes e medicamentos. (2) Apresenta, por isso, um importante valor económico, médico e social em vários países.

A Índia é o maior produtor mundial de açafrão, embora vários países asiáticos e da zona do mediterrâneo também o cultivem. O mercado mundial tem tendência a crescer no período 2012-2027. (3)

A Farmacopeia Portuguesa 9 integra uma monografia específica sobre *Curcuma xanthorrhiza*, na qual refere também a *Curcuma doméstica*. (4) A Farmacopeia Europeia define-a como o conjunto de rizomas curados (por fervura ou vapor), com raízes e superfície externa removida. (5)

Tradicionalmente, após colheita da planta, lavam-se, separam-se e selecionam-se os rizomas. Segue-se o processo de fervura, que permite gelatinizar o amido para que a secagem seja mais eficiente, o odor a terra removido e a coloração fique uniforme. Também contribui para a conservação, limitando o desenvolvimento de microorganismos. Nesta operação, o pH e o tempo são pontos críticos. A secagem faz-se até se obter um nível de humidade entre 5 a 10%, sendo preferível usar os métodos mais recentes que recorrem a aparelhos elétricos (estufas, secadoras), do que a tradicional secagem ao sol, dada a existência de fotossensibilidade dos constituintes do açafrão. A temperatura ideal de secagem é de 60°C. Antes da pulverização efetua-se um polimento, geralmente por abrasão. Obtém-se, no final, um produto de cor amarelo alaranjado vibrante. (6)

O processo de escalda não é referido nos estudos farmacológicos e clínicos pelo que, não só não se considera obrigatório, como não se conhece a extensão em que interfere nas características dos compostos ativos da planta. (5)

2 Objetivos

Várias são as plantas com propriedades anti-inflamatórias, representando centenas ou milhares de compostos com potencial terapêutico.

Com o presente trabalho pretende-se agrupar, rever e sistematizar os mais recentes conhecimentos científicos acerca de *Curcuma longa* L. no âmbito da sua atividade anti-inflamatória, identificar as suas substâncias ativas e mecanismos de ação, identificar patologias que possam beneficiar do seu uso como substância ativa, interpretar ensaios clínicos relevantes que orientam o seu uso, apresentar alguns dos produtos farmacêuticos existentes no mercado que baseiam a sua ação em curcuminas e orientar estudos futuros de investigação científica.

3 Métodos

O presente documento, sendo um trabalho final de monografia do Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assentou primariamente em pesquisa bibliográfica. A pesquisa de artigos científicos fez-se em bases de dados online (PubMed, Mendeley, Microsoft Academic e Google Scholar). Os termos usados foram, na sua maioria, em língua inglesa.

A pesquisa incidiu principalmente em artigos de revisão e em ensaios clínicos. Sempre que possível foi dada primazia à informação mais recente. Na análise dos suplementos existentes no mercado português utilizou-se uma amostra aleatória de 10 embalagens contendo curcuma através do motor de busca Google.

O período de pesquisa decorreu entre Novembro de 2020 e Junho de 2021.

4 Identificação de *Curcuma longa* L.

Curcuma longa é membro da família “gingibre” (Zingiberaceae). A porção de interesse é, maioritariamente, constituída pelos rizomas (caules subterrâneos). Não se encontra livre na natureza, considerando-se uma planta domesticada, com origem provável no cruzamento entre a curcuma selvagem e outras espécies relacionadas.(7)

É uma planta estéril (não produz sementes viáveis). Reproduz-se através da fragmentação dos seus rizomas.

Apresenta-se com aproximadamente um metro de altura, ereta e perene. As suas folhas surgem a partir de pseudoestames. São oblongas, verde escuras na página superior e verde claras na inferior. Estão agrupadas em 8-12 folhas.

As flores variam entre branco e amarelo claro. Encontram-se organizadas numa espícula terminal, com 10-15cm de comprimento. As sementes são pequenas e ovóides, de cor castanha. (Figura 1).(8)



Figura 1- Esquema identificativo de *Curcuma longa* L. (8)

Os rizomas podem organizar-se em principais e laterais. Os primeiros apresentam-se ovalados, oblongos ou arredondados, podendo medir 12 cm de comprimento e 5 de diâmetro. Os segundos são mais finos (até 4 cm de diâmetro) e podem alcançar os 15

cm de comprimento, para além de apresentarem pequenas ramificações. Os rizomas são espessos e anelados com as bases de folhas velhas. Têm uma superfície lisa, com uma pele exterior acastanhada. No interior a cor é amarela, podendo variar desde o amarelo-claro ao acastanhado. Apresentam diversos tipos de cicatrizes. (7)

As raízes são laterais, acastanhadas, estriadas e provêm dos rizomas, apresentando pelos longos. (Figura 2)



Figura 2 – Pormenor dos rizomas e raízes de *Curcuma longa* L. (9)

A identificação da curcumina, uma das substâncias ativas e responsável pela cor amarela intensa característica, ocorreu em 1910 por Lampe e Milobedzka. (10)

Quanto à classificação botânica da cúrcuma temos:

Reino: Plantae

Divisão: Magnoliophyta

Classe: Liliopsida

Subclasse: Zingiberidae

Ordem: Zingiberales

Família: Zingiberaceae

Género: *Curcuma*

Espécie: *Curcuma longa*

Nome científico: *Curcuma longa*

A época de floração acontece, em Portugal, entre Julho e Agosto. (9)

Percebe-se que a planta está pronta para a colheita quando começa a secar, o que ocorre 7 a 10 meses após o cultivo. Os rizomas devem ser cuidadosamente retirados da terra, separados do caule e folhas, limpos e processados ou armazenados. (6)

Após pulverização, o açafrão identifica-se pela sua cor amarelo alaranjada característica. (Figura 3)



Figura 3 – Aspeto característico dos rizomas de *Curcuma longa* L. pulverizados
(6)

5 Substâncias ativas presentes em *Curcuma longa* L.

Cerca de 69,4% da massa total do rizoma de *Curcuma longa* L. é composta por hidratos de carbono. Contém também 5,8% de óleo essencial, constituído maioritariamente por sesquiterpenos e zingibereno (53% e 25% respetivamente), cineol e α -felandreno (1% para ambos), sabineno (0,6%) e borneol (0,5%). Zingibereno, curcumeno, turmerona aromática, α -turmerona e β -turmerona formam os mono e sesquiterpenos. A curcuma contém ainda matéria mineral (3,5%), polipéptidos, resinas, proteínas (6,3%) e água (13,1%). (5)

Os curcuminóides são um grupo formado por três moléculas diferentes: curcumina (diferuloilmetano), demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (Figura 4). A curcumina é o curcuminóide mais estudado, representando 90% do conteúdo em curcuminóides. É esta molécula quem confere a cor amarela vibrante característica do açafrão. Tem demonstrado uma ampla capacidade de interagir com diversos alvos e mediadores inflamatórios, para além de ser um potente antioxidante. A estrutura química da curcumina, com as suas ligações duplas carbono-carbono, grupo β -dicetona e anéis fenólicos com substituintes hidroxilo e metoxilo conferem-lhe as características antioxidantes e neutralizante de radicais. Por um lado, o grupo fenólico com a sua capacidade de ceder um átomo de hidrogénio, torna a molécula antioxidante. Por outro, consegue capturar radicais gerados no processo de peroxidação. (11)

Os radicais livres que a curcumina consegue eliminar são o radical hidroxilo, oxigénio singleto, o radical superóxido, dióxido de nitrogénio e NO. (5)

A curcumina constitui cerca de 0,3-5,4% da massa seca. (2) Na oleorresina, o seu conteúdo é de 40%. (5)

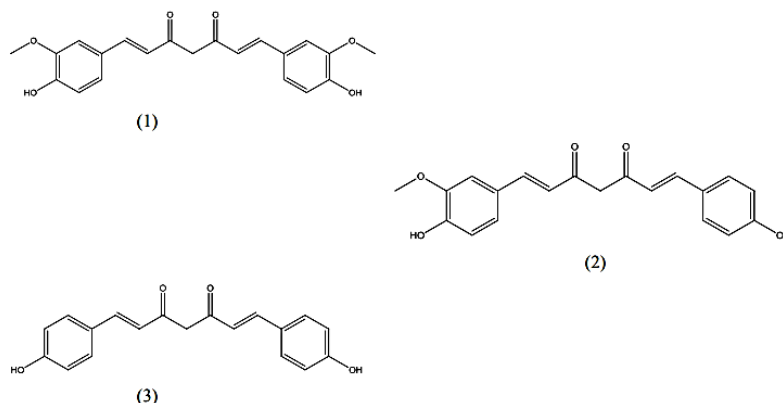


Figura 4 – Curcuminóides: 1)curcumina (diferuloilmetano); 2)demetoxicurcumina; 3)bisdemetoxicurcumina

5.1 Biodisponibilidade

A curcumina é um polifenol lipofílico, praticamente insolúvel em água. É estável a pH ácido, como o estomacal.

Após a administração de uma dose oral única de 2g em ratos, constatou-se que a concentração plasmática foi inferior a 5 µg/ml. Na administração de 1g/kg de peso corporal pode comprovar-se que 75% era excretada pelas fezes dos ratos, e apenas havia vestígios na urina. As concentrações plasmáticas e no líquido biliar foram negligenciáveis. Nos casos em que a curcumina administrada estava radio-marcada, pode observar-se radioatividade apenas no fígado e rins. (5)

A curcumina, por via oral, é fracamente absorvida. Sofre uma metabolização inicial no intestino, que produz metabolitos facilmente absorvíveis, e um metabolismo de segunda passagem hepático mais intenso. Conjuga-se com ácido glucorónico e sulfato, sofrendo bioredução a tetrahydrocurcumina, hexahydrocurcumina e hexahydrocurcuminol. Estas moléculas, juntamente os ácidos dihydroferúlico e ferúlico, são excretadas maioritariamente pela bilis. A concentração máxima observa-se uma hora após a administração. Estas características têm orientado à sua utilização em distúrbios específicos do trato gastrointestinal. (5)(10)

É praticamente indetetável na urina, podendo ser transferida durante a lactação.

Numa tentativa de diminuir a sua rápida clearance e aumentar a biodisponibilidade, vários estudos têm tentado melhorar a sua farmacocinética. Estratégias de diminuição

da excreção, com complexação com outras substâncias, ou aumento da sua lipossolubilidade têm sido tentadas. Formulações de curcumina em sistemas de distribuição de nanopartículas, como lipossomas, micelas ou nanopartículas poliméricas, conjugados, transportadores pépticos, ciclodextrinas, dispersões sólidas ou emulsões foram descritas. (12)

A combinação com piperina, por exemplo, o principal composto ativo da pimenta preta, demonstrou aumentar em 2000% a biodisponibilidade da curcumina, o que evidencia a vantagem da criação deste tipo de complexos. (13) A formulação de curcumina ligada a fosfatidilcolina foi estudada em ratos com bons resultados. (5)

A curcumina é um potente inibidor do citocromo P450 (CYP2C9 e CYP3A4) e um inibidor moderado do CYP2B6, CYP1A2 e CYP2D6. Estas enzimas metabolizam cerca de 80% de todas as drogas existentes no mercado e o CYP3A4 é também abundante no intestino. Este facto pode conduzir a interações importantes da curcumina, quando ingerida por via oral, com fármacos que sejam metabolizados por esta enzima. É também um potente inibidor das três glutatona S-transferases mais importantes (GSTA1-1, GSTM1-1 e GSTP1-1) e do transportador de ácidos biliares glicoproteína-P (P-gp). (5)

6 Mecanismos de ação anti-inflamatória de *Curcuma longa* L.

Para melhor compreensão dos mecanismos de ação anti-inflamatória de *Curcuma longa* L., apresentam-se primeiro, resumidamente, os mecanismos gerais do processo inflamatório.

6.1 Processo inflamatório

A resposta anti-inflamatória é um mecanismo de defesa do organismo a uma agressão. Caracteriza-se pela presença de dor, calor, rubor, edema e inflamação, por vezes acompanhada por perda de função. Pode ser um processo agudo ou crônico, consoante a duração no tempo.

Diversas patologias têm origem em desequilíbrios do processo inflamatório, como por exemplo a artrite reumatoide, osteoartrite, doença inflamatória do intestino, esclerose múltipla, entre outras.

Os sinais e sintomas inflamatórios são o reflexo da tentativa de combate à agressão e reposição da homeostasia. O aumento da permeabilidade vascular e do afluxo sanguíneo permitem que mais leucócitos, proteínas e fluídos possam acorrer ao local da agressão. Mastócitos, plaquetas, neutrófilos e monócitos/macrófagos desempenham importante função na libertação de mediadores pró-inflamatórios. Entre eles estão o óxido nítrico, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos e aminas vasoativas (histamina e serotonina). O processo inflamatório ocorre pela combinação de vários destes mecanismos.

Histologicamente, a inflamação aguda apresenta maior quantidade de linfócitos. As patologias crônicas tendem a ter mais linfócitos e macrófagos nos tecidos, o que aumenta a quantidade de mediadores inflamatórios e a sua subsequente fibrose e necrose. Esta agressão contínua favorece o aparecimento de doenças degenerativas.
(14)

6.1.1 Moléculas e vias de sinalização da inflamação

A inflamação ocorre pela atuação conjunta de várias moléculas que podem ter origem em diferentes vias de sinalização da inflamação.

Os principais intervenientes no processo inflamatório são citocinas, quimiocinas, fatores de transcrição, vias de ativação do complemento, eicosanóides e espécies reativas de oxigénio, para além dos receptores Toll Like.

6.1.1.1 Citocinas

Citocinas são proteínas sinalizadoras de inflamação. São um grupo amplo, composto por interleucinas, quimiocinas, interferões, fatores de necrose tumoral, fatores de crescimento e fatores estimulantes de colónias. Podem ser classificadas em pró ou anti-inflamatórias.

Citocinas pró-inflamatórias são IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-23 e fator de necrose tumoral α (TNF α). Citocinas anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13, fator de transformação de crescimento β (TGF β) e interferão γ (IFN γ). (15)

O TNF α atua estimulando um de dois tipos possíveis de receptores: TNFR1 ou TNFR2. Os primeiros têm ampla distribuição nas células do organismo, ao passo que os segundos se localizam maioritariamente nas células hematopoiéticas. Ambos os receptores atuam por feedback positivo, levando à secreção de mais TNF α pelas células T. Várias doenças inflamatórias apresentam uma secreção aumentada de TNF α , o que desregula os mecanismos apoptóticos ou anti-apoptóticos celulares, de acordo com a via estimulada.

Os receptores TNFR1 ativam as vias de morte e necrose celular, por indução dos domínios FADD e das caspases 3 e 8, bem como das cinases MAPK, JNK, proteína de ativação AP-1, RIP-3 e a via NF- κ B. Como consequência, a célula fica apta a expressar a COX-2, IL-1 e 6, metaloproteínas da matriz (MMP), quimiocinas e moléculas de adesão. (15)

Os receptores TNFR2 podem ativar as vias anti-apoptóticas, por intermédio dos fatores de transcrição NF- κ B. Esta cascata de sinalização ativa a c-FLIP, Bcl-2 e a superóxido dismutase. Podem também ativar a AP-1. (15)

6.1.1.2 Fatores de transcrição

Fatores de transcrição são proteínas que têm a capacidade de induzir a expressão de determinados genes. Os principais fatores de transcrição associados ao processo inflamatório são NF- κ B, STATs e HIFs.

NF- κ B é uma proteína composta por duas subunidades (p50 e p60) que se encontra na sua forma inativa no citoplasma. Estímulos oxidativos ou pró-inflamatórios, como citocinas, vírus ou LPS conseguem ativar este fator de transcrição, que então se transloca ao núcleo e se liga à sua região promotora. É responsável pela expressão de COX-2, iNOS e citocinas. Existe na grande maioria das células dos mamíferos e é um importante regulador de proliferação celular, transformação e tumorigenese.(10)

STATs são fatores de transcrição induzidos por resíduos de tirosinas, que podem resultar de variados estímulos e HIFs são proteínas que respondem a estados de hipóxia.

6.1.1.3 Sistema de ativação do complemento

O reconhecimento de partículas e microorganismos exógenos pelas células imunes inatas faz-se através dos receptores PRR (pattern recognition receptors). Estes reconhecem PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) localizados à superfície dos agentes externos. Quando ativados, inicia-se a cascata que produz imunoglobulinas M ou G (IgM, IgG). Estas proteínas, quando secretadas, vão aderir e marcar corpos estranhos.

6.1.1.4 Eicosanóides

São moléculas que se sintetizam a partir do ácido araquidónico e outros ácidos gordos poliinsaturados (PUFAs) existentes na membrana celular. Na grande maioria, o metabolismo dos eicosanóides implica a sua existência na forma livre, embora estejam primariamente armazenada na forma esterificada. A enzima fosfolipase A2 desempenha um papel crucial ao aumentar os níveis de ácido araquidónico livre. A cascata que se segue conduz à formação de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, endocanabinóides e isoeicosanóides. (16)

Há evidência crescente de que os eicosanóides têm um papel fundamental em conectar a imunidade inata com a adquirida, ao atuar nas células dos dois sistemas. (17)

6.1.1.5 Espécies reativas de oxigénio

Radicais livres são compostos com eletrões desemparelhados com capacidade para interagir com outras moléculas ou estruturas, tais como lípidos ou proteínas de membrana, DNA, entre outras. Radicais livres de oxigénio são agentes oxidantes que podem resultar do metabolismo normal das células ou ter uma origem exógena. Geram

espécies reativas de oxigénio (ROS): elementos intermediários com radicais livres e não livres.

Em concentrações baixas, a presença de ROS e RNS (espécies reativas de nitrogénio) funciona como defesa contra agentes infecciosos e é, portanto, benéfica.

Uma elevada produção de ROS ou uma diminuição da capacidade antioxidante conduz a stress oxidativo e, conseqüentemente, a inflamação. (18) Em meio fisiológico, os mecanismos antioxidantes incluem a ação da enzima superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, entre outras.

O mecanismo inflamatório inicia-se com a autofosforilação da tirosina e conseqüente aumento do fator de crescimento, inativação de fosfatases, hiperfosforilação e indução do receptor das tirosina cinases. (15) Segue-se a alteração de cascatas de transdução de sinal e indução de fatores de transcrição, como NF- κ B, AP1, STAT3 e HIF-1 α . (19)

6.1.1.6 Recetores Toll Like

TLR são proteínas que medeiam a resposta a agentes exógenos ao permitir o reconhecimento de padrões moleculares associados a agentes patogénicos, tal como lipossacáridos bacterianos, RNA viral, flagelina, entre outros. Reconhecem também outros mediadores, como defensina, ROS, HMGB₁ (proteína de alta mobilidade do grupo 1), proteína surfactante A, fibrinogénio, quebra de elementos da matriz extracelular, HSP (proteínas de calor de choque) e neurotoxinas derivadas de eosinófilos (EDN). (20)

São uma família com pelo menos 11 elementos diferentes. Após ativação, estes receptores dimerizam ou associam-se a outros receptores celulares. A via de sinalização dependente MyD88 (proteína mielóide de resposta primária 88) é comum a todos os TLRs. Na região citoplasmática do receptor encontra-se um segmento com homologia estrutural e funcional com IL-1R (receptor da interleucina 1) denominado TIR. É este domínio que inicia diferentes cascatas de sinalização, como MAPKs, PI3K (fosfoinositídeo 3-cinase) ou NF- κ B.

Os receptores TLR₃ e TLR₄ conseguem ativar IRF₃ (fator 3 de regulação do interferão) e induzir a produção do fator IFN- β e conseqüente expressão genética.

6.1.2 Principais vias de sinalização no processo inflamatório

Descrevem-se de seguida as principais vias de sinalização no processo inflamatório em geral, para melhor compreensão do mecanismo de ação de *Curcuma longa* L.

6.1.2.1 -VIA JAK/STAT

A indução da via JAK-STAT está exemplificada na Figura 5. Ocorre após a ligação de uma citocina ao seu receptor específico. Segue-se a transativação das cinases Janus associadas (JAKs). Estas fosforilam resíduos de tirosina pertencentes ao domínio intracelular do receptor, que ficam ativadas e recrutam proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STATs). Estes fatores de transcrição translocam-se ao núcleo onde promovem a transcrição de genes responsivos de citocinas. Proteínas SOCS são alvos diretos do STAT e regulam esta cascata por feedback negativo. (21)

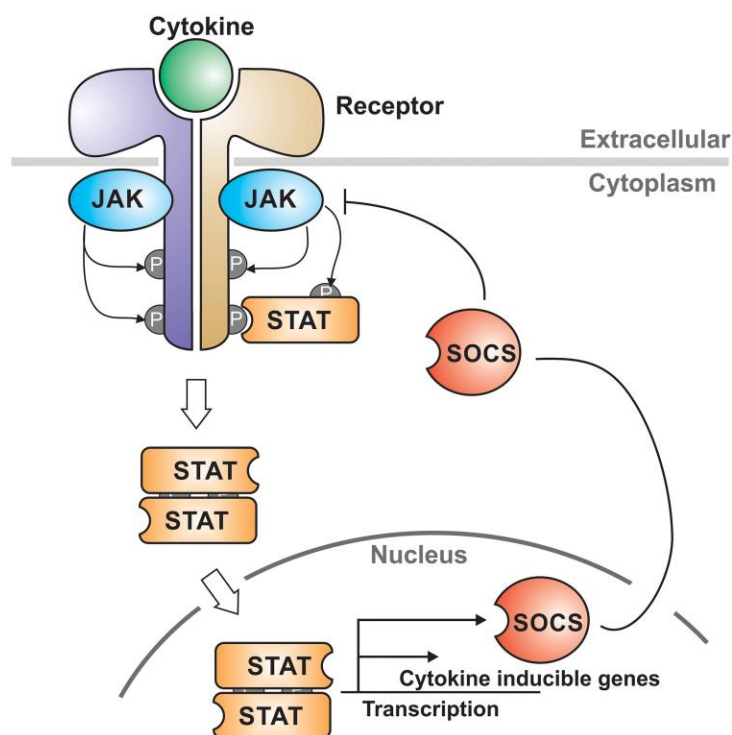


Figura 5- Representação esquemática da via JAK/STAT (21)

6.1.2.2 -VIA NF-kB

O fator nuclear kappa B (NF-kB) é um fator de transcrição que, nas células não ativadas, se encontra sequestrado por ligação a um inibidor (IkB). Quando ocorre a fosforilação desse inibidor dá-se a dissociação do complexo e a subsequente translocação do NF-kB para o núcleo. Vários genes apresentam regiões promotoras específicas para esta molécula, cuja estimulação conduz ao crescimento celular e apoptose. (22)

São duas as vias principais para ativação do NF-kB. Na via canónica, relacionada diretamente com o estímulo inflamatório, ocorre ligação de um ligando ao seu receptor de superfície, como o receptor TLR. Segue-se o recrutamento de proteínas citoplasmáticas (como as TRAF) que promovem a dissociação do complexo NF-kB:IkB via ativação do complexo IKK. Este complexo é formado pela associação de uma proteína IKK (α ou β) com a proteína NEMO (modulador essencial do NF-kB). Ao fosforilar dois resíduos de serina do domínio $I\kappa B\alpha$ dissocia-se então o complexo NF-kB:IkB e fica disponível o NF-kB para translocação ao núcleo.

A via não canónica responde a estímulos não inflamatórios, tais como os provenientes da maturação celular. É independente de NEMO mas requer uma cinase indutora de NF-kB (NIK). A ação direta de radiação UV demonstrou ser capaz também de ativar o fator de transcrição NF-kB por um mecanismo dependente de proteína cinase 2 (CK2) e de calpaína para a degradação de IkB (Figura 6). (22)

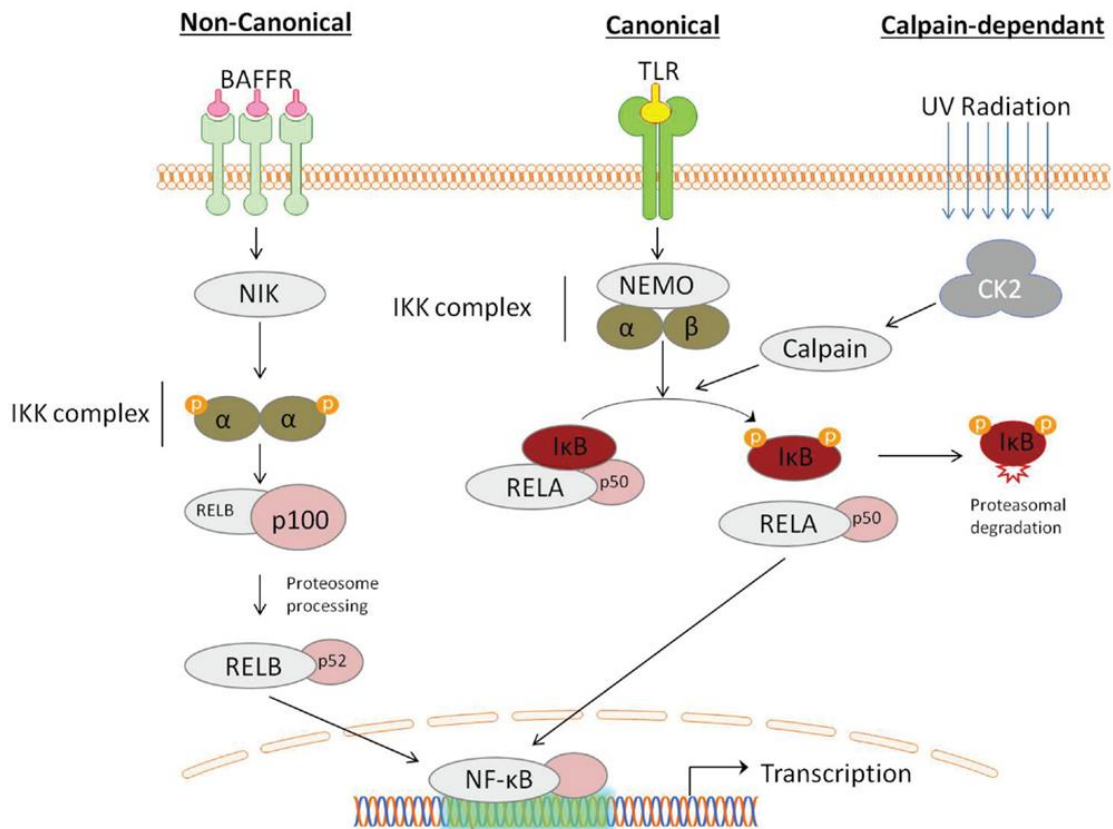


Figura 6- Representação esquemática das vias de ativação do fator NF-κB (22)

6.1.2.3 -VIA MAPK

A designação MAPK (mitogen activated protein kinase) engloba uma variedade de diferentes cinases de serina/treonina. As mais conhecidas são a ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) e p38, cada uma com várias isoformas conhecidas.

Caracterizam-se por fosforilarem os seus próprios resíduos de serina e treonina (autofosforilação) ou aqueles que encontram nos substratos, de forma a ativarem ou desativarem o seu alvo. Nesta via, ocorrem sequências de fosforilação consecutivas. Desta forma, uma MAP3K ativa uma MAP2K que ativa, por sua vez, uma MAPK (Figura 7). (23)

A via ERK responde a fatores de crescimento, hormonas e estímulos pró-inflamatórios. As vias JNK e p38 são ativadas por estímulos de stress celular e ambiental, para além dos estímulos pró-inflamatórios. A via p38 medeia também uma resposta anti-inflamatória. (15)

A ligação de estímulos pró-inflamatórios a receptores como o de tirosina cinase ou à proteína G levam à ativação desta cascata através da mudança conformacional que ocorre na RAS e subsequente passagem de guanosina difosfato (GDP) a ela ligada, a guanosina trifosfato (GTP). O complexo assim ativado recruta e ativa a RAF, que por sua vez fosforila a MEK e a torna ativa. Finalmente, esta proteína consegue ativar a MAPK (ERK, JNK ou p38). Estas cinases conseguem ativar variados fatores de transcrição e enzimas, controlando inúmeros processos celulares, desde a divisão celular, diferenciação, apoptose e sobrevivência. O mecanismo contém vários pontos de regulação por feedback negativo. (24)

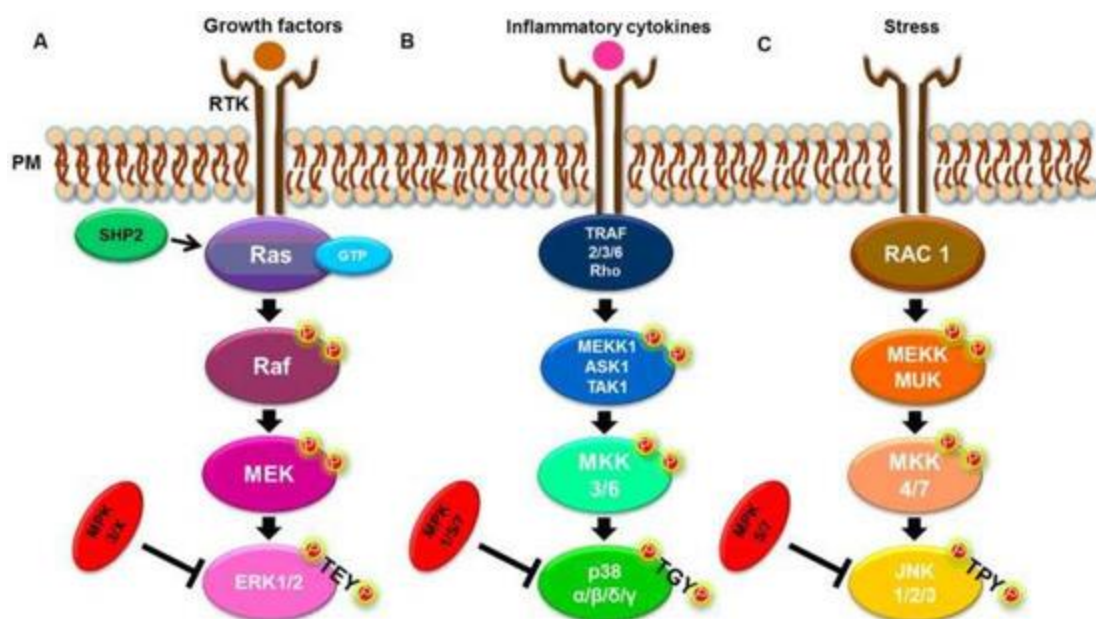


Figura 7- Vias de sinalização MAPK simplificadas (via A) ERK; B) p38; C) JNK (23)

6.1.2.4 -VIA PI3K

É uma via importante nos processos inflamatórios relacionados com a imunidade. A ligação de um ligando ao RTK (receptor de tirosina cinases) conduz à ativação de PIP3, que por sua vez ativa Akt e PKB. Akt tem a capacidade ativar o fator de transcrição NF-κB. (15)

A ativação do mTOR resulta em inibição da apoptose e da autofagia e conduz direta, ou indiretamente, a tumorigênese, angiogênese e tradução proteica (Figura 8). (25)

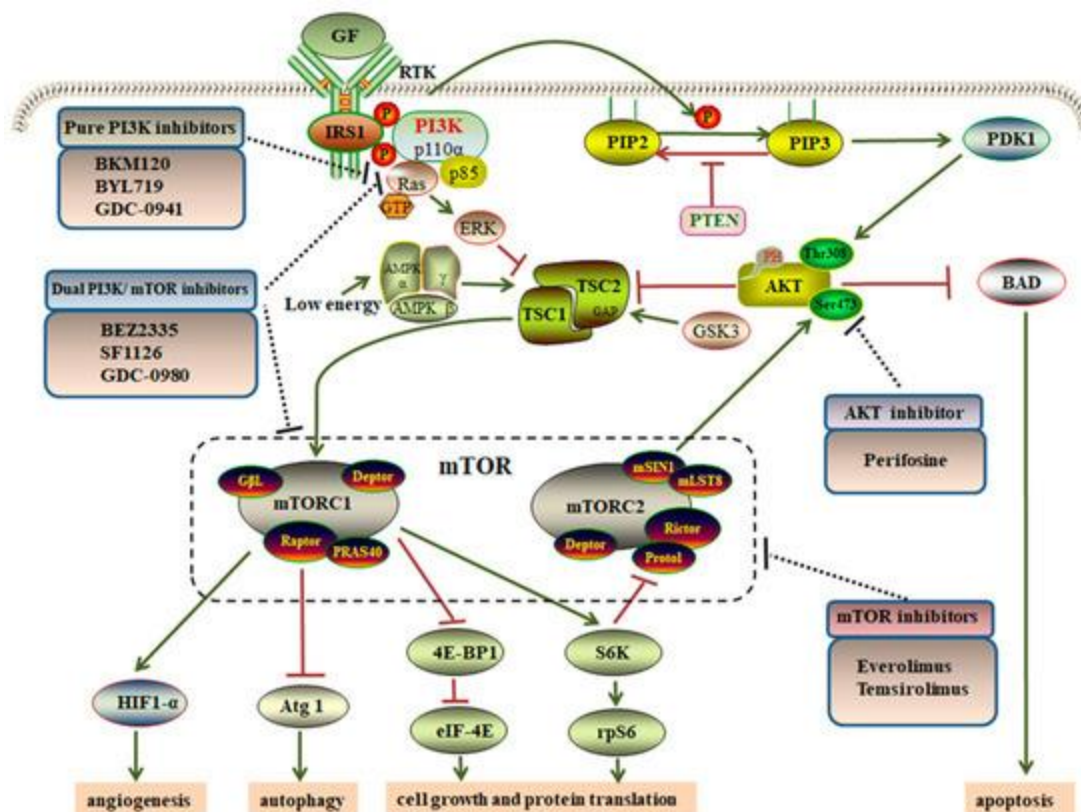


Figura 8- Via de sinalização PI3K/AKT/mTOR com alguns inibidores (25)

6.1.2.5 -VIA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

A via do ácido araquidônico conduz à formação de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, que desempenham um importante papel nos sinais e sintomas da inflamação.

A cascata inicia-se com a ativação da enzima fosfolipase A e a consequente libertação de ácido araquidônico a partir da membrana celular (Figura 9). É sobre este substrato que atuam a ciclooxigenase (COX), a lipooxigenase (LOX) e as enzimas do citocromo p450 (CYP450).

Prostaglandinas H₂ e tromboxanos originam-se a partir da actividade da COX. As primeiras, consoante a sua isoforma, atuam em diferentes locais, como no sistema nervoso central, no sistema vascular, músculo liso, endotélio vascular e mucosa gástrica (respectivamente PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂). Os tromboxanos A₂ (TXA₂) atuam nas plaquetas. PGE₂ e TXA₂ são as moléculas dominantes no processo inflamatório via COX. (15)

A estimulação dos receptores EP nos neurónios pela PGE₂ conduz à sensação de dor associada à inflamação. Nos leucócitos, essa estimulação induz à formação de IL-10 e diminuição de TNF, diminuindo os sinais inflamatórios.

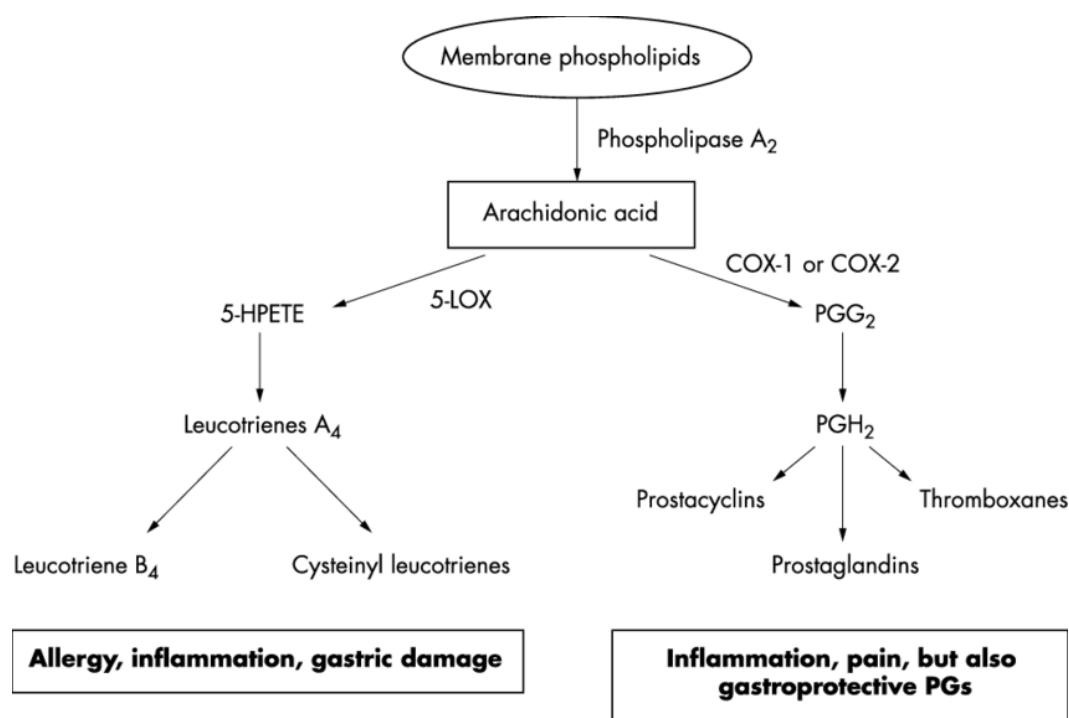


Figura 9- Representação esquemática da via do ácido araquidónico (26)

6.2 Mecanismos de ação da curcumina

A curcumina regula diversas moléculas e vias de sinalização da inflamação.

Intervém na via do ácido araquidónico diminuindo a actividade da COX-2, 5-LOX e enzimas iNOS (sintetase do óxido nítrico induzível). (10)(11)

Inibe a produção de várias citocinas inflamatórias: TNF α , IL-1, 2, 6, 8, e 12, MCP e MIP-1 α . Regula negativamente a expressão de moléculas de adesão, CXCR-4, cinases ativadas por mitogénio e as Janus. (10)(11)

A curcumina é um inibidor potente da ativação do NF-kB. (11)

A interferência na COX-2 e iNOS faz-se através da inibição da ativação desse fator de transcrição, mediante o impedimento da fosforilação da I-kB cinase e da AKT. (10)(15)

Ainda em relação à iNOS, a curcumina inibe a formação de NO e a expressão de iNOS tanto em relação à quantidade de proteína como de mRNA. O bloqueio do gene iNOS dá-se por regulação negativa da ativação do c-Jun/AP-1. (11)

Também se sugere que a curcumina possa exercer indiretamente ação sobre o NF-kB pela sua atividade antioxidante, dado que o stress oxidativo, por si só, aumenta a ligação do DNA a esse fator de transcrição. (11)

Regula a atividade de outros fatores de transcrição, como o AP-1 e a proteína cinase C. Vários estudos confirmam que bloqueia a via JAK-STAT e a síntese de IL-12 e linfócitos T. (10)

Secundariamente, inibe a fosforilação que ativa a STAT1 e STAT3, e as vias pró-oncogênicas de inflamação, como a do NF-kB e IL-6 Janus cinase. A modificação das vias MAPK faz-se pela inibição do fator 1-kB cinase.

O mecanismo exato de interferência na COX-2 é ainda desconhecido e, por vezes, a sua interpretação contraditória. Pensa-se hoje que a ação depende da dose administrada e do tipo de células alvo (sãs versus malignas). Concentrações acima de 10 μ M suprimem a expressão de COX-2, e concentrações abaixo promovem-na. (11)

A curcumina apresenta ainda atividade anti-inflamatória pela modulação da via TNF α , embora o mecanismo não esteja totalmente esclarecido. Esta regulação poderá estar indiretamente relacionada com a diminuição de NF-kB, proteínas STAT e AP-1 mas também com o impedimento da ligação dessa citocina ao seu receptor. (11)

Embora fora do âmbito concreto deste trabalho, as propriedades antioxidantes e sequestradoras de radicais que a curcumina apresenta poderão contribuir também para o seu efeito anti-inflamatório, dado que cada um destes processos pode ser facilmente induzido pelo outro. (12)(13)

A curcumina inibe a peroxidação lipídica através da penetração e alojamento na membrana celular. Este mecanismo antioxidante parece estar relacionado com a sua capacidade para se ligar ao ferro. (11)

Os principais mecanismos de ação anti-inflamatória da curcumina estão representados na figura 10.

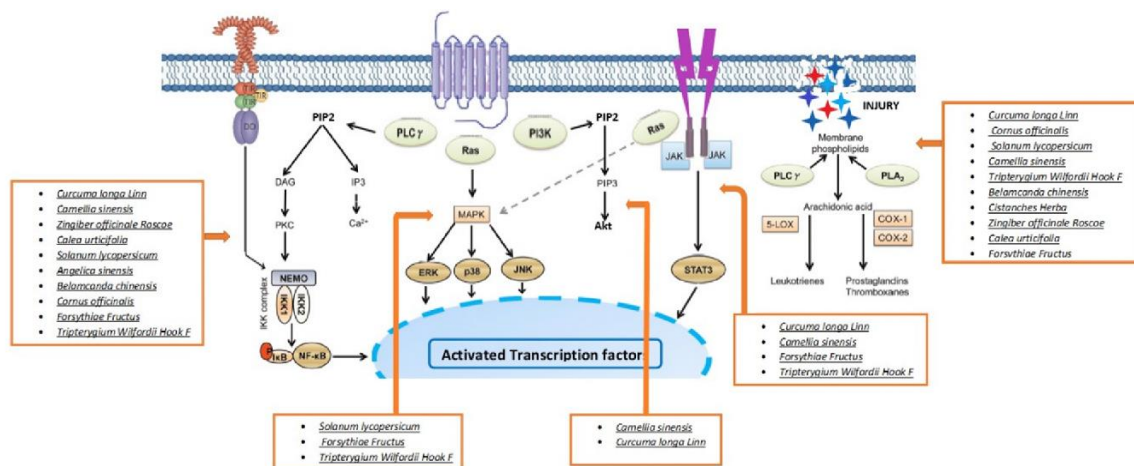


Figura 10- Representação esquemática das principais vias de sinalização celular relacionadas com a inflamação e onde interferem várias plantas. (15)

6.3 Estudos Farmacológicos

6.3.1 Estratégias de melhoria da biodisponibilidade

Têm sido várias as estratégias de melhoria da biodisponibilidade da curcumina.

Alguns investigadores avaliaram até que ponto a solubilidade aumenta pelo recurso a nanoglóbulos, particularmente formulações com nanoemulsões. Outros verificaram se a homogeneidade das soluções melhorava quando se encapsulava a substância ativa em nanopartículas de hidrogel. Estudos *ex vivo* confirmaram tanto o aumento da solubilidade em água como a melhoria da dispersão. A libertação da curcumina a partir destes sistemas provou-se ir até 95%, em estudos *in vitro*. (27)

Quando formulada em nanoemulsões, observou-se em ratos que a curcumina, em concentrações até 20%, aumenta a AUC nas 24 horas em 10 vezes e a C(max) em mais de 40 vezes. Em humanos, a administração de 30mg de teracurcumina (curcumina formulada em nanopartículas) aumenta a AUC em 27% comparativamente à administração da mesma em pó. Quando se recorre a nanopartículas de apotranferrina obtém-se uma formulação de libertação prolongada, com uma libertação significativa de curcumina. Da dose administrada, 50% continua por libertar após 6 horas.(27)

Outra estratégia consiste em melhorar a absorção celular da substância ativa. Um estudo de Anand (2010) com curcumina encapsulada em nanopartículas de ácido polilático coglicólico (PLGA) concluiu que ocorre melhoria significativa da biodisponibilidade com este tipo de sistema. Nos casos em que a partícula é ainda pegulada (PLGA-

polietilenoglicol) o tempo de semi-vida fica aumentado em 4 e 6 horas respetivamente, e a C(max) da curcumina aumenta 2,9 e 7,4 vezes, respetivamente. (28)

Após administração oral de uma formulação de curcumina-PLGA, a melhoria da biodisponibilidade parece estar relacionada com o aumento da solubilidade em água, aumento da taxa de libertação no intestino, aumento da absorção devido ao aumento da permeabilidade, diminuição do efluxo mediado pela glicoproteína-P e aumento do tempo de permanência na cavidade intestinal. Quando a curcumina é encapsulada em ciclodextrina ocorre igualmente aumento da biodisponibilidade, tanto *in vitro* como *in vivo*, por meio do aumento da absorção celular e do aumento do tempo de semi-vida. (27)

Outros sistemas de interesse são os lipossomas dado melhorarem a biodisponibilidade de substâncias ativas hidrofóbicas e, no caso da curcumina, aumentarem a extensão e velocidade de absorção da mesma. Um estudo de Takahashi observou que após administração oral, o C(max) aumentou, o T(max) diminuiu e a AUC foi mais elevada em todos os pontos. (29)

A associação de piperina a formulações contendo curcuma foi amplamente estudada. Este composto, presente naturalmente na pimenta preta, interfere no metabolismo dos curcuminóides, inibindo a glucoronidação hepática e intestinal. Resulta num aumento de biodisponibilidade, em humanos, de 2000%. Em ratos, o efeito é menos expressivo (154%). Atualmente, procura-se associar o uso de piperina com os sistemas de nanopartículas, tais como aqueles referidos anteriormente. (27)

6.3.2 A curcumina em diferentes patologias relacionadas com a inflamação

A inflamação é um mecanismo presente em diferentes patologias, sejam elas crónicas ou agudas. Apresentam-se de seguida alguns estudos de eficácia da curcumina.

De acordo com a JECFA (Comité de peritos em aditivos alimentares das Nações Unidas e da Organização de Saúde Mundial) e da EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar), a dose diária permitida de curcumina é de 0-3mg/kg. É uma molécula segura e eficaz. Apresenta como principais efeitos secundários: diarreia, dor de cabeça, rash, fezes amarelas, aumento da fosfatase alcalina e da lactato-desidrogenase. (13)

-Artrite (Osteoartrite e artrite reumatoide)

Num estudo duplamente cego com placebo, 40 pessoas com osteoartrite ligeira a moderada foram distribuídas aleatoriamente para receber ou curcumina (500mg/dia dividido em 3 doses, adicionada de 5mg de piperidina) ou placebo, durante 6 semanas. Observou-se uma melhoria significativa tanto na escala visual (VAS) ($p < 0.001$) como na Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ($p = 0.001$) e no index funcional de dor de Lequesne (LPFI) ($p = 0.013$) para os sujeitos tratados com a curcumina. (30) Apesar disso, a quantidade de citocinas em circulação não diminuiu, o que levou os autores a concluir que o efeito ocorre maioritariamente a nível local e não sistémico, e que o tempo de administração também poderá ter sido curto. (13)

Num outro estudo de maior duração (oito meses), com 50 pessoas diagnosticadas com OA, criou-se um grupo sujeito ao tratamento standard prescrito pelo médico, e outro ao qual se adicionou 500mg/dia de uma mistura de 20% de curcumina com 40% de fosfatidilcolina e 40% de celulose microcristalina, ao tratamento standard. (31) Observou-se uma melhoria significativa deste grupo no índice WOMAC, na função física e na rigidez ($p < 0.05$) relativamente ao grupo controlo. Para além disso, os marcadores de inflamação diminuíram (ligando CD40 solúvel, IL-1 β , IL-6, sVCAM-1, índice de sedimentação de eritrócitos) igualando os valores de referência. (13)

Como este estudo se baseia no uso da curcumina acrescido à terapêutica standard (geralmente um antiinflamatório não esteróide, AINE) e não na substituição dessa mesma terapêutica pelo suplemento, apresentamos a seguir o estudo de Mazzolani, de 2013.

Neste, 367 voluntários com OA do joelho e um score de dor não inferior a 5 foram aleatorizados para receber 1200mg/dia de ibuprofeno ou um extrato de 1500mg/dia de curcumina, durante quatro semanas. Os scores médios WOMAC às 0, 2 e 4 semanas melhoraram significativamente para os dois grupos e a diferença entre os dois grupos não foi significativa. Observou-se ainda que o grupo submetido ao AINE apresentou mais efeitos adversos gastrointestinais, o que permite concluir que a curcumina pode ser uma alternativa ao uso desta terapêutica standard. (13)(32)

Face aos diversos estudos clínicos efetuados, há evidência científica que o uso de 1000mg/dia de curcumina durante 8-12 semanas é capaz de reduzir os sintomas de

artrite (principalmente dor e sintomas relacionados com inflamação), e ter eficácia semelhante ao uso de ibuprofeno ou diclofenac. (33)

-Doenças neurodegenerativas (Doença de Alzheimer e Parkinson)

A doença de Alzheimer é uma doença progressiva com declínio cognitivo e de memória, perda da fala e mudança de personalidade, devidas a uma perda de ligações sináticas. A sua etiologia é diversa, contudo a combinação do stress oxidativo e um metabolismo proteico alterado têm sido apontados como desencadeantes da doença. (34)

A doença de Parkinson é uma doença associada à idade, que se caracteriza clinicamente como uma desordem do movimento. Ocorre perda de neurónios dopaminérgicos na substância nigra, o que reduz os níveis de dopamina. As terapêuticas standard não exibem efeito neuroprotetor, pelo que a doença é progressiva. (35)

Acredita-se que a curcumina possa ter uma ação direta e indireta sobre a Doença de Alzheimer, quer por interferir diretamente na formação de placas β -amilóides, quer pela redução da inflamação em geral, o que diminui a propensão de outros fatores a iniciarem ou agravarem a doença. (36)

Estudos *in vitro* sugerem que a curcumina atenua a maturação da proteína precursora amiloide e suprime a expressão de β -secretase, o que conduz à diminuição dos níveis de proteína $A\beta$. *In vivo*, usando a mosca drosophila, verificou-se que ocorre inibição da transcrição do gene BACE-1 ($IC_{50} = 17 \mu M$) pela ativação da via Wnt/ β -catenina, o que contribui para contrabalançar a sobre expressão da proteína precursora amiloide e da BACE. Ficou demonstrado, nos dois tipos de estudos, que a curcumina consegue ligar-se aos péptidos $A\beta$ e prevenir a formação de placas β -amilóides. (36)

Por via intravenosa, Garcia-Alloza verificou a curcumina, numa dose de 7,5mg/kg, durante 7 dias, consegue eliminar ou reduzir o tamanho das placas senis. (37)

Segundo o estudo de Rao et al., o mecanismo pelo qual a curcumina atua na DA é pelo tipo de ligação que efetua com as placas β amilóides. São ligações fortes, hidrofóbicas e de ponte de hidrogénio, que provocam um desequilíbrio das ligações aminoacídicas existentes nos agregados, levando à sua ruptura e à prevenção do seu aparecimento. (38)

Outra teoria explica a ação da curcumina pela sua capacidade em quelar íons metálicos, como o Cu^{2+} , Zn^{2+} , e Fe^{3+} , que são promotores da formação das placas e de stress oxidativo. Simultaneamente, a curcumina parece promover também a clearance das placas, dado que favorece a autofagia e a atividade dos lisossomas. (36)

Já na Doença de Parkinson, estudos *in vitro* demonstraram que a curcumina tem efeito neuroprotetor devido à inibição da apoptose, do stress oxidativo e da acumulação de corpos de Lewy. Num estudo de Hadizadeh-Bazaz (2021) com ratos sujeitos a administração de metanfetamina, uma molécula com reconhecida neurotoxicidade, observou-se que a curcumina atenua o dano sobre a memória espacial, aumenta os níveis de superóxido dismutase e de glutathione peroxidase. A atividade anti-inflamatória faz-se maioritariamente pela redução do $\text{TNF}\alpha$. (39)

Ainda não existe consenso relativamente à dose recomendada para prevenir o avanço da doença de Parkinson, havendo um estudo que conclui que doses baixas são eficazes (80mg/dia) e outro que recomenda o recurso a doses mais elevadas (4-8 cápsulas de 500mg/dia). (40)

-Doença inflamatória do intestino

A curcumina, apesar de apresentar baixa biodisponibilidade por via oral, consegue chegar ao intestino numa quantidade suficiente para aí exercer efeito terapêutico. É, portanto, uma boa candidata ao tratamento de doenças intestinais. (12)

A doença inflamatória do intestino representa um conjunto de doenças crónicas e autoimunes. Diarreia, dor abdominal, ulceração, inflamação, hematoquesia, são alguns dos sinais e sintomas mais frequentemente associados. Apresenta predomínio de duas formas: Doença de Crohn e Colite Ulcerosa. Esta última apresenta lesões circunscritas à zona do cólon, ao passo que a primeira apresenta uma localização variável ao longo de todo o trato gastrointestinal. Não se conhecem ainda todos os fatores que contribuem para a doença, ainda que a genética, o estilo de vida, a exposição ambiental a toxinas e microorganismos, entre outros, possam estar na sua etiologia.

Na colite não se observa predominância de $\text{IFN-}\gamma$ nem de IL-4, embora haja um aumento de IL-5. É considerada uma doença imunitária tipo2. Na doença de Crohn os níveis de $\text{IFN}\gamma$, IL-12 e TNF estão aumentados, considerando-se uma doença imune do tipo1. Esta denominação relaciona-se com o facto de os linfócitos T Helper 1 secretarem

IFN γ , TNF (α e β) e IL-2, enquanto os linfócitos T Helper 2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. (12)

Num estudo piloto de Holt (2005) pretendeu-se verificar a eficácia da curcumina de acordo com o tipo de patologia inflamatória intestinal. 5 voluntários com colite ingeriram 550mg 2x/dia da substância ativa durante 1 mês, e depois aumentaram a frequência para 3x/dia durante o mês seguinte. Outros 5 voluntários com DC ingeriram 360mg 3x/dia durante o primeiro mês, e depois 4x/dia durante o segundo e terceiro mês. No grupo de doentes com colite observou-se uma melhoria tanto dos sintomas como dos indicadores de inflamação em todos os indivíduos. No grupo de doentes de Crohn, apenas quatro completaram o tratamento, mas em todos se observaram melhorias evidentes no índice de diagnóstico e parâmetros analíticos da doença. (41)

Num estudo de Lahiff (2011), uma senhora de 60 anos, com artropatia enteropática e colite concordou tomar 500mg de curcumina por dia, juntamente com 40mg de prednisona, após falência de vários esquemas terapêuticos tradicionais. Depois de 1 ano de tratamento, apresentou melhorias evidentes, não se observando ulcerações e com uma biópsia indicativa de colite crónica inativa. (42)

Estes resultados indicam que a curcumina é eficaz no tratamento de ambas as formas de doença inflamatória do intestino, podendo ser usada também como complemento de uma terapêutica standard. A curcumina apresenta-se assim como uma importante oportunidade alternativa terapêutica uma vez que os fármacos tradicionalmente utilizados (AINEs e imunossupressores) apresentam frequentemente efeitos adversos gastrointestinais.(12)

-Aterosclerose

A aterosclerose consiste na deposição de gordura, colesterol, hidratos de carbono complexos e fibrina no interior das artérias. Forma-se progressivamente uma placa que pode obstruir parcial ou totalmente o fluxo sanguíneo, o que promove a agregação de células sanguíneas e a formação de trombos. Fenómenos importantes que ocorrem neste processo são a oxidação do colesterol LDL, agregação de plaquetas e inflamação. A curcumina apresenta atividade antioxidante e antiagregante plaquetária, o que motivou a elaboração de diversos estudos clínicos.

Num trabalho de 2005, experimentou dar-se 0,1% da dieta hipercolesterolémica em curcumina a ratos com knockout duplo apoE/LDLR, comparando-se o resultado obtido

com o grupo controle de ratos com a mesma dieta e knockout genético mas sem a adição de curcumina. A dose de curcumina (0,3mg/dia por animal) foi mantida durante 4 meses. Verificou-se uma diminuição da aterogênese pelo cálculo de área de lesão aórtica e lesão aórtica total, utilizando software de imagem para observação da artéria aorta ascendente *post-mortem*. Não se verificou variação na concentração sanguínea de colesterol e triglicéridos nem no peso. (43)

Um artigo de revisão de Lin, de 2020, analisou 10 estudos efetuados em ratos onde a curcumina foi usada em diferentes doses e vias de administração. Por recurso a análise estatística concluiu-se que a curcumina conseguia reduzir significativamente a área de lesão aterosclerótica da aorta e o perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos e LDL) e inflamatório (TNF- α and IL-1 β), embora o HDL e IL-6 não tenham sofrido alteração significativa. Verificou-se a existência de uma relação dose-resposta no efeito protetor da curcumina, sendo que doses inferiores a 207mg/kg de peso corporal demonstraram ser mais eficazes. Nos casos em que a dose foi superior o efeito foi menos significativo, chegando a contribuir para agravar a doença em doses de 347mg/kg de peso corporal. (44)

7 Exemplos de apresentações comerciais de *Curcuma longa* L. no mercado

Curcuma longa L. existe no mercado internacional tanto na forma de medicamento como de suplemento alimentar. Em Espanha, por exemplo, está autorizada a sua comercialização em comprimidos de 100mg, sendo considerada um medicamento não sujeito a receita médica, a ser usado por maiores de 18anos. Tem indicação para alterações digestivas e biliares.(45) Na Alemanha, está também introduzida como medicamento, mas nas apresentações de cápsulas de 13,5mg e 81mg, e em comprimidos de 30mg. Indica-se o seu uso nas perturbações digestivas que ocorrem em indivíduos a partir dos 12 anos. Na Turquia e Polónia as autoridades reguladoras de medicamentos aprovaram o seu uso na forma de tintura (1:5) em álcool a 70°, devendo ser diluída em água antes da administração oral. (5)

Em Portugal, o açafrão existe apenas como suplemento alimentar. Escolheram-se aleatoriamente 10 embalagens de suplementos alimentares contendo curcumina e procedeu-se à análise da forma farmacêutica, dose, presença de modificadores da cinética, presença de outras substâncias, precauções especiais de utilização e idade mínima recomendada. Os resultados foram agrupados e constam do Anexo 1.

Concluiu-se que o mercado apresenta produtos muito diversificados contendo curcumina. A forma farmacêutica mais observada foi em cápsulas (50%), mas verificou-se a existência de comprimidos (30%), ampolas bebíveis (10%) e pó para diluição em água (10%).

Em metade das embalagens observadas a curcumina era a única substância ativa presente, mas nas restantes apresenta-se em combinação com outros suplementos. A dose de curcumina/curcuminóides variou entre 47,5mg e 522,5mg. A percentagem de embalagens que não indicava explicitamente o teor em substância ativa foi de 40%. Não se consideraram como explícitas as designações de teor de “extrato seco” ou “extrato de pó seco”.

Na amostra observada, 60% demonstrou preocupação em melhorar a biodisponibilidade, quer por associação com piperina/pimenta preta (83%), quer por formulação em dispersão molecular (17%).

Precauções especiais de utilização foram mencionadas em 80% da amostra. Nessas embalagens, os cuidados na gravidez e lactação foram sempre indicados, mas os cuidados em caso de úlcera e cálculos biliares foram observados em 25% e 37,5% respectivamente.

A referência a uma idade mínima para suplementação foi o parâmetro mais inconsistente, dado que apenas 30% apresentou esse dado de forma explícita.

8 Conclusões

Curcuma longa L. é uma planta com uso documentado desde as civilizações antigas até aos dias de hoje. Tem grande potencial no tratamento de diversos estados patológicos que envolvem inflamação. A curcumina é uma molécula lipossolúvel que apresenta baixa biodisponibilidade por via oral. Contudo, diversas estratégias que melhoram as suas características farmacocinéticas têm sido usadas, como a associação com piperina e a encapsulação em nanopartículas.

As suas propriedades anti-inflamatórias estão associadas a diversos mediadores e mecanismos, tal como a inibição da cascata do ácido araquidónico, inibição da produção de diversas citocinas inflamatórias e da ação de fatores de transcrição. Intervém tanto nos mecanismos de imunidade inata como adquirida. A atividade anti-inflamatória interrelaciona-se com as suas propriedades antioxidantes e sequestradora de radicais.

Demonstrou ser segura, eficaz e com efeitos adversos mais ligeiros do que aqueles associados às terapêuticas tradicionais com anti-inflamatórios não esteróides.. Na artrite reumatoide, a curcumina pode ser usada em associação a essa terapêutica standard ou isoladamente. A dose varia entre 500mg a 1500mg/dia.

As características farmacocinéticas fazem com que a curcumina seja uma molécula particularmente adequada ao tratamento de patologias do aparelho digestivo, como a Colite Ulcerosa e a Doença de Crohn.

Patologias neurodegenerativas, com perda progressiva de neurónios dopaminérgicos e aumento de citocinas pró-inflamatórias (como o $TNF\alpha$, IL-6 ou IL-1), tais como a Doença de Parkinson e Alzheimer, também poderão melhorar pelo uso desta substância. A dose recomendada é de 7,5mg/kg de peso no Alzheimer e ainda controversa no caso da doença de Parkinson.

Em Portugal a curcumina está classificada como suplemento alimentar. Observa-se uma grande diversidade de apresentações comerciais. A substância ativa pode ser adquirida isolada ou em associação com outros suplementos. A dose nem sempre é indicada explicitamente em teor de curcumina/curcuminóides e o uso de estratégias para aumento da biodisponibilidade nem sempre se observa.

9 Referências bibliográficas

- 1- Ministério da Saúde e Anvisa. Monografia da Espécie *Curcuma longa* L. (*Curcuma*). 2015; 1-158
- 2- Akaram M, Shahab-uddin, A, Khan A. *Curcuma Longa* and curcumin: a review article. *Romanian Journal of Biology-Plant Biology*. 2010; 55(2): 65-70.
- 3- Sahoo J et al. The golden spice turmeric (*Curcuma longa*) and its feasible benefits in prospering human health- A review. *American Journal of Plant Sciences*. 2021; 12: 455-475.
- 4- Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial*. 2009
- 5- EMA. Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma (Final). 25 September 2018. EMA/HMPC/749518/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
- 6- FAO. *Turmeric: Post-Production - Post-harvest Compendium*. Management Organisation: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), AGST. 2004
- 7- Kewscience: *Plants of The World Online*. *Curcuma longa* L. (2021). Obtido de: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:796451-1>
- 8- Kumar N, Sakhya SK. Ethnopharmacological Properties of *Curcuma longa*: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 2013; 4: 103-112.

- 9- UTAD. Jardim Botânico UTAD. (2021) Obtido de: https://jb.utad.pt/especie/Curcuma_longa
- 10- 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: 141-153.
- 11- Boroumand N, Samarghandian S, Hashemy SI. Immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects of curcumin. *J Herbmed Pharmacol*. 2018; 7(4): 211–219.
- 12- Brumatti L et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules*. 2014; 19(12): 21127–21153.
- 13- Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2017; 6(10): 92.
- 14- Vishal GN et al. A review on some plants having anti-inflammatory activity, *The Journal of Phytopharmacology*. 2014; 3(3): 214–221.
- 15- Tasneem S et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacol Res*. 2019; 139: 126-140.
- 16- Dennis E, Norris P. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 511–523
- 17- Harizi H, Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens*. 2005; 65(6): 507-14.

- 18- Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(3): 287-99.
- 19- Valko M et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1): 44-84.
- 20- Chen K et al. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *International Immunopharmacology*. 2007; 7(10): 1271–1285.
- 21- Morris R, Kershaw NJ, Babon J J. The molecular details of cytokines signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science*. 2018; 27(12): 1984–2009.
- 22- Godwin P et al. Targeting nuclear factor-kappa B to overcome resistance to chemotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2013; 3: 120.
- 23- Soares-Silva M et al. The Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway: role in immune evasion by trypanosomatids. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 183.
- 24- Liu F et al. Targeting ERK, an achilles'heel of the MAPK pathway in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018; 8(4), 552–562.
- 25- Duan Y, Haybaeck J, Yang Z. Therapeutic potential of PI3K/AKT/mTOR pathway in gastrointestinal stromal tumors: rationale and progress. *Cancers*. 2020; 12(10): 2972.

- 26- Martel-Pelletier J et al. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003; 62: 501-519
- 27- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment*. 2014; 46(1): 2–18.
- 28- 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*. 2010; 79: 330–338.
- 29- Takahashi M et al. Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin. *Agric Food Chem*. 2009; 57(19): 9141-9146.
- 30- Panahi Y et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2014; 28(11): 1625–1631.
- 31- Belcaro G et al. Product-evaluation registry of Meriva ®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Medica*. 2010; 52: 55–62.
- 32- Mazzolani F, Togni S. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7: 939–945.
- 33- Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-

- analysis of randomized clinical trials. *Journal of Medicinal Food*. 2016; 19(8): 717–729.
- 34- Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Springer. 2007; 197-212
- 35- Mythri RB, Bharath MS. Curcumin: a potential neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18(1): 91–99.
- 36- Chen M et al. Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*. 2018; 13(4): 742–752.
- 37- Garcia-Alloza M et al. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem*. 2007; 102: 1095–1104.
- 38- Rao PN et al. Curcumin binding to beta amyloid: a computational study. *Chemical Biology & Drug Design*. 2015; 86(4): 813–820.
- 39- Hadizadeh-Bazaz M et al. Curcumin attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against methamphetamine neurotoxicity in male Wistar rats: Histological and biochemical changes. *Neurotoxicology*. 2021; 84: 208-217.
- 40- Maiti P, Manna J. Dietary curcumin: a potent natural polyphenol for neurodegenerative diseases therapy. *MOJ Anatomy & Physiology*. 2015; 1(5): 26.

- 41- Holt P, Seymour K, Kirshoff R. Curcumin Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005; 50(11): 2191-93
- 42- Lahiff C, Moss AC. Curcumin for clinical and endoscopic remission in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17(7): E66
- 43- Olszanecki R et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2005; 56(4): 627–635.
- 44- Lin K et al. Efficacy of curcumin on aortic atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis in mouse studies and insights into possible mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 1-16
- 45- Cima. Ficha técnica extrato de curcuma centrum 100mg comprimidos. (2021).
Obtido de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64783/FT_64783.html

10 Anexos

10.1 Anexo 1: Tabela de análise aleatória de 10 embalagens comerciais de *Curcuma longa* L.

Tabela 1- Análise aleatória de 10 embalagens comerciais de *Curcuma longa* L. no mercado português

Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dose curcumina	Modificador da cinética	Outras substâncias	Precauções especiais/contra-indicações				Idade mínima
					Gravidez	Lactação	Úlceras	Cálculos Biliares	
Curcurina Novadiet	comprimidos	522,5mg	Piperina biopiperina	gengibre	✓	✓	-	✓	-
Cúrcuma Complex Vitalart	comprimidos	-	Pimenta preta	Harpagófito, Boswellia, Matricaria, Alecrim.	✓	✓	✓	✓	12anos
Curcumin Turmeric Meriva	cápsulas	-	Pimenta preta	-	✓	✓	-	-	18anos
Flexotan amp. Nutridil	Ampolas bebíveis	100mg	-	Bromelaína, Harpago, Boswellia, glucosamina, colagénio, condroitina, Vit.C, MSM	-	-	-	-	-
Curcumina Ultra Lamberts	comprimidos	100mg	Formulação em dispersão molecular aumenta biodisponibilidade	-	✓	✓	-	-	-

Turmeric Curcumin Nutribio	Cápsulas	50mg	-	-	✓	✓	-	-	-
CurcuFresh now	Cápsulas	20mg	-	-	✓	✓	✓	✓	-
Enziflame Pure Clinic	Cápsulas	47,5mg	piperina	Bromelaína, Papaína, Tripsina	-	-	-	-	-
EIAS Curcuma	Cápsulas	-	piperina	-	✓	✓	-	-	-
ReumatineFlex Bioceutica	Pó para diluição em água	-	-	Glucosamina, ác. hialurónico, magnésio, bambu, Vits C, D, K	✓	✓	-	-	18anos