

CENTRO UNIVERSITÁRIO FILADÉLFIA- UNIFIL
CKS EDUCAÇÃO AVANÇADA EM SAÚDE
CURSO DE FITOTERAPIA CLÍNICA AVANÇADA

CLAUDIA MARTINS MALLMANN
LÍVIA MARIA SCHEFFER KÜMMEL
NEILA BEATRIZ SEIBERT ROSA

AÇÃO DA CÚRCUMA LONGA NO PROCESSO DE
ENVELHECIMENTO

Porto Alegre

2012

CLAUDIA MARTINS MALLMANN
LÍVIA MARIA SCHEFFER KÜMMEL
NEILA BEATRIZ SEIBERT ROSA

AÇÃO DA CÚRCUMA LONGA NO PROCESSO DE
ENVELHECIMENTO

Monografia apresentada ao curso de pós-graduação *Lato sensu* da CKS Educação Avançada em Saúde e da UNIFIL - Centro Universitário Filadélfia, como requisito para conclusão do curso de Especialização em Fitotetapia Clínica Avançada.

Orientadora: Dra. Juliana Cassolato

Porto Alegre
2012

RESUMO

Curcumina, o principal componente do pigmento amarelo do rizoma da *Curcuma longa*, é um fitoquímico amplamente estudado que tem uma variedade de atividades biológicas como anti-inflamatório e antioxidante. Através de detalhada revisão da literatura específica identificamos nos compostos ativos da *Cúrcuma longa*, ações no processo de envelhecimento.

O processo de envelhecimento está atrelado ao declínio geral do organismo e a inflamação, assim como ao estresse oxidativo. A cúrcuma tem sido proposta como um elemento comum da dieta humana capaz de retardar ou atenuar os sintomas de envelhecimento e doenças associadas a ele.

De acordo com os estudos clínicos e experimentais a cúrcuma modula a inflamação e o estresse oxidativo através da inibição de fatores inflamatórios do metabolismo, apresentando pouca ou nenhuma toxicidade, apesar de sua baixa biodisponibilidade.

Queremos demonstrar que a atividade biológica da curcumina tem potencial modulador no processo de envelhecimento e, finalmente, propor o uso terapêutico da cúrcuma longa como fitoterápico anti-envelhecimento.

Palavras-chave: cúrcuma – curcumina – inflamação - estresse oxidativo - envelhecimento.

ABSTRACT

Curcumin, the main component of the yellow pigment found in *Curcuma longa*, is an extensively studied phytochemical which has a variety of biological functions, such as anti-inflammatory and anti-oxidant. Through an in-depth review of the literature, we have identified anti-aging properties in *Curcuma longa*'s active components.

The aging process is linked to an organism's general decline and to inflammation, as well as to oxidative stress. Curcuma has been presented as a common element in the human diet which is capable of delaying or diminishing the symptoms of aging and of diseases associated with old age.

According to clinical and experimental studies, curcuma modulates inflammation and oxidative stress through the inhibition of inflammatory factors in a metabolism, showing little to no toxicity, in spite of its low bioavailability.

We aim to demonstrate that: Curcuma's biological activity has a modulating potential in the aging process; and, finally, propose the therapeutic use of *Curcuma longa* as an anti-aging phytodrug.

Keywords: curcuma – curcumin – inflammation - oxidative stress – aging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura Molecular da <i>Cúrcuma longa</i>	13
Figura 2 – Vias metabólicas da curcumina em modelos pré-clínicos.	26
Figura 3 – Propriedades biológicas da curcumina.....	29
Figura 4 – Vias de inibição da inflamação com curcumina.....	30
Figura 5 – Quadro Alvos Moleculares da Curcumina.	36

LISTA DE SIGLAS

TNF - Fator de necrose Tumoral

NF-kB - Fator Nuclear Kapa Beta

Nrf2 - Fator Nuclear eritrocitário 2

IL - Inter Leucina

COX - Cicloxigenase

LOX - Lipoxigenase

ERRO - Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)

ERN - Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS)

PCR - Proteína C Reativa

PhK - Fosforilase Quinase

PPAR- γ - Peroxisome Proliferator-activated Receptor-Gamma

CXCR - Chemokine (C-X-C motif) Receptor

iNOS - Oxido Nítrico Sintetase Induzível

AP - Ativador de Proteínas

EGFR - Receptor de fator de crescimento

HER2 - Receptor de fator de crescimento

STAT - Signal transducers and activators of transcription

DMII - Diabete melito tipo II

AD - Doença de Alzheimer

DII - Doença inflamatória intestinal

THC - Tetrahidrocurcumin

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
1 METODOLOGIA	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 ASPECTOS BOTÂNICOS, CLASSIFICAÇÃO, USOS, PROPRIEDADES.....	11
2.1.1 Classificação científica	11
2.1.2 Usos tradicionais.....	12
2.1.3 Propriedades medicinais	12
2.1.4 Constituintes.....	13
2.2 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO	14
2.2.1 Definições	14
2.2.2 Biologia do envelhecimento	15
2.3 SISTEMA IMUNE E INFLAMAÇÃO	17
2.3.1 Resposta inflamatória	18
2.3.2 Envelhecimento e inflamação	19
2.4 DOENÇAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO	23
2.4.1 Artrite reumatoide (AR).....	23
2.4.2 Diabete Melito	24
2.4.3 Psoríase.....	24
2.4.4 Câncer	25
2.5 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E ANTIOXIDANTE DA CURCUMINA.....	26
2.6 ALVOS MOLECULARES DA CURCUMINA	31
2.6.1 Interação da curcumina e seus alvos moleculares	36
2.7 BIODISPONIBILIDADE, DOSAGEM E EFEITOS ADVERSOS	40

2.7.1 Sinergias e Antagonismos.....	42
2.7.2 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	44
2.7.3 Efeitos Adversos	44
CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	48

INTRODUÇÃO

A cúrcuma (*Curcuma longa*), tem sido usada tradicionalmente na medicina Ayurvedica no tratamento da inflamação.

A curcumina suprime TNF induzida por ativação de NF-kB e a expressão de genes NF-kB-dependentes (AGGARWAL et al., 2011; AGGARWAL et al., 2011). Suprime a transformação, proliferação, invasão, angiogênese e metástase celular. Muitos dos produtos que regulam estes processos podem ser inibidos por curcumina, capacitando este fotoquímico com um potente auxílio no tratamento de varias doenças crônicas (AGGARWAL et al., 2011).

A curcumina é um polifenol hidrofóbico derivado do rizoma da planta *Curcuma longa*, pertencente à família *Zingiberaceae*, que exibem grande variedade de atividades biológicas e farmacológicas antioxidante, anti-inflamatórios, antimicrobiana e anticarcinogênica (SALVIOLI et al., 2007, SIKORA; SCAPAGNINI; BARBAGALLO, 2010; MIQUEL et al., 2002; KUMAR, DOGRA, PRAKASH, 2009).

Produtos envolvidos na proliferação celular (COX-2, ciclina D1 e c-myc), antiapoptose (IAP1, IAP2, XIAP, Bcl-2, Bcl-xL, Bfl-1/A1, TRAF1, cFLIP), e metástases (VEGF, MMP-9, ICAM-1) são também modulados por curcumina, bem como TNF, IL-6, STAT3 (AGGARWAL et al., 2011) e muitos outros, mostrando que a curcumina interage com vários alvos moleculares, o que explicaria sua atividade anti-inflamatória em diversas doenças relacionadas a inflamação.

A curcumina mostra ser um inibidor de COX-2 e LOX, (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; SALVIOLI et al., 2007; CUI et al., 2004; AGGARWAL et al., 2011) atuando assim como um agente anti-inflamatório potente. Ela pode interceptar e neutralizar potentes pró-oxidantes e substâncias cancerígenas (GOEL,

KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008; AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Na verdade, a curcumina pode suprimir o dano oxidativo, inflamação, déficits cognitivos e acúmulo de amiloide, que são os traços característicos da AD (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Além disso, os benefícios terapêuticos da curcumina também foram demonstrados em lesões induzidas no cérebro, fígado e rim (KUMAR, DOGRA, PRAKASH, 2009).

Com base neste contexto, este estudo foi desenhado para avaliar o efeito da curcumina no envelhecimento associado à inflamação e estresse oxidativo.

1 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi de cunho exploratório sendo desenvolvida através de uma revisão bibliográfica.

A revisão foi baseada em livros técnico científicos relacionados ao tema de estudo e artigos científicos (com abordagens quantitativas e qualitativas) obtidos através das bases de dados Scielo, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Medline.

As palavras-chave utilizadas para a busca eletrônica foram: *Cúrcuma longa*, envelhecimento, inflamação.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ASPECTOS BOTÂNICOS, CLASSIFICAÇÃO, USOS, PROPRIEDADES

Constituintes da cúrcuma incluem três curcuminoides: curcumina (diferuloylmethane, o componente principal e um dos responsáveis pela sua cor vibrante amarelo), desmetoxicurcumina e bisdemethoxycurcumin. A curcumina (diferuloylmethane) é responsável pelo efeito anti-inflamatório (AGGARWAL et al., 2011).

A *Curcuma* (*Curcuma longa*) é uma planta medicinal também, conhecida como Cúrcuma, Curcumã, Falso-açafrão, Açafrão, Açafroa, Gengibre – amarelo, Açafrão da terra, Açafrão da Índia, Batatinha – amarela, gengibre-dourada, gengibre – amarelo, mangarataia e *Tumeric* e *curcumin* (Inglaterra), curcumeira, açafroeiro-da-índia. Ondian saffron, Haeidra (Sanskrit, Ayurvedic), Jianghuang (chinês), *Kyoo or Ukon* (Japones), *Haldi* (Índia) (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf; <http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>; <http://www.plantasmedicinaisfitoterapia.com/plantas-medicinais-curcumalonga.html>).

Curcuma é uma palavra de origem árabe, “Kurkum”, que significa Açafrão, em referência à cor de cúrcuma e é nativa do sul da Ásia (Índia e Indonésia). O nome da espécie *Tumeric* significa, em latim, *medieval*.

2.1.1 Classificação científica

É uma planta herbácea perene, com ramificações laterais compridas. A parte utilizada da planta é o rizoma (raiz), que externamente apresenta uma coloração esbranquiçada ou acinzentada e internamente amarelada. Do rizoma saem as folhas e as hastas florais.

Reino: *Plantae*

Divisão: Magnoliophyta

Classe: Liliopsida

Subclasse: Zinziberidae

Ordem: Zinziberales

Família: Zinziberaceae

Gênero: *Curcuma*

Espécie: *C. longa*

Nome binominal – *Curcuma longa* Linnaeus (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf; <http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>; <http://www.plantasmedicinais.efitoterapia.Com/plantas-medicinais-curcuma-longa.html>).

2.1.2 Usos tradicionais

Anemia, amenorreia, artrite, asma, cálculos, biliares, câncer, candidíase, catarro, coágulos, colesterol alto, contusões e pé de atleta (na forma de cataplasmas), disenteria, dismenorréia, eczema, doenças da vesícula biliar, faringite, flatulência, gastrite, hepatite, inchaços, indigestão, irritação intestinal, náuseas, obesidade, psoríase, tosse, traumas, tumores uterinos, também é acrescentada em cosméticos, principalmente na Ásia.

Usos na culinária: da sua raiz seca e moída se extrai um pó, utilizado como condimento ou corante de cor amarela e brilhante, na culinária e no preparo de medicamentos.

Desta planta se obtém uma especiaria homônima que é o principal componente do tempero do caril (prato culinário) à indiana (ou curry).

Usado para colorir laticínios, bebidas e mostarda, em cozidos, sopas, ensopados, molhos, peixes, pratos à base de feijão, receitas com ovos, maionese, massas, frango, batatas, couve-flor, arroz e até pães.

Sua característica principal é atuar como digestivo e ativador da função hepática (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf;

<http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>; <http://www.plantasmedicinais.efitoterapia.Com/plantas-medicinais-curcuma-longa.html>).

2.1.3 Propriedades medicinais

Adstringente, analgésico, antibacteriano, anticoagulante, antifúngico, anti-inflamatório, antioxidante, antisséptico, aromático, colagogo, estimulante, tônico

circulatório, tônico digestivo, emenagogo, hepato-tônico (http://www.emea.europa.eu/docs/em_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf; <http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>; <http://www.plantasmedicinaisefitoterapia.Com/plantas-medicinais-curcuma longa.html>).

2.1.4 Constituintes:

- a) carboidratos - 69,4% do total da massa;
- b) curcuminoides - curcumina (diferuloylmethane), monodexmethoxycurcumin e bisdesmethoxycurcumin. Curcumina no rizoma da Cúrcuma, está entre 0,6 a 5%;
- c) o rizoma seco contém 3-5% de curcumina contendo oleo resina a 40%;
- d) óleo essencial - 5,8% do total da massa, cujos constituintes são: *alpha-phellandrene* 1%, *sabiene* 0.6%, *cineol* 1%, *borneol* 0,5%, *zinziberene* 25%, *sesquiterpenos* 53% (mono e sesquiterpenos incluindo zinziberene, *curcumene*, alfa e beta-turmerone);
- e) mineral - 3,5% da massa total;
- f) misturas - 13,1% da massa total.
- g) proteínas - 6,3% do total da massa (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf; <http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>; <http://www.plantasmedicinais e fitoterapia.Com/plantas-medicinais-curcuma longa.html>).

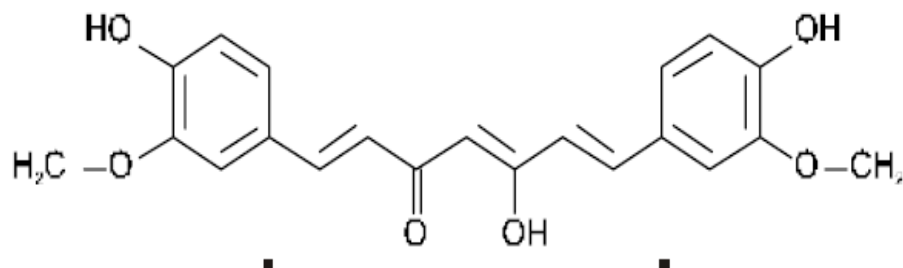


Figura 1 – Estrutura Molecular da *Cúrcuma longa*
Fonte: ANTUNES, ARAUJO (2000)

2.2 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo complexo que afeta uma grande variedade de funções fisiológicas, incluindo o desenvolvimento e manutenção do sistema imune periférico (GRUVER, HUDSON, SEMPOWSKI, 2007).

O envelhecimento caracteriza-se por um declínio gradual no funcionamento de todos os sistemas do corpo: cardiovascular, respiratório, geniturinário, endócrino e imunológico, entre outros (http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista2/ontogenia/cap6_3.htm).

O processo de envelhecimento depende de fatores genéticos e ambientais e neste caso, ocorre por deterioração molecular, celular e no organismo devido a exposição a agentes nocivos ambientais. O estresse oxidativo e a inflamação são os principais determinantes do processo degenerativo (SALVIOLI et al., 2007).

Várias teorias biológicas explicam algumas características do envelhecimento, mas os múltiplos mecanismos envolvidos neste processo ainda não são completamente conhecidos. Por exemplo, a hipótese de que o envelhecimento é causado pela desregulação do sistema imune ainda não foi confirmada, pois mesmo na idade avançada persiste a plasticidade dos sistemas neuroendócrino e imune (GUARIENTO, TEIXEIRA, 2010).

2.2.1 Definições

Senescência é o processo natural de envelhecimento ao nível celular ou o conjunto de fenômenos associados a este processo. A senescência é um processo metabólico ativo essencial para o envelhecimento. Ocorre por meio de uma programação genética que envolve deterioração dos telômeros e ativação de genes supressores tumorais. As células que entram em senescência perdem a capacidade proliferativa após um determinado número de divisões celulares (http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_imunitário; <http://pt.wikipedia.org/wiki/Senescência>).

Senilidade, segundo a Revista de Psicofisiologia, é o processo patológico de envelhecimento. Refere-se à fase do envelhecer em que o declínio físico é mais acentuado e é acompanhado da desorganização mental (http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista2/ontogenia/cap6_3.htm).

2.2.2 Biologia do envelhecimento

Alguns sistemas são vulneráveis geneticamente ou um sistema pode tornar-se vulnerável por causa de estressores ambientais ou mau uso intencional, por exemplo, exposição excessiva a raios ultravioleta, tabagismo, álcool (http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista2/ontogenia/cap6_3.htm).

Alterações na estrutura do DNA e RNA também são encontradas nas células que envelhecem, e sua causa tem sido atribuída a programação genotípica, raios X, produtos químicos e alimentares, entre outros. Fatores genéticos têm sido implicados em transtornos que geralmente ocorrem em idosos, tais como hipertensão, doença das artérias coronárias, arteriosclerose e doença neoplásica, entre outros (http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista2/ontogenia/cap6_3.htm).

As alterações na resposta imune relacionadas com a idade são identificadas como imunossenescência, ou seja, o envelhecimento do sistema imune (WU, MEYDANI, 2008). Com o processo de envelhecimento ocorre uma diminuição da função de quase todas as células do SI, no entanto, a alteração mais proeminente ocorre em células T, no timo e nos tecidos linfoides periféricos (WU, MEYDANI, 2008).

As células T são consideradas altamente vulneráveis aos efeitos do envelhecimento e o declínio da função das células T é a característica mais importante e mais bem caracterizada de imunossenescência (WU, MEYDANI, 2008).

Em geral, a função dos macrófagos diminui com o envelhecimento e um desequilíbrio das citosinas pode perturbar ainda mais a função de macrófagos, possivelmente aumentando o acúmulo de células senescentes (TCHKONIA et al., 2010).

A imunossenescência (o processo de envelhecimento do sistema imunológico) leva a uma diminuição da produção de linfócitos da medula óssea e da capacidade do sistema imunológico para lidar com infecções virais e bacterianas e, conseqüentemente, a mobilidade e mortalidade (SALVIOLI et al., 2007). A imunossenescência é caracterizada por resistência diminuída às doenças infecciosas, diminuição da proteção contra o câncer e redução da competência de autorreconhecimento, como ocorre nas doenças autoimunes (GUARIENTO, TEIXEIRA, 2010).

Com o envelhecimento, também ocorre um declínio da função da mitocôndria devido ao estresse oxidativo e isto acarreta limitações funcionais importantes no cérebro e nas desordens neurodegenerativas associadas ao envelhecimento (CUI et al., 2004).

A suplementação dietética de compostos fenólicos antioxidantes, como a curcumina, é capaz de aumentar a longevidade em modelos animais, protegendo contra a imunosenescência e preservando a função da mitocôndria (MIQUEL et al., 2002).

Segundo Aggarwal et al., 2009, a maioria das doenças crônicas são causadas por inflamação desregulada (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). No entanto é possível prever as intervenções sobre o meio ambiente que podem ajudar a retardar o envelhecimento. Para este fim, o uso de fitoquímicos, como a curcumina pode ser considerado. A curcumina exerce poderosa atividade anti-inflamatória e antioxidante que pode combater a inflamação e o estresse oxidativo, podendo assim ser considerada como uma possível ferramenta para diminuir ou retardar a senescência, bem como o aparecimento ou progressão de várias doenças relacionadas à idade (SALVIOLI et al., 2007).

Muitas teorias têm sido propostas para explicar o processo de envelhecimento, entre elas a de Harman de 1957 (FUSCO et al., 2007), onde o acúmulo de radicais de oxigênio e consequente oxidação de moléculas (lipídios, proteínas, ácidos nucleicos) são apontados como responsáveis pelo envelhecimento e morte de todos os seres vivos.

A geração de espécies reativas de oxigênio no metabolismo aeróbio tem sido um dos mecanismos aceitos para complementar as tentativas de explicação das causas do envelhecimento (GUARIENTO, TEIXEIRA, 2010). Assim, o crescente estresse oxidativo no envelhecimento parece ser uma consequência do desequilíbrio entre a produção de RL e as defesas antioxidantes (FUSCO et al., 2007).

Estresse oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a defesa antioxidante do organismo. Tanto o estresse oxidativo agudo como o crônico, estão relacionados em muitas doenças degenerativas, como aterosclerose, diabetes, isquemia/reperfusão, lesão inflamatória (artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, e pancreatite), câncer, doenças neurológicas, hipertensão, catarata, doenças pulmonares e doenças hematológicas (CUI et al., 2004).

Os sistemas fisiológicos são indispensáveis para a vida do ser humano. Três sistemas (nervoso, endócrino e imune) desempenham funções chave no controle de respostas interativas/defensivas do organismo aos estímulos internos e externos. A teoria imuno neuroendócrina considera que a desregulação de funções exercidas por esses sistemas estão relacionadas ao envelhecimento (GUARIENTO, TEIXEIRA, 2010).

2.3 SISTEMA IMUNE E INFLAMAÇÃO

O sistema imune periférico desenvolve-se a partir de células hematopoiéticas que se originam na medula óssea. As células linfoides (incluindo células T e B) migram da medula óssea para locais periféricos especializados, ou seja, timo, baço e linfonodos. Quando o sistema imune é ativado, libera células NK, citocinas e quimiocinas para recrutar células adicionais e combater a infecção, alterando tecidos do hospedeiro, um processo comumente conhecido como **inflamação** (GRUVER, HUDSON, SEMPOWSKI, 2007).

Os principais componentes do sistema imune são as células T, células B, linfócitos grandes granulares (células NK), fagócitos mononucleares (monócitos), neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos (denominação dos basófilos infundidos nos tecidos), plaquetas e células teciduais (http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_im_unitario).

O compartimento hematopoiético da medula óssea diminui com a idade e é substituído por tecido adiposo (GRUVER, HUDSON, SEMPOWSKI, 2007).

Na medula óssea, as células hematopoiéticas, sob ação de diversos fatores de crescimento e citosinas, originam dois grandes tecidos progenitores, os quais geram todas as células do sistema imune, que são o tecido mieloide – origina eritrócitos, plaquetas, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), mastócitos e monócitos - e o tecido linfóide, que origina células T, B e NK (<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAATmoAH/relatorio-celulas-orgaos-envolvidos-na-resposta-immune>).

2.3.1 Resposta inflamatória

A resposta inflamatória é fundamentalmente uma reação inespecífica, apesar de ser na prática controlada pelos mecanismos específicos (pelos linfócitos). Caracteriza-se por cinco sintomas e sinais, definidos na antiguidade greco-romana: calor, rubor, tumor (edema), dor e, em último caso (inflamação crônica), perda da função (http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_imunitário).

A inflamação é desencadeada por fatores liberados pelas células danificadas, chamados mediadores. Esses mediadores (bradicinina, histamina) sensibilizam os receptores da dor, e produzem vasodilatação local (rubor e tumor), mas também atraem os fagócitos, principalmente neutrófilos. Os neutrófilos que chegam primeiro fagocitam invasores presentes e produzem mais mediadores que chamam linfócitos e mais fagócitos. Entre as citosinas (mediadores químicos) produzidas, as principais são Interleucina 1 (IL-1), IL-6 e TNF (Fator de Necrose Tumoral) (http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_imunitário).

A interleucina-6 (IL-6) é uma citosina inflamatória que influencia o desenvolvimento de desordens inflamatórias e associada ao envelhecimento e, finalmente, a longevidade (WALSTON et al., 2009).

O aumento dos níveis circulantes de IL-6 está associado à ocorrência de várias doenças relacionadas com a idade, como cardiopatia, osteoporose, artrite, diabetes tipo 2, certos tipos de câncer, doença periodontal, além de fragilidade, deficiência física, declínio funcional, aumento da mortalidade e diminuição da longevidade em idosos (WALSTON et al., 2009; OMOIGUI, 2007). Estudos recentes estão agora demonstrando que a IL-6 e TNF-alfa são preditores mais fortes de doença cardiovascular do que proteína C-reativa (OMOIGUI, 2007).

TNF- α é um importante mediador da inflamação na maioria das doenças, e este efeito é regulado pela ativação do fator de transcrição nuclear (NF κ B) (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Na verdade, o TNF- α é descrito como o mais potente ativador de NF κ B e sua expressão também é regulada por ele, como a maioria dos mediadores de inflamação, incluindo citosinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas, e quinases. Além TNF, NF κ B é ativado por citosinas inflamatórias, bactérias Gram-negativas, vários vírus, poluição ambiental, fatores físicos, químicos, mecânicos e stress psicológico; glicose elevada;

ácidos graxos, radiação ultravioleta, fumo e outros fatores causadores de doenças (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

2.3.2 Envelhecimento e inflamação

A inflamação crônica pode contribuir para o envelhecimento geral de várias maneiras: a presença contínua de fatores pró-inflamatórias na circulação pode manter o sistema imune ativado cronicamente em um nível baixo, podendo causar imunossenescência (definida como o declínio funcional do sistema imunitário adaptativo com a idade). A Imunossenescência é causada principalmente por um esgotamento do pool de células T e a expansão clonal entre células T e B (FREUND et al., 2010).

À medida que envelhecemos, acumulamos uma “carga de antígenos”, acumulados ao longo da vida, o que causa a ativação progressiva dos macrófagos e outras células imunológicas. Esta ativação crônica de baixo nível conduz à produção contínua de fatores inflamatórios tais como as citocinas e as quimiocinas, o que aumenta os níveis basais destes fatores em todo o corpo. Este processo, denominado “*inflammaging*”, foi exaustivamente descrito em outros lugares e é apoiado por um corpo substancial de dados (FREUND et al., 2010).

A inflamação crônica esta associada a vários processos patológicos relacionados à idade, incluindo a doença de Alzheimer, diabetes, aterosclerose, osteoartrite e câncer, entre outros. A inflamação crônica também está associada ao envelhecimento normal. Por exemplo, em média, há um aumento de 2-4 vezes nos níveis séricos de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, interleucina (IL) -6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) em indivíduos idosos (acima de 50 anos de idade), comparados com indivíduos mais jovens) (FREUND et al., 2010).

Estudos sobre os efeitos do envelhecimento na resposta inflamatória mostram a importância de citosinas inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-1beta (IL-1beta) (OMOIGUI, 2007).

O envelhecimento está associado com elevação da circulação de marcadores inflamatórios, entre eles a interleucina-6 (IL-6), uma citosina multifuncional inflamatória que desempenha um papel importante na resposta ao stress ambiental e tem sido implicada na patogênese de muitas doenças crônicas associadas com o envelhecimento (WALSTON et al., 2009). O envelhecimento

também está associado à inflamação devido a agentes estressores. Agentes estressores incluem agentes físico-químicos e bióticos, como antígenos virais e bacterianos, os raios UV, produtos químicos ambientais e assim por diante. A resposta a tais agentes é principalmente do tipo inflamatório e, conseqüentemente, a exposição crônica a esses agentes induz um aumento dos marcadores inflamatórios em idosos (SALVIOLI et al., 2007).

A inflamação crônica, uma vez estabelecida, muitas vezes se perpetua através das respostas do sistema imunológico: citosinas ativam os leucócitos, que produzem mais citosinas, etc. (FREUND et al., 2010).

O envelhecimento está associado a alterações do eixo tireoide-hipofise-hipotalâmico, que levam a hipotireoidose. O polifenol curcumina pode reverter a manifestação de hipotireoidismo induzidos em ratos (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

Tal como na obesidade, o envelhecimento está frequentemente associado com o aumento de tecido adiposo e citosinas pró-inflamatórias circulantes, incluindo TNF α e IL-6 (TCHKONIA et al., 2010). O aumento da liberação de citosinas pró-inflamatórias por pré-adipócitos ativa as células adjacentes em um estado pró-inflamatório: exposição ao TNF α aumenta mRNA do TNF α nos pré adipócitos (TCHKONIA et al., 2010).

O tecido adiposo humano é um órgão endócrino altamente ativo que secreta mais de 100 produtos solúveis (citosinas) ou adipocitocinas que são hormônios teciduais, além dos ácidos graxos e prostaglandinas. O polipeptídeo mais importante derivado do tecido adiposo é a leptina que regula a imunidade e inflamação. Ela pode servir como um sinal neuroendócrino entre a gordura corporal e a imunidade, regulando a resposta imune (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

Tecido adiposo produz e libera uma variedade de fatores pro e anti-inflamatórios. Níveis alterados de adipocinas, como a leptina, são observados em várias condições inflamatórias, embora seu papel patogênico não tenha sido completamente esclarecido (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

Os níveis circulantes de interleucina-6 (IL-6) são gerados em estados de resistência à insulina, como na obesidade, na tolerância à glicose diminuída e no *diabetes mellitus* tipo 2 (DMII). Evidências crescentes sugerem que a IL-6 não só é produzida pelas células de gordura, mas também é capaz de induzir a resistência à

insulina nestas células. O resultado esperado seria aumentar a massa adiposa e, posteriormente, o índice de massa corporal (IMC) (OMOIGUI, 2007).

Por este motivo, é bem reconhecido que o declínio do vigor do SI associado ao envelhecimento contribui para maior susceptibilidade a doenças infecciosas (WU, MEYDANI, 2008). A inflamação tem sido sugerida como um dos mecanismos subjacentes à patogênese de várias doenças associadas à idade, tais como a doença cardiovascular, Diabetes tipo 2, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, artrite reumatoide e osteoporose (WU, MEYDANI, 2008).

O estresse oxidativo é considerado uma das principais causas do envelhecimento. Os agentes ativadores de NF- κ B, um fator de transcrição importante no processo inflamatório, são modulados pelo estresse oxidativo, ou são moléculas oxidantes ou oxidadas, como a LDL (KELL, 2010).

NF- κ B compreende uma família de proteínas estruturalmente relacionadas de fatores de transcrição eucarióticos que estão envolvidas no controle de um grande número de processos celulares normais, tais como as respostas imunes e inflamatórias, processos de desenvolvimento, o crescimento celular e apoptose. Além disso, estes fatores de transcrição estão persistentemente ativos em diversos estados de doença, incluindo o câncer, artrite, inflamação crônica, asma, doenças neurodegenerativas, e doenças do coração (KELL, 2010).

NF- κ B também é ativado por muitos estímulos divergentes, incluindo citosinas pró-inflamatórias (por exemplo, Toa, IL-1), células T e células B, bactérias, lipopolissacarídeo (LPS), vírus, proteínas virais, RNA e estresse físicos e químicos, incluindo a radiação ionizante e agentes quimioterapêuticos (AGGARWAL et al., 2011).

Uma vez ativado, o NF- κ B causa a expressão de mais de 500 produtos diferentes de genes, incluindo enzimas, citosinas, moléculas de adesão e outros sinalizadores intermediários da inflamação (AGGARWAL et al., 2011).

Muitos genes que codificam citosinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1, IL-6, etc.) são principalmente transcritas sobre a ativação do NF- κ B, assim, o estresse oxidativo (principalmente devido ao metabolismo mitocondrial) pode interferir sobre o processo de envelhecimento através de reações inflamatórias e as citosinas pró-inflamatórias podem ser o elo entre o envelhecimento e o estresse oxidativo (SALVIOLI et al., 2007).

Uma das principais funções do NF- κ B é o de controlar uma variedade de aspectos fisiológicos de respostas imunitárias e inflamatórias (<http://www.bu.edu/nf-kb/>).

Assim, NF κ B e produtos de genes expressos por este fator de transcrição, foram estreitamente associados com a maioria das doenças crônicas. Os agentes que modulam a expressão de NF κ B e outros mediadores de inflamação regulados por ele, têm eficaz potencial contra várias destas doenças (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A curcumina é um potente bloqueador do NF κ B ativado por diferentes estímulos inflamatórios, deste modo interferindo positivamente na saúde e no envelhecimento (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). A curcumina liga-se diretamente com a I κ B quinase, inibindo-a e assim bloqueando a ativação do NF κ B, resultando assim na supressão de produtos dos genes dependentes de NF κ B que suprimem a apoptose e ajudam a mediar à proliferação, invasão e angiogênese (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Um dos mais importantes mecanismos de defesa celular contra o estresse oxidativo é mediado pelo fator de transcrição Nrf2. Uma vez ativado, Nrf2 é capaz de ativar o elemento de resposta antioxidante dependente de expressão do gene, a fim de manter a homeostase celular. Curcumina pode estimular a expressão de Nrf2 (concentração e tempo-dependente) e assim, neutralizar o efeito do estresse oxidativo por essa via e ajudar a evitar, atrasar ou retardar envelhecimento, bem como doenças relacionadas à idade que compartilham um dano oxidativo (SALVIOLI et al., 2007).

A curcumina exerce poderosa atividade antioxidante e anti-inflamatório, o que pode combater duas das principais causas do envelhecimento, inflamação e estresse oxidativo. A Curcumina pode assim ser considerada como uma possível ferramenta para retardar ou retardar a senescência, bem como o início ou progressão de várias doenças relacionadas à idade (SALVIOLI et al., 2007).

2.4 DOENÇAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

2.4.1 Artrite reumatoide (AR)

Existem mais de 100 diferentes artrites, no entanto, os 3 subtipos que mais comumente ocorrem no mundo ocidental são a osteoartrite, gota, (OS) e AR.

A gota ocorre em resposta à presença de cristais de urato monossódico nas articulações, ossos e tecidos moles, e é tratado com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs); colchicina via oral ou intravenosa, e glicocorticoides. Todos são eficazes na abordagem de ataques agudos de gota, no entanto, eles têm efeitos secundários graves. Osteoartrite (OA), segundo tipo mais comum de artrite em todo o mundo, resulta na falha da cartilagem articular induzida por uma combinação de fatores genéticos, metabólicos, bioquímicos e biomecânicos. OA é normalmente tratada com analgésicos, como paracetamol e opióides, AINEs e terapias intra-articulares, tais como glicocorticoides e hialuronas (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). O terceiro tipo de artrite mais comum, a artrite reumatoide (AR), é uma doença pro inflamatória crônica que se caracteriza por hiperplasia de fibroblastos sinoviais, que é em parte o resultado da apoptose diminuída, e rigidez das articulações e inchaço, muitas vezes manifestando-se em um padrão simétrico em ambos os lados do corpo. Como a maioria das doenças autoimunes, a artrite é mais prevalente no mundo ocidental do que em outros países. Embora a razão precisa para isto não seja bem compreendida, estilo de vida é reconhecido como papel importante. AR ocorre com mais frequência em mulheres do que os homens (75% vs 25%), sugerindo o papel dos hormônios na sua etiologia. Os papéis de citosinas inflamatórias, tais como TNF, IL-1, IL-6, e quimiocinas; enzimas inflamatórias, tais como a COX-2, 5-LOX, e MMP-9, e moléculas de adesão na patogênese da artrite são bem documentadas. Quase todos os mediadores da inflamação ligados à artrite são regulados pelo fator de transcrição NF-κB (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Doença articular inflamatória, particularmente artrite reumatoide, está associada com a reabsorção óssea e aumento dos níveis de IL-6 no fluido sinovial (OMOIGUI, 2007). Em um estudo, pesquisadores compararam o potencial antirreumático da curcumina com a fenilbutazona, em doses de 1200 mg/dia durante 2 semanas. Na dose utilizada, a curcumina foi bem tolerada, não teve efeitos

colaterais, e exerceu uma atividade antirreumática comparável à de fenilbutazona (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

2.4.2 Diabete Melito

O papel de várias citocinas inflamatórias e fatores de transcrição (tal como o NFkB, NRF2, PPAR- γ) e varias enzimas têm sido implicados no desenvolvimento de Diabete tipo 2 (DMII). Tanto o TNF e NFkB têm sido relacionados com a resistência à insulina (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Na diabete, a curcumina pode diminuir os níveis de glicemia, aumentar a capacidade antioxidante do pâncreas e aumentar a ativação do PPAR- γ . (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

O tratamento de curcumina também reduziu significativamente a infiltração de macrófagos de tecido adiposo branco, o aumento da produção de adiponectina no tecido adiposo e diminuiu atividade hepática de NF-kB, hepatomegalia, e marcadores de inflamação hepática. A curcumina reduziu a glicemia, hemoglobina glicosilada, dislipidemia, e atenuou significativamente a disfunção renal e hepática em animais diabéticos (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Assim, a curcumina ingerida por via oral reverte muitos dos desarranjos inflamatórios e metabólicos associadas com obesidade e melhora o controle glicêmico em ratos de DMII (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

2.4.3 Psoríase

A psoríase é uma doença de pele pró-inflamatória em que os papéis de NF-kB, STAT3, e TNF estão bem documentados. Bloqueadores do TNF foram aprovados para o tratamento de psoríase. Numerosas linhas de evidência sugerem que a curcumina pode ser um tratamento eficaz para a psoríase com a aplicação tópica de gel a 1% de curcumina nas áreas afetadas (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Os resultados deste estudo e os de outros sugerem que a curcumina pode ser eficaz no tratamento da psoríase, como também pode reduzir a atividade de PhK. Diminuição da atividade da PhK em pacientes com psoríase que foram tratados com curcumina e calcipotriol foi associado com diminuições correspondentes da expressão de receptores de transferrina nos queratinocitos, a gravidade de paraceratose e densidade de células T CD8 + na epiderme. Estes resultados

sugerem que a supressão da atividade PhK induzida por curcumina está associada com a diminuição da atividade psoriática, avaliado por critérios clínicos, histológicos, e imuno-histoquímica (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). No entanto, os pesquisadores concluíram que os grandes estudos controlados com placebo são necessários antes de recomendar a curcumina oral como tratamento para a psoríase (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

2.4.4 Câncer

Até agora mais de 800 relatórios foram publicados demonstrando o potencial anticancerígeno da curcumina. Vários estudos *in vitro*, bem como *in vivo*, demonstraram que a curcumina pode inibir o crescimento de células cancerosas a partir de diferentes órgãos incluindo sangue, cérebro, mama, gastrointestinais, cabeça e pescoço, fígado, pâncreas, cólon, próstata, ovário e pele (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Em várias doenças crônicas nas quais a inflamação desempenha um papel importante, a curcumina demonstrou importante potencial terapêutico. Estas doenças incluem a Doença de Alzheimer (AD), Doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, lesão cerebral, doenças cardiovasculares, câncer, alergia, asma, bronquite, colite, reumatoide artrite, isquemia renal, psoríase, diabetes, obesidade, depressão, fadiga, e SIDA (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Assim, a curcumina poderia ser usada como terapia coadjuvante no tratamento destas e outras doenças.

Várias abordagens têm sido usadas para mudar a trajetória da imunosenescência, incluindo estilo de vida (dieta, exercício físico) e terapia médica (medicamentos, hormônios e citosinas, transferência de célula) (WU, MEYDANI, 2008). Neste sentido, a curcuma tem sido proposta como uma terapia anti-inflamatória e antioxidante, no intuito de retardar e tratar o possível aparecimento de doenças relacionadas à idade.

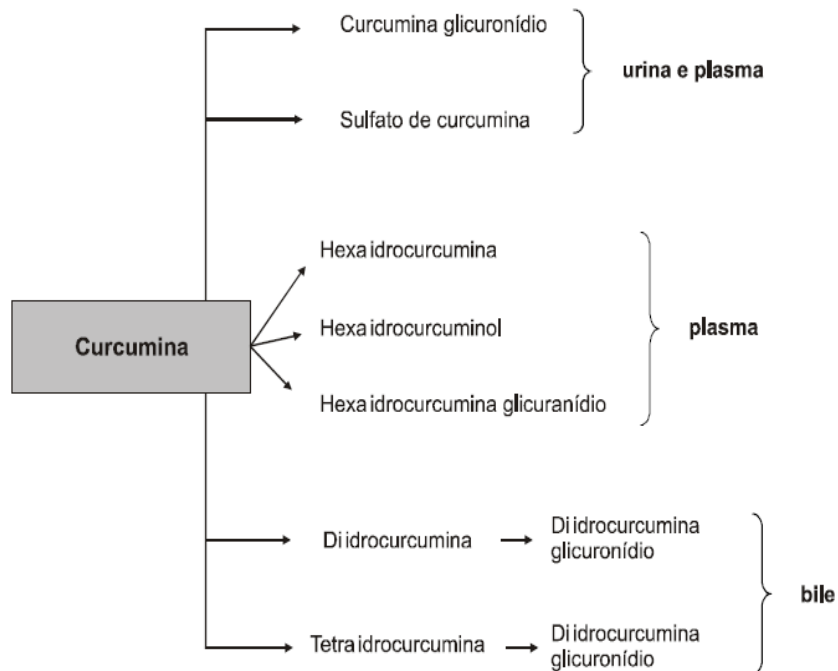


Figura 2 – Vias metabólicas da curcumina em modelos pré-clínicos.
Fonte: STRIMPAKOS, SHARMA(2008)

Os caminhos metabólicos mostrados foram demonstrados em ratos, em culturas *ex vivo* de hepatócitos de ratos ou em culturas *ex vivo* de hepatócitos humanos.

2.5 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E ANTIOXIDANTE DA CURCUMINA

O excesso de ERO (espécies reativas de oxigênio) é geralmente inativado por moléculas antioxidantes (endógenas ou exógenas) que têm a capacidade, mesmo a baixas concentrações, para retardar ou inibir a oxidação de um substrato (CUI et al., 2004). Eles podem fazer isto por remoção ou redução das concentrações locais de um ou mais dos participantes nesta reação, tais como oxigênio, ERO, ou íons metálicos, que catalisam a oxidação (Fe^{3+} , Cu^{2+} , etc.), ou por interferência com a cadeia de oxidação que se espalha para moléculas vizinhas. Eles podem também atuar através do reforço das defesas antioxidantes endógenas da célula. Assim, antioxidantes pode intervir em qualquer uma das três etapas principais: iniciação, propagação ou extinção do processo oxidativo (CUI et al., 2004).

Estudos experimentais têm demonstrado aumento da geração de ERO (espécies reativas de oxigênio) no envelhecimento cardíaco. Um aumento

significativo na produção de radicais superóxido foi visto nas mitocôndrias de corações de ratos idosos (CHEN, FRANGOIANNIS, 2010).

Uma vez que as ERO são compostas de muitas espécies, tais como os íons de oxigênio, peróxidos, radicais hidroxilas, etc., uma terapia abrangente exigiria uma combinação de antioxidantes para extingui-los completamente. Polifenóis vegetais são uma boa fonte de antioxidantes, mas diferem em suas habilidades para matar a diferentes espécies de EROS, portanto, pode ser necessário utilizar uma combinação de fitoquímicos (AGGARWAL et al., 2011).

Conclusões de Ke Cui et al. (2004) em relação a plantas antioxidantes verificou que estas exibem um efeito complementar quando são somados a outros antioxidantes conhecidos ou estavam na presença de outras substâncias biologicamente ativas não identificadas. Além disso, relataram a observação de que extratos de plantas podem conter um número de antioxidantes desconhecido com atividades complementares que merecem continuar a ser investigados em relação à sua identidade química bem como aos seus mecanismos de ação (CUI et al., 2004).

O principal composto fenólico antioxidante presente no extrato de cúrcuma, a curcumina, pode agir como um co-antioxidante que potencializa os efeitos da Vitamina E (MIQUEL et al., 2002). A curcuma mostrou efeitos antiaterogênicos nos processos relacionados com aumento da peroxidação lipídica sanguínea, como infarto do miocárdio e dislipidemias em mulheres menopausadas (MIQUEL et al., 2002).

Evidências indicam que os efeitos pleiotrópicos (podem atuar sobre muitos tipos celulares diferentes) da curcumina são dependentes da sua capacidade de interação e regulação de vários alvos moleculares (**Figura 5**). Estes alvos incluem fatores de transcrição (como NF- κ B, PPAR- γ), fatores de crescimento, proteína quinases, citosinas inflamatórias (como IL-1 e 6, Toa), moléculas de adesão, proteínas relacionadas com a apoptose, enzimas (como COX-2, 5-LUIZ) e outros (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

De acordo com Sota Omoigui (OMOIGUI, 2007) a inibição da via de transdução de sinal da interleucina 6 é a chave para a prevenção e tratamento do envelhecimento e desordens relacionadas com a idade incluindo a aterosclerose, doença vascular periférica, doença da artéria coronária, a osteoporose, a Diabetes tipo 2, a demência, Doença de Alzheimer e algumas formas de artrite e câncer.

A Curcumina reduz a intensidade da peroxidação lipídica, aumentando a atividade das enzimas antioxidantes, e também possui inibição radical (MANIKANDANA et al., 2009).

Curcumina têm forte potencial para ser usada como agente farmacológico ou como suplemento dietético no tratamento de desordens relacionadas com a idade no cérebro, bem como em outros tecidos críticos, tais como o coração, músculo esquelético, e do sistema imunitário (CUI et al., 2004).

Estudos indicam que a curcumina pode ter um potencial efeito sobre o controle de doenças alérgicas através da inibição da produção de citosinas que afetam a função de eosinófilos e de síntese de IgE (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Vários resultados sugerem que a curcumina tem potencial valor terapêutico para o controle de reações alérgicas resultantes da exposição à alérgenos (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Estudos em modelos animais com Doença inflamatória intestinal (DII) induzida sugerem que a curcumina pode ter implicações terapêuticas para humanos com esta doença. A DII é caracterizada por estresse oxidativo e nitrosativo, infiltração de leucócitos, e alteração de citosinas pró-inflamatórias (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

O tratamento tópico com curcumina mostrou efeitos positivos sobre a psoríase em modelos animais e humanos, como resultado da ação imuno moduladora, anti-inflamatória e inibidora da COX, atuando na atividade da PhK (fosforilase quinase). Além disso, uma vez que a IL-6 e IL-8 são fatores de crescimento para os queratinócitos, a sua inibição por estes compostos antioxidantes podem reduzir a psoríase relacionada com hiper-proliferação queratinócitos (MIQUEL et al., 2002).

O uso da curcumina reduz a secreção de enzimas colagenase, elastase e hialuronidase em macrófagos ativados. A curcumina também tem capacidade de eliminar oxido nítrico (ON) que é um radical livre sintetizado por macrófagos e está envolvido no processo inflamatório, câncer e outras condições patológicas (ROSA, 2009).

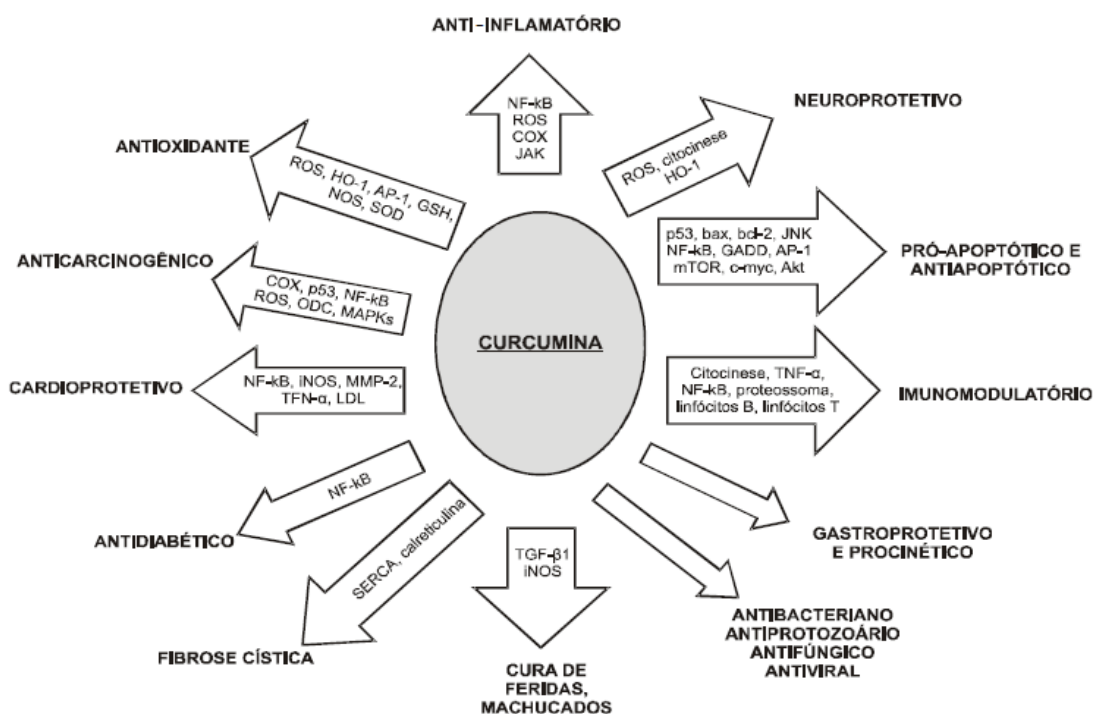


Figura 3 – Propriedades biológicas da curcumina
Fonte: STRINPAKOS, SHARMA (2008)

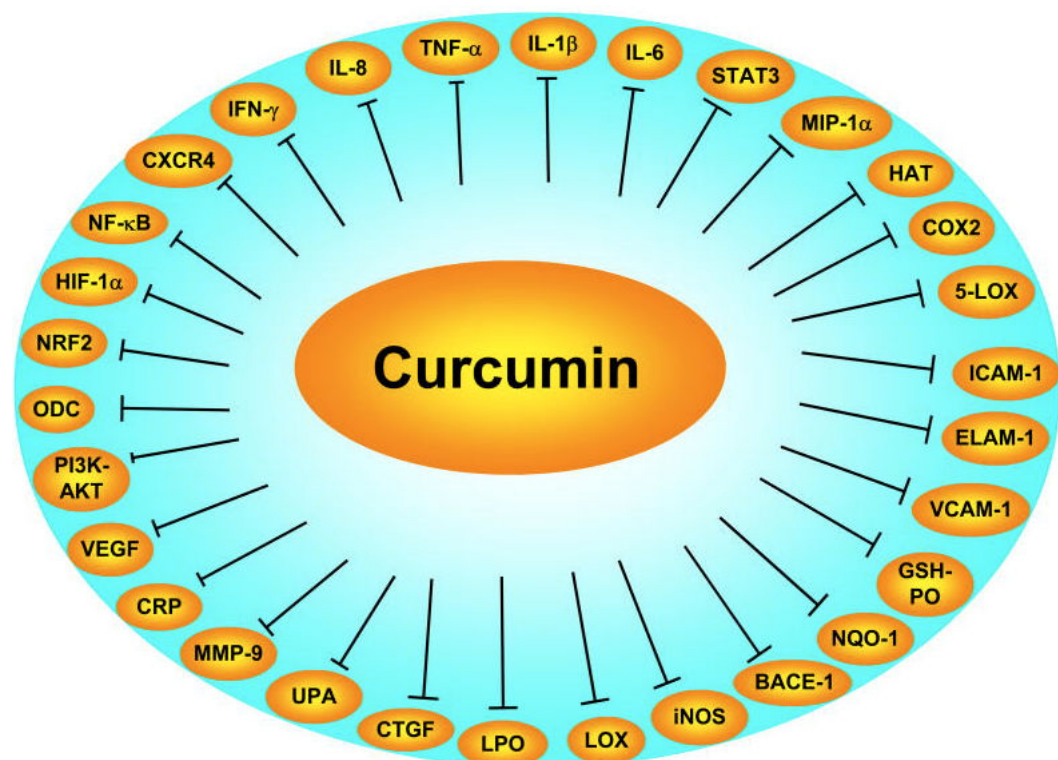
Durante infecções graves, a produção e síntese aumentadas de citosinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, desempenham um papel importante no desenvolvimento da inflamação local e sistêmica, causando danos fisiopatológicos.

Desregulação da produção de TNF- α esta relacionada a uma serie de doenças inflamatórias (como artrite reumatoide, Crohn doença, esclerose múltipla e psoríase), bem como de câncer. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a curcumina tem profundos efeitos inibitórios sobre a produção de TNF- α (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

A inibição da produção de citosinas pró-inflamatórias por regulação de fatores de transcrição, tais como NF- κ B, é uma estratégia potencial para controlar respostas inflamatórias. Vários estudos demonstraram que a curcumina foi capaz de modular a produção de várias citosinas inflamatórias, assim exibindo atividade anti-inflamatória potente. Algumas interleucinas estão envolvidas na regulação da resposta inflamatória relacionadas a angiogenese e invasão tumoral (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011). Enzimas associadas ao processo de inflamação e câncer (COX-2, iNOS, 5-LOX e PLA2) também são moduladas pela curcumina (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

Fator nuclear kB (NF- κ B) é um fator de transcrição indutível amplamente expresso, de particular importância para as células do sistema imunitário e regula a expressão de muitos genes envolvidos em respostas imunes e inflamatórias, incluindo citosinas, moléculas de adesão celular, os fatores de complemento, e uma variedade de imunoreceptores (OMOIGUI, 2007). NF- κ B regula parcialmente a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1), glicoproteínas com papel importante na inflamação e em doenças neoplásicas (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

Os papéis de citosinas inflamatórias, tais como TNF, IL-1, IL-6, e quimiocinas; enzimas inflamatórias, tais como a COX-2, 5-LOX, e MMP-9, e moléculas de adesão na patogênese da artrite são bem documentada. Quase todos os mediadores da inflamação ligados a artrite são regulados pelo factor de transcrição NF- κ B (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).



BACE-1, beta-site APP- enzima de clivagem 1; CRP, proteína C-reativa; CTGF, fator de crescimento do tecido conjuntivo; ELAM-1, molécula endotelial-1 de adesão de leucócitos; HAT, histona acetil transferase; HIF, fator induzível de hipóxia; ICAM-1, molécula-1 de adesão intracelular, LPO, peroxidação lipídica, MMP, metaloprotease de matriz; NF- κ B, fator nuclear kappa B; ODC, ornitina-descarboxilase, STAT, transdutores de sinal e ativador da proteína da transcrição; TNF, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula-1 de adesão da célula vascular; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

Figura 4 – Vias de inibição da inflamação com curcumina.

Fonte: AGGARWAL, HARIKUMAR (2009)

2.6 ALVOS MOLECULARES DA CURCUMINA

A curcumina suprime a proliferação de uma ampla variedade de células tumorais, inibe fatores de transcrição como NF- κ B, AP-1, PPAR- γ e Egr-1; inibe a expressão de enzimas, como a ciclooxigenase-2, óxido nítrico sintase, Matrix metaloproteinase 9, uroquinase tipo Ativador do Plasminogênio, fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas, moléculas de adesão celular superfície e ciclina D1; regulação dos receptores de fator de crescimento (como o EGFR e HER2) e inibe a atividade de c-Jun N- terminal quinase, proteínas quinases de proteína tirosina e serina / treonina quinases (SALVIOLI et al., 2007).

<i>Transcriptional factors</i>
Aryl hydrocarbon receptor (AhR)↑
Activating protein-1 (AP-1)↓
Activating transcription factor 3 (ATF3)↑
β -Catenin↓
CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP)↓
C/EBP homologous protein (CHOP)↑
CTCF↓
Early growth response -1 (Egr-1)↓
Electrophile response element (EpRE)↑
Heat shock factor-1↓
Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)↓
Notch-1↓
Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)↑
Nuclear factor-kappa B (NF- κ B)↓
Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

(PPAR- γ) \uparrow

Signal transducers and activators of
transcription-1 (STAT-1) \downarrow

Signal transducers and activators of
transcription-3 (STAT-3) \downarrow

Signal transducers and activators of
transcription-4 (STAT-4) \downarrow

Signal transducers and activators of
transcription-5 (STAT-5) \downarrow

Wilms' tumor gene 1 (WT-1) \downarrow

Growth factor and growth factor receptors

Androgen receptor (AR) \downarrow

Chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR 4) \downarrow

Connective tissue growth factor (CTGF) \downarrow

Epidermal growth factor (EGF) \downarrow

EGF-receptor \downarrow

Estrogen receptor-alpha (ER- α) \downarrow

Granulocyte macrophage-colony stimulating
factor (GM-CSF) \downarrow

Fibroblast growth factor (FGF) \downarrow

Hepatocyte growth factor (HGF) \downarrow

Human epidermal growth factor receptor-2
(HER-2) \downarrow

Nerve growth factor (NGF) \downarrow

Platelet derived growth factor (PDGF) \downarrow

Tissue factor (TF) \downarrow

<p>Transforming growth factor-α (TGF-α)↓</p> <p>TGF-β↓</p> <p>Vascular endothelial growth factor (VEGF)↓</p>
<i>Protein kinases</i>
<p>Autophosphorylation-activated protein kinase (AK)↓</p> <p>Ca²⁺-dependent protein kinase (CDPK)↓</p> <p>EGF receptor-kinase↓</p> <p>Extracellular receptor kinase (ERK)↓</p> <p>Focal adhesion kinase (FAK)↓</p> <p>IL-1 receptor-associated kinase (IRAK)↓</p> <p>Janus kinase (JAK)↓</p> <p>c-jun N-terminal kinase (JNK) ↓↑</p> <p>P38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)↓↑</p> <p>Mammalian target of rapamycin (mTOR)↓</p> <p>Phosphorylase kinase (PhK)↓</p> <p>Protamine kinase (cPK)↓</p> <p>Protein kinase A (PKA)↓</p> <p>PKB↓</p> <p>PKC↓</p> <p>pp60c-src↓</p> <p>Spleen Tyrosine Kinase (Syk) ↓</p>
<i>Adhesion molecules</i>
<p>Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)↓</p>

E-selectin↓
Intracellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)↓
P-selectin↓
Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)↓
<i>Inflammatory cytokines</i>
Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1)↓
CXCL2↓
Interleukin-1 β (IL-1 β)↓
IL-2↓
IL-5↓
IL-6↓
IL-8↓
IL-12↓
IL-18↓
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)↓
Macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α)↓
Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)↓
<i>Enzymes</i>
Arylamine N-acetyltransferases-1↓
ATPase↓
Cyclooxygenase-2 (COX-2)↓
Desaturase↓
DNA polymerase↓
Farnesyl protein transferase (FPTase)↓
Gluthathione-S-transferase (GST) ↓↑

Glutamyl cysteine ligase (GCL)↑
Hemeoxygenase-1 (HO-1)↑
Inducible nitric oxide synthase (iNOS)↓
5-lipoxygenase (5-LOX)↓
Matrix metalloproteinase (MMP)↓
NAD(P)H:quinone oxidoreductase↓
Ornithine decarboxylase (ODC)↓
Phospholipases A2 (PLA2)↓
Src homology 2 domain-containing tyrosine Phosphatase 2↑
Telomerase↓
Xanthine oxidase (XO)↓
<i>Apoptosis-related protein</i>
Bak↑
Bax↑
Bim↑
B-cell lymphoma protein 2 (Bcl-2)↓
Bcl-xL↓
Caspase-3↑
Caspase-7↑
Caspase-8↑
Caspase-9↑
Cellular FLICE inhibitory protein (c-FLIP)↓
Death receptor 4 (DR4)↑
Death receptor 5 (DR5)↑
Fas↑

Fas-associated death domain (FADD)↑
Inhibitor of apoptosis protein (IAP)↓
Noxa↑
Puma↑
Survivin↓
Others
Cyclin D1↓
DNA fragmentation factor 40-kd subunit↑
Heat-shock protein 70 (HSP 70)↑
Multi-drug resistance protein (MRP)↓
P53↓↑
P300/CREB-binding protein (CBP)↓
Urokinase-type plasminogen activator (uPA)↓
uPAR↓

Figura 5 – Quadro Alvos Moleculares da Curcumina.
Fonte: ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011.

2.6.1 Interação da curcumina e seus alvos moleculares

Extensivas pesquisas nas últimas décadas indicaram que curcumina reduz níveis de colesterol, previne oxidação de LDL, inibe agregação plaquetária, suprime trombose, diminuem sintomas associados com DMII, artrite reumatoide, esclerose múltipla, Doença de Alzheimer, inibe replicação do HIV, suprime formação de tumores, protege contra danos hepáticos, aumenta secreção biliar, protege contra catarata e fibrose pulmonar.

Estas diferentes ações da curcumina parecem ser devido aos efeitos pleiotropicos moleculares, incluindo a regulação do sinal de transdução e modulando a atividade de varias enzimas (REUTER et al., 2011).

A curcumina tem uma ação quimiopreventiva provavelmente por induzir a apoptose celular, necessária para manutenção da homeostase celular. A disfunção

nos mecanismos de apoptose celular podem levar ao câncer, doenças degenerativas e autoimunes (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

Existem evidências crescentes *in vitro* e *in vivo* do papel da curcumina como anti-inflamatório, anti câncer e em doenças como artrite reumatoide, inflamação no pós operatório, Mal de Alzheimer, mieloma múltiplo, câncer de colón e câncer pancreático (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011). Curcumina é antioxidante, antiinflamatório, antimicrobiano, quimiopreventivo, antiangiogênico, regula enzimas detoxificantes de carcinógenos, como a glutationa-S-transferase, inibe sinal de transdução, como o NF-kB, suprime expressão da COX e neutraliza radicais livres carcinogênicos (REUTER et al., 2011).

A curcumina interage com vários alvos, bloqueando ou inibindo a atividade de enzimas, receptores de fatores de crescimento, metais, albumina, lipoxigenase e outras moléculas (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

É um potente inibidor de ativação de vários fatores de transcrição, incluindo NF-kB, PPAR-g, STAT, AP-1, fatores de transcrição que regulam a expressão de genes que contribuem para gênese de tumores, inflamação, células proliferativas, invasivas e angiogênese (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008). Vários estudos mostram que a curcumina regula a expressão de COX-2 em diferentes células tumorais, através, principalmente, da regulação do NF-kB, que ativa a COX-2 (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008). A curcumina também parece exercer um efeito anti-inflamatório e inibidor de crescimento de células tumorais através da inibição da expressão de interleucina 1b (IL-1b), interleucina 6 (IL-6), e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-a) (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

Uma explicação para a sua atividade nos seres humanos, mesmo em baixas concentrações, pode ser que a curcumina exerce as suas atividades biológicas por meio da modulação epigenética (REUTER et al., 2011).

Ha evidencia de que a curcumina modula importantes fatores de transcrição, muitos destes expressos em células tumorais. A estrutura química versátil da curcumina interage com um grande numero de moléculas, levando a uma vasta variedade de efeitos biológicos, como a modulação no ciclo celular, supressão de crescimento, indução da diferenciação celular, regulação de fatores pro apoptose e inibição de ERRO (REUTER et al., 2011).

A curcumina também protegeu o fígado de animais com dano hepático induzido por álcool, diminuindo o nível de varias enzimas e prostaglandinas E1 e E2 no fígado, rim e cérebro (MIQUEL et al., 2002).

Estudos animais mostraram melhora de sintomas de psoríase com o tratamento tópico com curcumina, através da modulação de citosinas inflamatórias (IL-6, IL-8) e enzima fosfoquinase (PhK) (MIQUEL et al., 2002).

A curcumina pode induzir a hipoglicemia em ratos com DM induzido. O mecanismo pelo qual a curcumina melhora esta situação é, provavelmente, a sua influencia hipocolesterolêmica, natureza antioxidante e propriedade de sequestrar radicais livres (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Tikoo et al. examinaram a modificação da histona no tratamento com curcumina, o que impede o desenvolvimento de DM tipo I. Ao nível nuclear, a curcumina evitou a diminuição da desfosforilação e o aumento da acetilação de histona H3, sugerindo que a proteção contra o desenvolvimento da nefropatia diabética, com curcumina, envolve mudanças de modificações pós-translacionais de histona H3 (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

O tratamento com curcumina evitou a hipertrofia dos cardiomiocitos na DM (cardiopatia diabética), bloqueando o fator de transcrição p300 (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Em um estudo realizado por Kuhad e Chopra, 2007, o tratamento com curcumina atenuou significativamente déficit cognitivo, disfunção colinérgica, estresse oxidativo e níveis séricos de TNF em ratos diabéticos (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Em conjunto, estes estudos revelam que a curcumina desempenha um papel importante na atenuação de sintomas associados ao diabete.

A curcumina diminui a expressão de genes regulados por NFkB, (ligando-se diretamente com a Ikb quinase), tais como a COX-2, TNF, 5-LOX, IL-1, IL-6, IL-8, moléculas de aderência, proteína c-reativa (PCR), CXCR-4, e outras (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Além disso, a curcumina diminuiu os níveis de expressão de mRNA de COX-2 e de proteína, sem causar alterações significativas nos níveis de COX-1, e assim correlacionada com a inibição da síntese de PGE (2) (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A curcumina também é um potente inibidor da STAT 3, um outro fator de transcrição através do qual a citosina proinflamatória IL-6 medeia seus efeitos. Assim, a curcumina pode suprimir a inflamação através de múltiplas as vias (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A curcumina pode proteger contra a hipertrofia cardíaca, inflamação e fibrose através da supressão da atividade de p300-HAT e regular GATA4, NFkB, e outras vias de sinalização. A inibição da atividade da p300 HAT através da curcumina dietética pode fornecer uma nova estratégia terapêutica para a insuficiência cardíaca em seres humanos (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Tanto a curcumina e seu metabolito tetrahidrocurcumin (THC) têm demonstrado diminuir os níveis de glicose no sangue, aumentar os níveis de insulina no plasma e modular os níveis hepáticos de enzimas chave em ratos com diabetes induzida através da modulação de stress oxidativo e redução da peroxidação lipídica. A curcumina oral também mostrou diminuição da glicose no sangue e os níveis de glicoproteína do plasma em ratos diabéticos. A curcumina retarda geração de ERO nas células pancreáticas e inibe a apoptose, indicando que protege contra estresse oxidativo induzido pelo sequestro de radicais livres (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Aumento do stress oxidativo e hiperglicemia contribuem para a acumulação acelerada de produtos finais de glicação avançada (AGEs) na *diabetes mellitus*. A administração de curcumina tem sido demonstrada para prevenir a formação de AGEs na *diabetes mellitus* (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Outro estudo mostrou que a curcumina inibe a glicosilação de proteínas, peroxidação lipídica e geração de oxigênio radical em glóbulos vermelhos humanos expostos a altos níveis de glicose (JAIN et al., 2006). Este achado fornece evidência para um novo mecanismo pelo qual a suplementação de curcumina pode impedir a disfunção celular associada com a diabetes. A administração de curcumina em ratos diabéticos mostrou um significativo efeito benéfico em enzimas ligadas a membranas de eritrócitos e defesa antioxidante, além de seu efeito antidiabético (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Em geral, o desenvolvimento de colite induzida em ratos foi significativamente atenuada por curcumina (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Em experimentos em animais com DII, a curcumina reduziu os níveis de NO e O₂ (-) associados com a expressão favorável de citosinas Th1 e Th2 e NOS induzível,

diminuindo o estresse oxidativo. Consistente com estas observações, a ativação de NF- κ B na mucosa do cólon foi suprimida nos ratos tratados com curcumina, sugerindo que a curcumina pode exercer efeitos benéficos em colite experimental e podem, portanto, ser úteis no tratamento da DII (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Redução da massa óssea é uma complicação comum de doença inflamatória intestinal (DII), embora os mecanismos que contribuem para a osteopenia não estejam completamente compreendidos (RODRIGUEZ-BORES et al., 2007).

TNF- α está aumentado em pacientes com DII e tem efeitos prejudiciais sobre os osteoblastos e é pelo menos parcialmente responsável pela inibição da mineralização destes podendo contribuir para o metabolismo anormal do osso associada com DII (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Com base nos resultados de estudos em roedores, Holt et al. (2005) realizaram um estudo clínico piloto com curcumina em pacientes com DII. Uma preparação de curcumina foi administrado para cinco pacientes com proctite ulcerosa e cinco com doença de Crohn. Todos os pacientes melhoraram da proctite, com reduções de medicações concomitantes em quatro pacientes, e quatro dos cinco pacientes com doença de Crohn baixaram a pontuação CDAI e taxas de sedimentação (HOLT et al., 2005). Os resultados deste estudo piloto encorajador sugerem a necessidade de estudos de acompanhamento duplo-cegos controlados com placebo.

Assim, a curcumina, em geral, apresenta um papel protetor em modelos animais com DII e potencial para reduzir a taxa de recaída na colite ulcerosa humana (UC), tornando-se assim uma opção potencialmente viável para tratamento de apoio (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

2.7 BIODISPONIBILIDADE, DOSAGEM E EFEITOS ADVERSOS

Muitos estudos demonstraram a segurança e eficácia da curcumina em humanos, sendo bem tolerada e não apresentando toxicidade mesmo em altas doses (500 a 8000 mg/dia por 3 meses). Embora seja bem tolerada e tenha uma serie de atividades benéficas, a biodisponibilidade da curcumina é pobre. Num estudo clinico foi demonstrado que os níveis séricos de curcumina eram indetectáveis ou muito baixos depois da administração de 2g em voluntários em

jejum. Outro estudo demonstrou o mesmo resultado com dose de 3,6g/d de curcumina v.o. por 4 meses em pacientes com câncer colorectal refratário a quimioterapia padrão, indicando a baixa biodisponibilidade da curcumina após dose oral (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

As principais razões atribuídas à baixa biodisponibilidade da curcumina são a pobre absorção, metabolismo rápido e eliminação sistêmica rápida. Nos seres humanos não existem dados farmacocinéticos abrangentes.

A baixa biodisponibilidade sistêmica é observada em seres humanos após a administração oral (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

O primeiro ensaio clínico de fase I de curcumina foi feito em 25 pacientes com lesões de alto risco ou pré-malignas (CHENG et al., 2001). A dose inicial foi de 500mg/dia e sem nenhuma toxicidade notada, a dose foi então aumentada na ordem de 1000, 2000, 4000, 8000, e 12.000 mg/dia. Não houve toxicidade relacionada com o tratamento de até 8 g/dia, mas o volume da droga acima disto era inaceitável para os pacientes (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A concentração sérica de curcumina geralmente atingiu um pico de 1-2 h após a ingestão oral de curcumina e diminuiu gradualmente dentro de 12h (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A baixa disponibilidade da curcumina pode ser devido a natureza hidrofóbica da molécula, baixa absorção e biotransformação no fígado e no intestino (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011).

A excreção urinária de curcumina foi indetectável. Lao et al. (2006) conduziram um estudo piloto em 24 indivíduos saudáveis em que a curcumina foi administrada em até 12g/dia. Eles detectaram a curcumina nas amostras de soro apenas naqueles que utilizaram de 10 a 12g/dia (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009). Foi relatado que uma dose oral diária de 3,6g de curcumina resulta em níveis detectáveis no tecido colorectal, que podem ser suficientes para exercer atividade farmacológica (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009; STRIMPAKOS, SHARMA, 2008). A curcumina é metabolizada no fígado principalmente por glucuronidação e sulfatação. Os metabólitos da curcumina como glucoronídeos parecem carecer de qualquer atividade farmacológica (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

2.7.1 Sinergias e Antagonismos

Apesar dos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e sua baixa toxicidade, a principal limitação da curcumina é sua baixa biodisponibilidade. Esta limitação pode ser superada por diferentes estratégias, como a síntese de análogos da curcumina com atividade farmacológica semelhante ou mesmo aumentando a ação da curcumina. Estes compostos podem ser ligados a sistemas de entrega que podem concentrar a droga diretamente às células-alvo, ultrapassando assim o problema da baixa biodisponibilidade da curcumina (SALVIOLI et al., 2007).

A combinação entre curcumina e outros compostos da dieta mostraram resultados variados. Estudos foram feitos com extrato de chá verde (EGCG), quercetina (um polifenol encontrado em maçãs, cebolas e frutas cítricas), genisteína (encontrado na soja), embelina (encontrada na fruta *Embelia ribes*) (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

A combinação entre curcumina e genisteína parece inibir o fator de crescimento celular mamário. Curcumina e embelina na prevenção do dano oxidativo e hepatocarcinogênico em ratos. EGCG e curcumina teve efeito quimiopreventivo (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

Este mesmo artigo relatou que a combinação de curcumina com vários agentes citotóxicos aumentou o efeito terapêutico das drogas usadas rotineiramente na quimioterapia tanto na morte da célula tumoral, quanto na proteção contra o dano oxidativo nas células normais (STRIMPAKOS, SHARMA, 2008).

Vários estudos comprovaram que a biodisponibilidade da curcumina é aumentada com piperina (o composto ativo da pimenta preta) por inibir a glucorinidação da curcuma (AGGARWAL et al., 2011).

A Piperina (o alcaloide responsável pela sensação picante da pimenta preta (*Piper nigrum*) e outras plantas da família Piperaceae) é um conhecido inibidor da glucuronidação hepática e intestinal e aumenta significativamente a biodisponibilidade da curcumina, em estudos em ratos e em humanos saudáveis (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008). O estudo realizado por Shobha et al. (1998) demonstrou que a administração concomitante de curcumina com piperina produziu aumento de 150% de biodisponibilidade em ratos e aumento 2000% no homem (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Outras formas de melhorar a biodisponibilidade da curcumina é fazendo nanopartículas curcumina (BISHT et al., 2007), Lipossomas (LI et al., 2005), Micelas e complexos fosfolipídicos (MAITI et al., 2007; MARCZYLO et al., 2007). As possíveis vantagens atribuídas a tais formulações são (a) fornecer mais circulação, (b) aumentar a permeabilidade celular e (c) induzir resistência aos processos metabólicos (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008; AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A curcumina é bem conjugada com outros carreadores, como ciclodextrina e fosfatidilcolina (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

Nos seres humanos, a administração de curcumina sozinha resultou em quantidades indetectáveis no soro, ao passo que a administração concomitante com piperina (20 mg / kg) produziu altas concentrações séricas de curcumina após 1h de administração, aumentando a biodisponibilidade em 2000% (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008; AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

A evidência epidemiológica disponível, mostra que a incidência de vários tipos de câncer são baixas em populações que ingerem a curcumina cerca de 100-200 mg/dia ao longo de períodos longos de tempo (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Estudo feito por Ramirez-Tortosa et al., 1999 (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009), mostrou que a curcumina inibe a oxidação do LDL por via oral e tem efeito hipocolesterolêmico em coelhos com aterosclerose experimental. Curiosamente, eles descobriram que coelhos tratados com 1,6 mg/kg de curcumina tinham níveis mais baixos de colesterol, fosfolípidos, e triglicerídeos em LDL do que aqueles tratados com uma dose mais elevada (3,2 mg / kg).

Um estudo clínico piloto da curcumina 1200 mg / por dia, administrada a um pequeno número de pacientes também revelou atividade antirreumática da curcumina (DEODHAR et al., 1980) (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Perkins et al. concluíram que uma dose diária de 1,6g de curcumina é necessária para a eficácia em seres humanos. Já outros estudos concluíram que as propriedades farmacológicas de uma dose diária de 3,6g de curcumina são adequados na prevenção de doenças malignas em outros locais que não no trato gastrointestinal (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Ainda em outro estudo, pesquisadores compararam o potencial antirreumático da curcumina com a fenilbutazona, em doses de 1200 mg/dia durante 2 semanas. Na dose utilizada, a curcumina foi bem tolerada, não teve efeitos colaterais, e exerceu uma atividade antirreumáticos comparável à de fenilbutazona (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

Houve perda significativa de princípios ativos da curcuma quando submetida a tratamento térmico. A perda de curcumina no processamento térmico da cúrcuma foi de 27-53%, com perda máxima no cozimento sob pressão durante 10min (SURESH; MANJUNATHA; SRINIVASAN, 2007).

2.7.2 Farmacodinâmica e farmacocinética

Como vários grupos têm mostrado, o fígado parece ser o principal órgão responsável pelo metabolismo da curcumina (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

Estudos mostraram que 60% da dose administrada de curcumina (em ratos) foi absorvida e 40% foi eliminada pelas fezes, independente da dosagem.

Estudo utilizando 400mg de curcumina mostrou que esta podia ser detectada até 12 dias após a administração. Doses menores (80mg, 10mg) foram excretadas em 72h (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

2.7.3 Efeitos Adversos

Em artigo publicado em 2008, foi dito que não existem estudos em animais, ou em seres humanos mostrando qualquer toxicidade associada ao uso de curcumina, mesmo em doses muito elevadas (GOEL, KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008).

Estes resultados foram confirmados em um ensaio para determinar a dose máxima tolerada de curcumina, usando extrato padronizado de curcumina em pó em 24 voluntários saudáveis, em doses individuais que variam de 500 a 12.000mg.

Apenas um mínimo de toxicidade não relacionada com a dose foi visto e em apenas sete indivíduos (30%). Nenhuma curcumina foi detectada no soro dos voluntários com doses de 500, 1000, 2000, 4000, 6000 ou 8000mg e apenas em níveis baixos em dois voluntários utilizando doses de 10.000 ou 12.000mg (GOEL,

KUNNUMAKKARA, AGGARWAL, 2008). Mas em 2009, um artigo de Aggarwal et al., 2009 pondera que mesmo que a curcumina exiba uma grande variedade de atividades farmacológicas e tenha sido considerada bastante segura em animais e seres humanos, há alguns relatórios sobre a sua toxicidade (LOPEZ-LÁZARO, 2008). O Programa Nacional de Toxicologia (NTP) avaliou a curto e a longo prazo, a toxicidade de oleoresina de cúrcuma (79-85% curcumina) em ratos e camundongos. Os animais foram alimentados com dietas contendo o extracto de cúrcuma em concentrações diferentes (1000, 5000, 10.000, 25.000 ou 50.000 ppm, que proporciona doses diárias de 50, 250, 480, 1300 ou 2600mg de curcumina por peso corporal/kg), por períodos de 13 semanas ou 2 anos. Em 13 semanas do estudo, nenhuma morte foi atribuída a curcumina e única toxicidade observada foi aumento no peso do fígado, pele manchada, rostos descoloridos e hiperplasia do epitélio da mucosa do ceco e cólon de ratos que receberam 50.000 ppm. Nenhum sinal de lesões cancerígenas foi observada. Em 2 anos de estudo, a administração cúrcuma não teve qualquer efeito sobre o consumo de alimentos, quando comparados aos controles e nenhuma mortalidade foi observada. Em animais que receberam 50.000 ppm, no entanto, os ratos desenvolveram úlceras, inflamação crônica ativa, hiperplasia do ceco e aumento da incidência de adenomas da glândula do clitóris, além do desenvolvimento de adenoma hepatocelular e carcinoma intestinal (NTP, 1993) (AGGARWAL, HARIKUMAR, 2009).

Isto demonstra que apesar da baixa toxicidade da curcuma, sempre é recomendado avaliar caso a caso a suplementação com este, e qualquer outro fitoterápico.

CONCLUSÃO

Existem vários fatores que influenciam na longevidade e envelhecimento. A curcuma, com suas ações já mencionadas, atua equilibrando o balanço entre a deterioração celular e molecular e a ação de sistemas que tentam contrariar este fenômeno.

Informações indicam que fatores múltiplos interferem na longevidade. O envelhecimento cursa com um estado inflamatório e o estresse oxidativo, determinantes na gênese da maioria das doenças crônicas.

Sendo assim, agentes anti-inflamatórios e antioxidantes são essenciais na prevenção e tratamento de doenças comuns no envelhecimento.

A curcuma, por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, pode retardar o processo de envelhecimento e atenuar sintomas de doenças associadas.

A curcumina é um agente que pode modular vários alvos moleculares e por isto tem o potencial para tratar várias doenças. Além de ser utilizada como alimento, a curcuma também é usada como um remédio natural, de baixo custo, com comprovado potencial preventivo e terapêutico, com segurança toxicológica e sem efeitos adversos em concentrações de eficácia farmacológica.

Dada a baixa biodisponibilidade dos compostos ativos da curcuma, seria importante a realização de estudos comparativos de outras vias de administração, como por exemplo, via transdérmica e sublingual. Associações com outros fitoquímicos que favoreçam a biodisponibilidade desse flavonoide seriam bem vindas, tanto na terapêutica como na alimentação.

Por inibir múltiplas vias pró-inflamatórias e ser acessível, este fitoquímico deve ser mais explorado na prevenção e tratamento de várias doenças crônicas associadas ao processo de envelhecimento.

Os múltiplos mecanismos de proteção contra danos inflamatórios e oxidativos, tornam a curcumina particularmente promissora no combate a devastação do envelhecimento e doenças degenerativas.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, Bharat B.; PRASAD, Sahdeo; REUTER, Simone; KANNAPPAN, Ramaswamy; YADEV, Vivek R.; PARK, Byoungduck; KIM, Ji Hye; GUPTA, Subash C.; PHROMNOI, Kanokkarn; SUNDARAM, Chitra; PRASAD, Seema; CHATURVEDI, Madan M.; SUNG, Bokyung. Identification of Novel Anti-inflammatory Agents from Ayurvedic Medicine for Prevention of Chronic Diseases: “Reverse Pharmacology” and “Bedside to Bench” Approach. **Curr Drug Targets**, v 12(11), p. 1595-1653, 1 out. . 2011. Disponível em: < <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdt/2011/00000012/00000011/art00008>> . Acesso em: 25 mar. 2012.

AGGARWAL, Bharat B.; HARIKUMAR, Kuzhuvelil B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, p. 40-59, jan 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272508002550>>. Acesso em: 19 mar. 2012.

AL-SUHIMI, Ebtessam A. Physiological and Therapeutical roles of ginger and turmeric on Endocrine functions. **The American journal of Chinese medicine**. V. 39(2), p. 215-31, 2011. Disponível em:< <http://www.worldscientific.com/doi/pdfplus/10.1142/S0192415X11008762>>. Acesso em: 21 mai. 2012

BIOLOGIA do envelhecimento. **Revista de Psicofisiologia**, v. 2(1), 1998. Disponível em:<http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista2/ontogenia/cap6_3.htm>. Acesso em: 11 fev. 2012.

CHEN, Wei; FRANGOIANNIS, Nikolaos G. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. **Heart Failure Reviews**, v. 15(5), p. 415-22, set. 2010. Disponível em: <

<http://www.springerlink.com/content/d342417k43702884/> >. Acesso em: 05 dez. 2011.

COMMUNITY Herbal Monograph On Curcuma Longa L., Rhizoma. **European Medicines Agency**, Londres, 12 nov. 2009. Disponível em:<http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018230.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2012.

CUI, Ke; LUO, Xiaoling; XU, Keyi; VEN MURTHY, M.R. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. **Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.28, p. 771-99, 25 jul. 2004. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584604000806>>. Acesso em: 17 jan. 2012

EBAH **Células e Órgãos envolvidos na resposta imune**. Disponível em:<<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAATmoAH/relatorio-celulas-orgaos-envolvidos-na-resposta-imune>>. Acesso em: 24 set. 2011

FREUND, Adam; ORJALO, Arturo V.; DESPREZ, Pierre-Yves; CAMPISI, Judith. Inflammatory Networks during Cellular Senescence: Causes and Consequences. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16(5), p. 238-46, mai. 2010. disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491410000468> >Acesso em: 05 dez. 2011.

FUSCO, Domenico; COLLOCA, Giuseppe; CESARI, Matteo; LO MONACO, Maria Rita. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. **Journal of Clinical Interventions in Aging**. v. 2007:2(3) p. 377 – 87, Out. 2007. Disponível em: < http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=191>. Acesso em: 25 nov. 2011.

GILMORE, Thomas. **NF-kB Transcription Factors**. Biology Department, Boston University Disponível em:<<http://www.bu.edu/nf-kb/>>. Acesso em: 11 fev. 2012.

GOEL, Ajay; KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B.; AGGARWAL, Bharat B. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**, v. 75(4), p. 787–809, 15 Fev. 2008. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295207005758>>. Acesso em: 19 mar. 2012.

GRUVER, A. L.; HUDSON, L.L.; SEMPOWSKI, G.D. Immunosenescence of ageing. **The Journal of Pathology**. p. 144-56. 2 Jan. 2007. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2104/abstract;jsessionid=2E6E351751F7B4939EC606A21C531B81.d03t03> >. Acesso em: 24 set. 2011.

GUARIENTO, Maria Elena; TEIXEIRA, Ilka Nicéia D'Aquino Oliveira. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.15(6), p. 28-45, set. 2010. Disponível em:< http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232010000600022&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 abr. 2012.

KELL, Douglas B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. **Archives of Toxicology**, v. 84(11), p. 825-89, 17 ago. 2010. Disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/y444357h4j61120u/>>. Acesso em: 11 fev. 2012.

KUMAR, Anil; DOGRA, Samrita; PRAKASH, Atish. Protective effect of curcumin (Curcuma longa), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 205(2), p. 384-90, 28 dez. 2009. Disponível em< <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643280900432X> >. Acesso em: 18 abr. 2012.

MANIKANDANA, R.; THIAGARAJANA, R.; BEULAJAA, S.; CHINDHUD S.; MARIAMMALE, K.; SUDHANDIRANC, G.; ARUMUGAMA, M. Anti-cataractogenic effect of curcumin and aminoguanidine against selenium-induced oxidative stress in the eye lens of Wistar rat pups: An in vitro study using isolated lens. **Chemico-Biological Interactions**, v. 181, p. 202-09. 27 mai. 2009. disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279709001860>>. Acesso em: 11 fev. 2012.

MEYDANI, Simin Nikbin; WU, Dayong. Nutrition and Age-Associated Inflammation: Implications for Disease Prevention. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)**, Thousand Oaks/CA, vol. 32(6), -. 626-29, nov./dez. 2008. Disponível em: < <http://pen.sagepub.com/content/32/6/626.full>>. Acesso em: 02 out. 2011.

MIQUEL, J; BERND, A; SEMPERE, JM; DÍAZ-ALPERI, J; RAMÍREZ, A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 34(1), p. 37-46, fev. 2002. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167494301001947>>. Acesso em: 19 mar. 2012.

OMOIGUI, Sota. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging – Role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. **Immunity & Ageing**, v. 4(1), mar. 2007. Disponível em: <<http://www.immunityageing.com/content/4/1/1>>. Acesso em: 17 jan. 2012.

PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA. Cúrcuma – Cúrcuma longa. Disponível em:<<http://www.plantas-medicinais-e-fitoterapia.com/plantas-medicinais-curcuma-longa.html>>. Acesso em: 25 mar. 2012.

REUTER, Simone; GUPTA, Subash C.; PARK, Byoungduck; GOEL, Ajay; AGGARWAL, Bharat B. Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. **Genes & Nutrition**. v. 6(2), p. 93-108, 24 abr. 2011. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/c0521v04l4549x25/>>. Acesso em: 19 mar. 2012.

ROSA, Carla de oliveira Barbosa. **Avaliação do efeito de compostos naturais – curcumina e hesperidina – na hiperlipidemia induzida em coelhos**. 2009. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2009. Disponível em:<http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=149493>. Acesso em: 21 mai. 2012.

SALVIOLI, S.; SIKORA, E.; COOPER, E. L.; FRANCESCHI, C. Curcumin in Cell Death Processes: A Challenge for CAM of Age-Related Pathologies. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 4(2), p. 181-90. 2007. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2007/590476/abs/>>. Acesso em: 05 dez. 2011.

SETHI, Pallavi; JYOTI, Amar; HUSSAIN, Ejaz; SHARMA, Deepak. Curcumin attenuates aluminium-induced functional neurotoxicity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 93(1), p. 31-9, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305709001099>>. Acesso em: 25 nov. 2011.

SIKORA, E; SCAPAGNINI, Giovanni; BARBAGALLO, Mario. Curcumin, inflammation, ageing and age-related diseases **Immunity & Ageing**, v. 7(1), jan. 2010. Disponível em: <<http://www.immunityageing.com/content/7/1/1>>. Acesso em: 17 jan. 2012.

STRIMPAKOS, Alexios S.; SHARMA, Ricky A. Curcumin: Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials. **Antioxidants & Redox Signaling**, v.10(3), p. 511-546, 2008. Disponível em:<<http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/ars.2007.1769>>. Acesso em: 21 mai. 2012.

SURESH, D; MANJUNATHA, H.; SRINIVASAN, Krishnapura. Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annuum*) and black pepper (*Piper nigrum*) **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20(3-4), p. 346–351, mai. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157506001773>>. Acesso em: 18 abr. 2012.

TCHKONIA, Tamara; MORBECK, Dean E.; ZGLINICKI, Thomas von; DEURSEN, Jan van; LUSTGARTEN, Joseph; SCRABLE, Heidi; KHOSLA, Sundeep; JENSEN, Michael D.; KIRKLAND, James L. Fat tissue, aging, and cellular senescence. **Aging Cell**, v. 9, p. 667-84, Out. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x/full>>. Acesso em: 02 out. 2011.

WALSTON, Jeremy D.; MATTEINI, Amy M.; NIEVERGELT, Caroline; et all. Inflammation And Stress-Related Candidate Genes, Plasma Interleukin-6 Levels, And Longevity In Older Adults. **Exp Gerontol**. V. 44(5), p. 350-55, mai. 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556509000266>>. Acesso em: 05 dez. 2011

WIKIPÉDIA. **Açafrão-da-terra**. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/açafrão-da-terra>>. Acesso em: 25 mar. 2012.

WIKIPEDIA. **Senescência**. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Senescência>>. Acesso em: 11 fev. 2012.

WIKIPÉDIA. **Sistema imunitário**. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_imunitário> . Acesso em: 24 set. 2011.

WU, Dayong; MEYDANI, Simin Nikbin. Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. **Journal of Leukocyte Biology**, Bethesda, v 84(4), p. 900-14, out. 2008. Disponível em: <<http://www.jleukbio.org/content/84/4/900.full>>. Acesso em: 02 out. 2011.

ZHOU, Hongyu; BEEVERS, Christopher S., HUANG, Shile. The Targets of Curcumin. **Curr Drug Targets**, v.12(3), p. 332-47, 1 mar. 2011. Disponível em: <<http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CDT/2011/00000012/00000003/005J.SGM>> . Acesso em: 25 nov. 2011