

# EFEITO DA *Curcuma longa* E ASSOCIAÇÕES NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Ana Paula Weber<sup>1</sup>, Lucas Gheller Machado<sup>2</sup>, Valéria do Amaral<sup>3</sup>, Valdomiro Garbugio Filho<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>Acadêmicos do Curso de Medicina, Universidade Cesumar - UNICESUMAR, Maringá (PR). 1 Bolsista PIBIC<sup>MED</sup>/ICETI-UniCesumar. [anapaulaweber21@gmail.com](mailto:anapaulaweber21@gmail.com), [lucas2inter@hotmail.com](mailto:lucas2inter@hotmail.com)

<sup>3</sup>Orientadora, Mestre, Docente do Curso de Medicina, UNICESUMAR, [valeria.amaral@unicesumar.edu.br](mailto:valeria.amaral@unicesumar.edu.br)

<sup>4</sup>Orientador, Mestre, Docente do Curso de Medicina, UNICESUMAR, [valgarbugio@hotmail.com](mailto:valgarbugio@hotmail.com)

## RESUMO

A pesquisa teve como objetivo constatar na literatura de forma sistematizada estudos que comprovem o efeito da *Curcuma longa* e associações na doença inflamatória intestinal. A metodologia adotada foi a Revisão Integrativa da Literatura, baseando-se na pergunta de pesquisa: qual o efeito da *Curcuma longa* e associações na doença inflamatória intestinal em pesquisas experimentais? Os dados foram coletados nas bases de pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando a combinação das palavras-chave: turmeric AND inflammatory bowel diseases, utilizando o denominador booleano AND. Foram pesquisados artigos do ano 2000 até 2020 em todos os idiomas de periódicos nacionais e internacionais. O processo de seleção dos estudos foi realizado por meio de uma adaptação do protocolo para revisões sistemáticas PRISMA Flow Diagram, excluindo os artigos de repetição em ambas as bases, revisões de literatura, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e resumos e incluindo 22 artigos de texto completo, na língua inglesa para compor o presente estudo, caracterizados em um quadro. Os 22 artigos foram divididos em cinco grupos (G1-G5) de acordo com o ensaio utilizado e descritos comparando os resultados de cada estudo, contendo a análise de diferentes formulações e formas de administração dos extratos e frações da *Curcuma longa*. Desse modo, constatou-se no presente artigo que a *Curcuma longa* e suas frações são potencialmente promissoras para o tratamento clínico das doenças inflamatórias intestinais na medida em que possuem efeitos significativos contra os danos inflamatórios, demonstrando a relevância da pesquisa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Curcuma longa; Inflamação; Medicamentos Fitoterápicos; Terapêutica.

## 1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a doença inflamatória intestinal (DII) não era inserida em um padrão de crescimento linear, no cenário mundial. Entretanto, a partir do século XXI, passou a ser considerada uma doença global de incidência acelerada, em países industrializados e em desenvolvimento (NG et al., 2017). A prevalência mundial da DII aumentou cerca de uma a três gerações nos últimos 25 anos e projeta-se que será responsável pelo acometimento superior a dezenas de milhões na população em geral (KAMM, 2017). No cenário nacional, houve um aumento de 11% a 15% de casos desde 1990, revelando uma taxa de incidência de 13,3 novos casos, a cada 100 mil habitantes/ano e uma taxa de prevalência entre 24 a 28 pacientes por 100 mil habitantes/ano, tornando-se uma das principais enfermidades do trato gastrointestinal (TGI) no Brasil (GASPARINI, 2018).

A DII é identificada por uma condição inflamatória crônica, de caráter idiopático e persistente do trato gastrointestinal, e inclui: Doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e as colites indeterminadas (CI). Embora a DC e a RCUI apresentem padrões morfológicos de inflamação intestinal distintos, essas enfermidades exibem manifestações clínicas semelhantes, decorrentes da patogenicidade do processo inflamatório. Analisando esses dados em conjunto, as DII podem desencadear alterações dos componentes da microbiota intestinal existente, e gerar um quadro clínico limitante e incapacitante ao paciente, com sintomas de dor abdominal, diarreia - associada ou não a sangramentos, urgência, tenesmo, incontinência, fadiga, desnutrição e perda de peso, podendo haver anemia secundária e febre, com possível evolução neoplásica.

O tratamento convencional da doença depende da extensão, gravidade e localização da inflamação. A literatura científica aponta que o uso de medicamentos na DII objetiva aliviar os sintomas, prolongar a remissão da doença, evitar intervenções cirúrgicas, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A farmacoterapia principal nessas condições, são o uso racional de anti-inflamatórios e imunossupressores (PAPACOSTA et al., 2017). Entretanto, o tratamento convencional para a DC e RCU são, ainda, um desafio para o clínico uma vez que nenhuma das drogas (salicilatos, corticosteroides, imunossupressores e antibióticos) se mostrou totalmente eficaz para a resolução do quadro clínico (MALHEIROS et al., 2009). Partindo dessas limitações terapêuticas, em muitos casos, há a necessidade de estabelecer tratamento cirúrgico específico, visto que ainda não há cura definitiva. Além disso, os medicamentos indicados apresentam muitos efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais, cefaleia, neurotoxicidade, neoplasias e, primordialmente, imunossupressão (CAMBUI et al., 2015).

Diante do exposto, as drogas vegetais surgem como alternativa de baixo custo para o tratamento adjuvante, visto que possuem propriedades naturais com significativo potencial terapêutico. Nesse sentido, a cúrcuma (*Curcuma longa*) torna-se uma droga vegetal de interesse terapêutico, pois vários estudos, abordados na revisão integrativa, mostram que a mesma apresenta diversas atividades farmacológicas, tais como: ação anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, hepatoprotetora e neuroprotetora. Esta planta herbácea pertence à família Zingiberaceae, é originária da Índia e Sudeste da Ásia e é conhecida popularmente como açafrão-da-terra. A planta medicinal é encontrada em todo o território brasileiro, é de fácil acesso e preço acessível (GUPTA et al., 2012). Ademais, os estudos das propriedades da cúrcuma são de interesse governamental e populacional, visto que ela está presente na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Renisus), regulamentada pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do Ministério da Saúde e constituindo uma das 71 plantas medicinais em estudos financiados.

Partindo dessas considerações, a *Curcuma longa* é considerada um fitonutriente benéfico para a recuperação das manifestações clínicas de portadores de DII e torna-se um alvo terapêutico promissor para o estudo em diferentes modelos de inflamação intestinal induzida por fármacos (SINGLA et al., 2014; MOGHADAM et al. 2013). Outrossim, há a necessidade de conciliar a ação farmacológica da planta, com a forma farmacêutica utilizada, desde que a *Curcuma longa* tem comprovada dificuldade de absorção e consequentemente baixa biodisponibilidade no organismo (DEI CAS et. al., 2019). A utilização de estratégias que melhoram a absorção de medicamentos, vem sendo estudada e empregada em diversas áreas da saúde para potencializar as tecnologias empregadas.

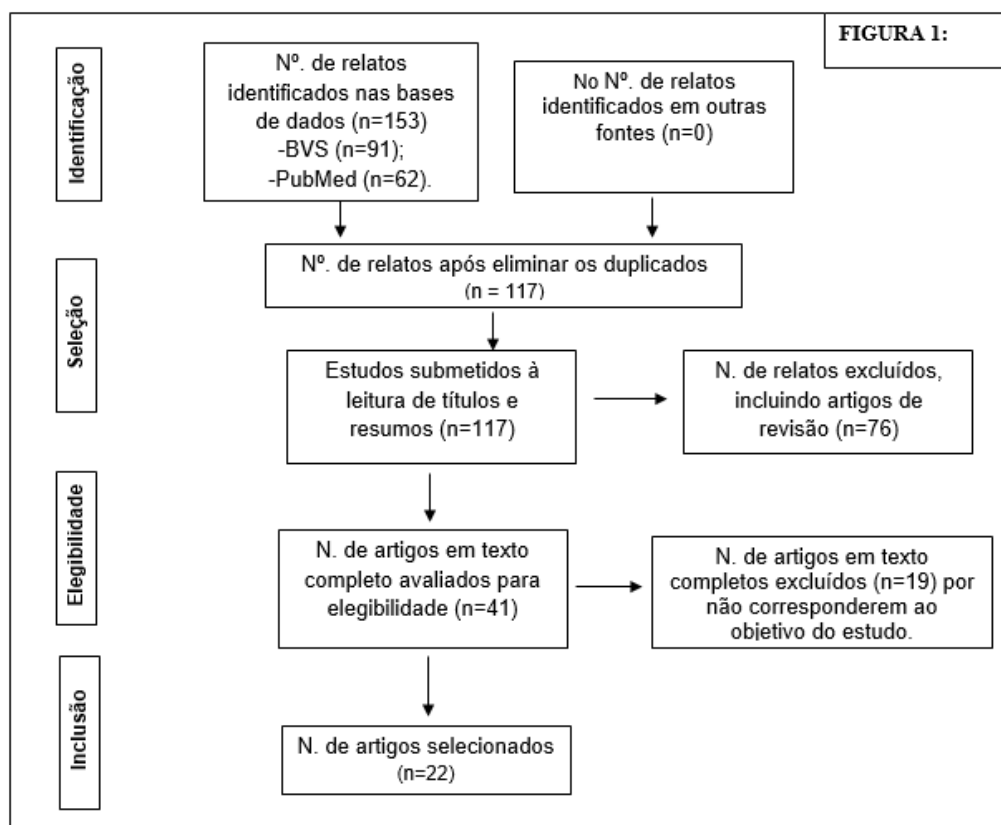
Diante do exposto, o presente estudo questiona: qual o efeito da *Curcuma longa* e associações na doença inflamatória intestinal em pesquisas experimentais? Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, objetivando constatar na literatura, de forma sistematizada, estudos que demonstrem os efeitos benéficos de formulações e associações com essa planta medicinal frente às DII.

## 2 METODOLOGIA

Nesta Revisão Integrativa da Literatura, foi abordado o efeito da *Curcuma longa* e associações na DII. O estudo em questão foi desenvolvido de acordo com as fases: 1) formulação do problema; 2) coleta de dados; 3) avaliação dos dados; 4) análise dos dados; 5) apresentação e interpretação dos resultados. A coleta dos dados foi realizada nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o denominador booleano AND e a combinação das seguintes palavras-chave: turmeric AND inflammatory bowel diseases. Foram pesquisados artigos de jornais e revistas mundiais no período de janeiro de 2000 até 2020 - 62 artigos do PubMed e 91 artigos da BVS, totalizando 153

artigos. Ademais, foram excluídos os artigos com repetição em ambas as bases (36 artigos) - contabilizados apenas uma vez, revisões de literatura, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, resumos de anais, editoriais, resumos e artigos que não respondessem à pergunta norteadora, totalizando 117 artigos analisados. Diante disso, realizou-se a avaliação do ano de publicação, do idioma, do título e dos tipos de artigo. Em um segundo momento, foi realizada a caracterização do estudo, incluindo resumo do artigo, informações do estudo, metodologia e resultados primordiais. Por fim, foi elaborada a parcela de artigos no espectro selecionado. Assim, os artigos foram selecionados a partir de uma adaptação do protocolo para revisões sistemáticas PRISMA Flow Diagram (MOHER et al., 2015).

Durante a análise, na avaliação do texto completo, foram elegidos 41 artigos contendo diferentes tipos de estudos, como: *in vitro*, *in vivo* em animais e humanos e *ex vivo*, e distintas formulações com os extratos e frações de *Curcuma longa* e suas associações. Após esse processo, ainda houveram artigos de texto completo aptos para a exclusão, utilizando os critérios de composição do objetivo de estudo. Dessa forma, foram selecionados 22 artigos de alta relevância, sendo 11 deles pertencentes ao PubMed e 11 à Biblioteca Virtual em Saúde, do ano de 2006 até 2020 descritos, em sua totalidade, na língua inglesa, para compor a íntegra do presente estudo. A partir da metodologia seguida, estes artigos compreendem a Revisão Integrativa da Literatura, conforme o fluxograma representado na figura 1.



**Figura 1.** Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistemática conforme orientação do protocolo PRISMA de 2019 (MOHER et al., 2015)

Fonte: Dados da pesquisa

### 3 RESULTADOS

Em relação ao idioma, de todos os artigos elegíveis para a revisão, 22 (100%) deles foram publicados em língua inglesa. Entretanto, a origem dos mesmos está fortemente relacionada aos estudos desenvolvidos na Índia (n=6), representando

13,2% das publicações acerca do assunto. Em sequência, o país com o maior número de publicações é o Estados Unidos da América (n=3), representando 6,6%, seguido na Bélgica (n=2) e Nova Zelândia (n=2). Além disso, houve estudos de pesquisadores oriundos da China, Inglaterra, Emirados Árabes Unidos, Japão, Rússia, Itália, Egito, Irã, Espanha e Polônia publicados em periódicos internacionais, sugerindo a importância global do tema. Todos os estudos selecionados são de caráter quantitativo (n=22) e integram o período de 2006 até 2020. No **quadro 1** estão descritos os estudos elegíveis para a Revisão Integrativa, com o grupo metodológico a que pertencem, procedência, título do artigo e periódico, ano, idioma e país do estudo de cada um dos 22 artigos.

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed para a Revisão Integrativa da Literatura do período de 2006 até 2020.

ID	Grupo	Procedência	Título do artigo	Título do periódico (vol, nº e pág.)	Ano	Idioma	País do estudo
I	G1	PubMed	The effect of turmeric (Curcuma longa) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease (MCCANN et al, 2014).	Nutrients 13;6(10):4178-4190	2014	Inglês	Nova Zelândia
II	G2	PubMed	Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats (BASTAKI et al., 2016).	BMC Complementary Medicine and Therapies 23;16:72	2016	Inglês	Emirados Árabes Unidos
III	G5	PubMed	Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease (EPSTEIN et al., 2009).	British Journal of Nutrition 103(6):824-32	2009	Inglês	Inglaterra
IV	G3	PubMed	Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial (HANAI et al., 2006).	Clinical Gastroenterology and Hepatology 4(12):1502-1506	2006	Inglês	Japão
V	G2	PubMed	Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin in dextran sulfate sodium-induced colitis (TODEN et al., 2017).	Scientific Reports 7(1):814	2017	Inglês	Estados Unidos da América
VI	G2	PubMed	Antioxidant Effects of Turmeric Extract in Rectal Suppositories of Original Composition in Experimental Crohn's Disease (OSIKOV et al., 2020).	Bulletin of Experimental Biology and Medicine 169(3):342-346	2020	Inglês	Rússia
VII	G2	PubMed	Preparation, characterization and anti-colitis activity of curcumin-asafoetida complex encapsulated in turmeric nanofiber (GOPI et al., 2017).	Materials Science and Engineering 81:20-31	2017	Inglês	Índia
VIII	G1	PubMed	Curcumin Anti-Apoptotic Action in a Model of Intestinal Epithelial Inflammatory Damage (LOGANES et al., 2017).	Nutrients 9(6):578	2017	Inglês	Itália
IX	G2	PubMed	A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon inflammation in the Mdr1a(-/-) mouse model of inflammatory bowel disease (COONEY et al., 2016).	The Journal of Nutritional Biochemistry 27:181-92	2016	Inglês	Nova Zelândia

X	G2	PubMed	Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis murine model (ARAFI et al., 2009).	Food and Chemical Toxicology ; 47 (6): 1311-1317	2009	Inglês	Egito
XI	G3	PubMed	Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study (SINGLA et al., 2014).	Journal of Chron's and Colitis	2014	Inglês	Índia
XII	G2	BVS	Improved uptake and therapeutic intervention of curcumin via designing binary lipid nanoparticulate formulation for oral delivery in inflammatory bowel disorder (SHARMA et al., 2019).	Artif Cells Nanomed Biotechnol ; 47(1): 45-55.	2019	Inglês	Índia
XIII	G3	BVS	The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial (MASOODI et al., 2018)	J Cell Biochem ; 119(11): 9552-9559.	2018	Inglês	Irã
XIV	G2	BVS	Site-directed non-covalent polymer-drug complexes for inflammatory bowel disease (IBD): Formulation development, characterization and pharmacological evaluation (KESSHARWANI et al., 2018).	J Control Release ; 290: 165-179	2018	Inglês	Estados Unidos da América
XV	G1	BVS	Immunomodulatory potential of nanocurcumin-based formulation (TRIVEDI et al., 2017).	Inflammopharmacology ; 25(6): 609-619	2017	Inglês	Estados Unidos da América
XVI	G2	BVS	Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease (QIAO et al., 2017).	Drug Deliv ; 24(1): 233-242	2017	Inglês	China
XVII	G1	BVS	Development and characterization of anti-inflammatory activity of curcumin-loaded biodegradable microspheres with potential use in intestinal inflammatory disorders (BLANCO-GARCIA et al., 2017).	Int J Pharm ; 518(1-2): 86-104	2017	Inglês	Espanha
XVIII	G4	BVS	A comparative study of curcumin-loaded lipid-based nanocarriers in the treatment of inflammatory bowel disease (BELOQUI et al., 2016).	Colloids Surf B Biointerfaces ; 143: 327-335	2016	Inglês	Bélgica
XIX	G4	BVS	pH triggered delivery of curcumin from Eudragit-coated chitosan microspheres for inflammatory bowel disease: characterization and pharmacodynamic evaluation (SAREEN et al., 2016).	Drug Deliv ; 23(1): 55-62	2016	Inglês	Índia
XX	G2	BVS	Curcumin loaded microsponges for colon targeting in inflammatory bowel disease: fabrication, optimization, and in vitro and pharmacodynamic evaluation (SAREEN et al., 2014).	Biomed Res Int ; 2014: 340701	2014	Inglês	Índia
XXI	G4	BVS	pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease (BELOQUI et al., 2014).	Int J Pharm ; 473(1-2): 203-12	2014	Inglês	Bélgica
XXII	G1	BVS	Curcumin inhibits interferon- $\gamma$ signaling in colonic epithelial cells (MIDURA-KIELA et al., 2012).	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol ; 302(1): G85-96	2012	Inglês	Polônia

--	--	--	--	--	--	--	--

**Nota explicativa:** ID = Identificação.

**Fonte:** Dados da pesquisa.

O conteúdo foi setorizado em cinco grupos (G1, G2, G3, G4 e G5), sob a ótica de agrupamento por ensaio de estudo descrito, de modo sistematizado, após a análise minuciosa de cada texto completo. O grupo 1 (n=5) consiste nos estudos que utilizaram os ensaios *in vitro*; o grupo 2 (n=10) consiste em estudos *in vivo* com animais de diferentes espécies de ratos e camundongos; o grupo 3 (n=3) é constituído por pesquisas *in vivo* realizadas com seres humanos; o grupo 4 (n=3) é constituído por artigos que abordam duas formas de estudos, *in vitro* e *in vivo*, visando comparar e ampliar os resultados e o grupo 5 (n=1) compõe o estudo *ex vivo* com biópsia da mucosa intestinal.

#### 4 DISCUSSÃO

O grupo 1 é composto por cinco estudos que utilizaram células epiteliais intestinais *in vitro* para testar diferentes formulações envolvendo a curcumina, com o objetivo de reduzir os prejuízos provocados pelas DII. Inicialmente, é importante ressaltar que nas DII há um dano expressivo provocado e induzido por interferon-gama (IFN $\gamma$ ) nas células epiteliais intestinais, o qual é uma citocina inflamatória e potente ativador de macrófagos que, associados, perpetuam a inflamação (LOGANES et al., 2017). Além disso, essa citocina é capaz de quebrar a barreira epitelial do intestino e sinalizar precocemente a migração das demais células epiteliais, gerando um prejuízo deteriorante para a mucosa intestinal. Nesse viés, o autor sugere que a curcumina possui um efeito altamente anti-inflamatório e um alvo preferencial pelas células epiteliais do intestino, mesmo que sua biodisponibilidade sistêmica seja baixa (MIDURA-KIELA et al., 2012).

A partir desse princípio, em modelos pré-clínicos utilizando células epiteliais intestinais *in vitro*, a curcumina reduziu abruptamente a secreção da IL-7, de acordo com Loganes et al. (2017) e Midura-Kiela et al. (2012), além deste último estudo comprovar redução da taxa de apoptose celular. Desse modo, os estudos expostos comprovam que o pré-tratamento clínico com curcumina pode proteger os colonócitos contra os danos inflamatórios.

Partindo do pressuposto de que a curcumina tem baixa absorção intestinal, Trivedi et al. (2017), desenvolveram uma formulação utilizando um dispositivo lipossolúvel (nanopartículas). Desta forma, produziram uma nanocurcumina e desenvolveram um estudo comparativo. Utilizando um grupo apenas com o uso de curcumina e outro com a nanocurcumina. Os resultados mostraram que a formulação foi capaz de aumentar a concentração da curcumina no ambiente intestinal, gerando um pico capaz de inibir citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e MIP-1 $\alpha$ ) e reduzir a atividade fagocítica. Nesse sentido, outras formulações para testes *in vitro* foram desenvolvidas, como um sistema microparticulado com curcumina (microesferas revestidas) administrado com alvo direto para o intestino, comprovando, mais uma vez, seu efeito sobre as citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NOS2, COX-2, em macrófagos estimulados (BLANCO-GARCIA et al., 2017). No estudo de McCann et al. (2014), foi realizada a análise das consequências da predisposição genética para a inflamação exacerbada e a capacidade do extrato de cúrcuma e suas frações em reduzir as variantes genéticas, como a proteína transportadora de soluto 22 A4 (SLC22A4, rs1050152) e interleucina-10 (IL-10, rs1800896) que são associadas a gravidade das DII. Como resultado, a curcumina, fração da cúrcuma, atuou de forma benéfica sobre as variantes, reduzindo a migração de células epiteliais e aumentando o promotor dos genes de citocina anti-inflamatória (IL-10).

O grupo 2 é formado por dezesseis estudos que analisam os efeitos da *Curcuma longa* e suas frações em diferentes formulações nos animais *in vivo*. Inicialmente, a colite foi induzida por ácido acético em ratos e foi administrada a cúrcuma, obtendo como resultados a melhora no ganho de peso corporal e na pontuação média de úlcera macroscópica e microscópica, além de reduzir a IL-23 e MPO (mieloperoxidase) e aumentar o nível sérico de glutathione (BASTAKI et al., 2016). Analogamente, de acordo com Arafa et al. (2009), o sulfato de dextrana de sódio (DSS) administrado ao modelo animal gerou alterações expressivas no cólon, mimetizando a colite ulcerativa, exemplificado por redução do comprimento do cólon, edema de mucosa, fezes com sangue, além das erosões submucosas, ulceração, infiltrado inflamatório e aumento de TNF- $\alpha$  e MPO. Nessa pesquisa o uso de curcumina na dose de 100 mg/KG, resultou na diminuição dos efeitos do DSS e melhora de todos os parâmetros bioquímicos, tendo como desfecho que a curcumina tem um papel essencial na proteção contra a colite ulcerosa (ARAFÁ et al., 2009).

Segundo COONEY et al. (2016), o potencial da curcumina foi analisado em relação ao seu papel transcriptômico e proteômico, obtendo resposta positiva quanto à redução da lesão histológica do cólon e da resposta imune, resolução da inflamação e regulação negativa sobre os fatores de transcrição e moléculas regulatórias inflamatórias (ERK, FN1, TNFSF12 e complexo PI3K). Nesse viés, o achado mais promissor do estudo inclui a ativação de alfa-catenina como meio de avaliação da atividade anti-inflamatória da curcumina. Como forma de aumentar a eficácia anti-inflamatória da curcumina, foi elaborada uma preparação galênica contendo óleos essenciais de cúrcuma (ETO) para comparar com o uso padrão de curcumina (pó), resultando em melhora do índice de atividade da doença de forma dependente da dose de ETO e eficácia anti-inflamatória constante, portanto, superando os efeitos da curcumina padrão (TODEN et al., 2017).

Ademais, quanto à expressão gênica, foi confirmado regulação positiva sobre as citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-11) e sobre a proteína FOXP3, principal moduladora da via reguladora de desenvolvimento e função das células T reguladoras. O estudo mostrou que formulações preparadas com a associação de óleos essenciais de açafraão fornece proteção superior do que preparações com a curcumina isolada (TODEN et al., 2017). Nesse viés, diferentes das dispersões sólidas, o estudo de Kessharwani et al. (2018) desenvolveu um complexo polímero-fármaco, denominado Ora-Curcumin-S, que possui uma solubilidade em água mil vezes maior do que a curcumina isolada em pH de 6,8. Os resultados finais da pesquisa revelaram que o complexo apresenta melhor distribuição direcionada ao lúmen do cólon, sem passar pela circulação sistêmica, gerando *outcomes* promissores na prevenção da colite e lesões associadas com uma opção terapêutica direcionada, reduzindo a suscetibilidade ao desenvolvimento das DII (KERSSHARWANI et al., 2018).

Paralelamente, em outro estudo de Qiao et al. (2017), desenvolveram um polímero anfílico de curcumina com tamanho de escala nanométrica e solubilidade suficiente para que o fármaco ativo se acumule predominantemente nos locais de inflamação intestinal. Essa formulação, de baixa citotoxicidade, melhorou a biodisponibilidade oral da curcumina e diminuiu a progressão inflamatória no cólon, caracterizando mais uma formulação promissora no tratamento clínico as DII. Ainda neste contexto, formas de administração do extrato de cúrcuma, os supositórios retais foram criados para aplicação em ratos com doença de Crohn experimental induzida por ácido trinitrobenzenosulfônico (OSIKOV et al., 2020). Neste estudo, obtiveram resultados favoráveis na redução da gravidade dos sintomas clínicos, nos níveis de peroxidação lipídica e no conteúdo de produtos de mudanças oxidativas de proteínas em sua totalidade.

Outra formulação elaborada com um produto de Asafoetida, um importante agente transportador, associado à nanofibra de cúrcuma, foi utilizado em protocolo experimental com o intuito de avaliar a atividade anticolite (GOPI et al., 2017). Neste estudo, a associação revelou-se promissora quanto a redução do índice de atividade da doença, aravés dos

estudos sobre os parâmetros da pontuação da colite (score de lesões), da atividade da MPO e das alterações histopatológicas, comprovando seus efeitos protetores contra a colite. De modo análogo, no artigo de Sharma et al. (2019) foram preparadas nanopartículas lipídicas binárias sólidas com curcumina e administraram por via oral em modelo animal de colite induzida Sulfato de Dextrano de Sódio, objetivando aumentar a eficácia, estabilidade e captação da curcumina na DII. Portanto, a partir da pesquisa *in vivo*, sugere-se que as nanopartículas reduzam significativamente a secreção de citocinas, a infiltração de leucócitos e estresse oxidativo e mantiveram a estrutura do cólon, sendo possível afirmar que é uma alternativa estável e eficaz para o alvo terapêutico. Diferentemente das nanofibras e nanopartículas, Sareen et al. (2014) prepararam microesponjas de curcumina para a entrega de fármacos ao cólon e otimizaram sua fórmula com as melhores condições de encapsulação, tamanho da partícula e forma de liberação. A pesquisa foi testada em ratos com colite induzida por ácido acético e foi revelado que as microesponjas liberaram especificamente a droga no pH do cólon, preservando-a do trato gastrointestinal superior, por meio da difusão. Por fim, é importante ressaltar que as microesponjas podem atuar de forma benéfica como um sistema de entrega de drogas na terapêutica da colite ulcerosa, além de atuar sobre ela, reduzindo significativamente a hemorragia, o edema e a necrose instaurados.

O grupo 3 é composto por três estudos randomizados que avaliam os efeitos *in vivo* da curcumina em pacientes com colite ulcerativa (UC). No primeiro estudo, Masoodi et al. (2018) avaliaram pacientes com diagnóstico de UC leve a moderada pelo Índice de Atividade de Colite Clínica Simples (SCCAI) e foram divididos aleatoriamente em grupo de tratamento e grupo controle, sendo que o primeiro recebeu, via oral, uma formulação de nanomicelas de curcuminóies. Quando comparados, o grupo tratado apresentou melhor estado geral e menor pontuação no SCCAI. Portanto, as nanomicelas de curcuminóies obtiveram êxito na redução da atividade clínica da colite ulcerosa (MASOODI et al., 2018). Um outro artigo de semelhante vertente, avaliou a eficácia da curcumina em pacientes com UC quiescente, durante seis meses, objetivando prevenção de recidivas. Aproximadamente metade dos pacientes receberam 1g de curcumina após o café da manhã e 1g de curcumina após a janta, associados a sulfasalazina ou mesalamina, enquanto a outra metade aproximada recebeu apenas placebo associado a sulfasalazina ou mesalamina. Os pacientes foram submetidos ao índice de atividade clínica (CAI) e ao índice endoscópico ao longo do período estudado, revelando diferença notória nas taxas de recorrência entre os grupos. No tratamento curativo das úlceras, a curcumina melhorou os resultados dos índices descritos, com consequente redução de morbidade e potencial para a manutenção da remissão em pacientes com UC quiescente (HANAI et al., 2006).

Por fim, o estudo de Singla et al. (2014) utilizou uma preparação padronizada de curcumina (enema NCB-02) associada a 5-ASA oral para determinados indivíduos e enema placebo associado a 5-ASA oral para outros, sendo os grupos avaliados pelo Índice de Atividade de Doenças da Colite Ulcerativa, pela atividade endoscópica e pela remissão da doença. O estudo demonstrou obtenção de êxito de aproximadamente 86% na endoscopia do grupo tratado em relação a 50% do grupo placebo, aproximadamente 93% de resposta clínica do grupo tratado contra 50% do grupo placebo e aproximadamente 72% de remissão clínica do grupo tratado versus 31,3% do grupo placebo. O grupo tratado com enema NCB-02, portanto, apresentou redução do índice supracitado, além de melhora na atividade endoscópica e remissão considerável da doença, evidenciando terapêutica promissora no tratamento de UC distal leve a moderada (SINGLA et al., 2014).

O grupo 4 compôs um conjunto de três estudos de diferentes métodos que avaliaram respostas *in vitro* e *in vivo* da curcumina frente à DII. O primeiro deles, de Beloqui et al. (2016), utilizou a combinação de lipídios, devido às propriedades imunomoduladoras, associados a drogas antiinflamatórias (curcumina) dentro de um nanocarreador, diante da premissa de que existe uma supressão dos lipídios fisiológicos em pacientes com DII. Os



nanocarreadores, divididos em sistemas de entrega de drogas auto-nanoemulsificantes (SNEDDS), carreadores de lipídios nanoestruturados (NLC) e nanocápsulas de protamina (NC) com núcleo de lipídeo, foram utilizados visando obter melhor aproveitamento na entrega de drogas. Em comparação, na modalidade *in vitro*, as NC's obtiveram permeabilidade de curcumina 30 vezes maior do que SNEDDS e NLC. Por outro lado, estes dois reduziram a secreção de TNF- $\alpha$  por macrófagos ativados por LPS. Já na modalidade *in vivo*, os NLC's foram os únicos a diminuir consideravelmente a infiltração de neutrófilos e a secreção de TNF- $\alpha$ . Desse modo, destaca-se que não existe uma relação diretamente proporcional entre permeabilidade de curcumina e eficácia no tratamento da DII, visto que, por exemplo, NLC apresentou menor permeabilidade *in vitro* e maior eficácia *in vivo* perante NC. Com isso, conclui-se que o mecanismo central de eficácia não é a promover apenas permeabilidade, mas priorizar o aumento de retenção de curcumina no sítio intestinal.

Diferentemente do primeiro, outro artigo, de Sareen et al. (2016), utilizou microesferas de quitosana carregadas com curcumina e revestidas com Eudragit para o tratamento da UC. Foi possível verificar que tal preparo obteve picos menos intensos quando comparado à administração de curcumina livre, possibilitando uma liberação controlada e não prematura. Somado a isso, o estudo de biodistribuição de órgãos *in vivo* evidenciou quantidade insignificante de curcumina no estômago e no intestino delgado, comprovando a integridade da microesfera no trato gastrointestinal superior. Adicionalmente ao estudo histopatológico, demonstrou-se redução significativa na gravidade e extensão provocadas pela UC em uso sistema de microesferas quando comparado à administração de curcumina pura, inferindo que as formulações dependentes de pH desenvolvidas são promissoras no tratamento da UC. Corroborando com as descrições anteriores, o último artigo avaliou a liberação local de curcumina por nanopartículas poliméricas sensíveis ao pH (NPs) combinadas com ácido poli lactídeo-co-glicólido (PLGA) e polímero polimetacrilato (Eudragit), confirmando o aumento da permeabilidade de curcumina quando comparado a curcumina em suspensão e a redução da liberação de TNF- $\alpha$  por macrófagos ativados por LPS. Na modalidade *in vivo*, houve redução da infiltração de neutrófilos e também redução da liberação de TNF- $\alpha$ , revelando grande semelhança à estrutura do cólon do grupo controle (BELOQUI et al., 2014). Desse modo, infere-se que, embora com particularidades, ambos os artigos apoiam o uso de sistemas de nanopartículas para a administração de curcumina para a DII.

O grupo 5 é constituído por um estudo que avalia os efeitos da curcumina perante a ativação de mediadores proteicos na DII, através de biópsias da mucosa intestinal de indivíduos com DC ou UC. Nesse sentido, a curcumina possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, as quais são evidenciadas pela inibição da acetilação, modificação da sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK), ativação de PPAR- $\gamma$  e supressão de NF- $\kappa$ B, transdutor de sinal e ativador da transcrição-3, ciclo-oxigenase-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. No estudo citado, o preparo dos miofibroblastos colônicos, somado à técnica de ELISA para avaliação das citocinas, western blot para p38, NF- $\kappa$ B e metaloproteinase-3 e imunofluorescência para NF- $\kappa$ B foram comparados entre os grupos controle e tratado com curcumina. Foi possível demonstrar que, a curcumina reduziu consideravelmente a fosforilação da p38, suprimiu a citocina pró-inflamatória IL-1 $\beta$ , aumentou a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10 e diminuiu a produção de metaloproteinase-3 (MMP-3) nos miofibroblastos colônicos. Sendo assim, é possível concluir que os efeitos da curcumina foram comprovados nas análises das biópsias de mucosa intestinal, surgindo como possível terapêutica adjuvante ao tratamento de indivíduos com DII (EPSTEIN et al., 2009).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego da Revisão Integrativa de Literatura como metodologia para analisar as publicações sobre o efeito da cúrcuma e suas variações nas doenças inflamatórias intestinais surge como fator preponderante para instaurar a neoadjuvância terapêutica como aliada ao tratamento tradicional padronizado. Destarte, nessa revisão foi evidenciado o potencial da cúrcuma mediante distintas formulações para minimizar impactos inflamatórios e lesões colônicas, corroborado por diversas pesquisas descritas que obtiveram resultados muito promissores nas experimentações desenvolvidas. Desse modo, espera-se elucidar e compactar as discussões sobre as informações mais relevantes acerca do tema abordado.

## REFERÊNCIAS

ARAFI, Hossam M.; HEMEIDA, Ramadan A.; EL-BAHRAWY, Ali I. M.; HAMADA, Farid M. A. Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis murine model. **Food Chem Toxicol.** n. 47(6). p.1311-7, 2009.

BASTAKI, Salim M.A.; AL AHMED, Mohamed M.; AL ZAABI, Ahmed et al. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. **BMC Complement Altern Med.** vol. 23, n. 16, p. 72, 2016.

BELOQUI, Ana; MEMVANGA, Patrick B.; COCO, Régis; REIMONDEZ-TROITIÑO, Sonia et al. A comparative study of curcumin-loaded lipid-based nanocarriers in the treatment of inflammatory bowel disease. **Colloids Surf B Biointerfaces.** n. 143, p. 327-335, 2016.

BELOQUI, Ana; COCO, Régis; MEMVANGA, Patrick B. et al. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. **Int J Pharm.** vol 473(1-2), p. 203-12, 2014.

BLANCO-GARCÍA, Estefanía; OTERO-ESPINAR, Francisco; BLANCO-MÉNDEZ, José; LEIRO-VIDAL, José Manuel; LUZARDO-ALVAREZ, Asteria. Development and characterization of anti-inflammatory activity of curcumin-loaded biodegradable microspheres with potential use in intestinal inflammatory disorders. **Int J Pharm.** n. 518(1-2), p. 86-104, 2017.

CAMBUI, S. R. Yan; NATALI, M. R. Maria. Inflammatory Bowel Disease: narrative literature review. **Revista Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v.17, n.3, p.116-119, 2015.

COONEY, Janine M.; BARNETT, Matthew P. G.; DOMMELS, Yvonne E. M; BREWSTER, Diane et al. A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon inflammation in the Mdr1a(-/-) mouse model of inflammatory bowel disease. **J Nutr Biochem.** vol. 27, p. 181-92, 2016.

DEI CAS, Michele; GHIDONI, Riccardo. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. **MDPI-Nutrients.** v.11 (9), 2019.

EPSTEIN, Jenny; DOCENA, Guilherme; MACDONALD, Thomas T.; SANDERSON, Ian R. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1beta

and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. **Br J Nutr.** n. 103(6), p. 824-32, 2009.

GASPARINI, Rodrigo Galhardi, SASSAKI, Ligia Yukie, SAAD-HOSSNE, Rogerio. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clin Exp Gastroenterol.** vol 11, p. 423-9, 2018.

GOPI, Sreeraj; AMALRAJ, Augustine; JUDE, Shintu; VARMA, Karthik et al. Preparation, characterization and anti-colitis activity of curcumin-asafetida complex encapsulated in turmeric nanofiber. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.** vol. 1, n. 81, p. 20-31, 2017.

GUPTA, C. Subash; PATCHVA, Sridevi; KOH, Wonil; AGGARWAL, B. Bharat.. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. **Clinical and experimental pharmacology & physiology.** vol. 39,3 (2012): 283-99.

HANAI, Hiroyuki; LIDA, Takayuki; TAKEUCHI, Ken; WATANABE, Fumitoshi et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Clin Gastroenterol Hepatol.** n. 4(12), p.1502-6, 2006.

KAMM, A. Michael. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. **Elsevier Ltd.** vol. 390, n. 10114, p. 2741-2742, 2017.

KESSEHWANI, Siddharth S; AHMAD, Rizwan; BAKKARI, Mohammed Ali et al. Site-directed non-covalent polymer-drug complexes for inflammatory bowel disease (IBD): Formulation development, characterization and pharmacological evaluation. **J Control Release,** n. 290, p. 165-179, 2018 .

LOGANES, Claudia; LEGA, Sara; BRAMUZZO, Matteo; BRUMATTI, Liza V. et al. Curcumin Anti-Apoptotic Action in a Model of Intestinal Epithelial Inflammatory Damage. **Nutrients.** vol. 6; n, 9(6). p. 578, 2017.

MALHEIROS, Anna Paula Rocha; TEIXEIRA, Magaly Gemio; SCANAVINI NETO, Arceu; SILVA FILHO, Edésio Vieira; RODRIGUES, Leonardo Correa de Oliveira; THIERRY, Roberta; NAHAS, Sergio; CECCONELLO, Ivan. Tratamento da Doença de Crohn com Infliximabe: Primeira Opção? ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva,** v. 22, n. 2, p. 101-104, 2009.

MASOODI, Mohsen; MAHDIABADI, Mohammad Ali; MOKHTARE, Marjan; AGAH, Sharam et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial. **J Cell Biochem.** n. 119(11), p. 9552-9559, 2018.

MCCANN, Mark J.; JOHNSTON, Sarah; REILLY, Kerri et. al. The effect of turmeric (Curcuma longa) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease. **Nutrients.** vol 13, n. 6(10), p.4178-90, 2014.

MIDURA-KIELA, Monica T; RADHAKRISHNAN, Vijayababu M; LARMONIER, Claire B et al. Curcumin inhibits interferon- $\gamma$  signaling in colonic epithelial cells. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** n. 302(1): G85-96, 2012.

- MOGHADAM, Adel Rezaei et al. Protective effect of turmeric extract on methotrexate induced intestinal damage and oxidative stress. **Chinese Journal Of Natural Medicines**, [s.l.], v. 11, n. 5, p.477-483, set. 2013.
- MOHER, David; SHAMSEER, Larissa; CLARKE, Mike; GHERSI, Davina; LIBERATI, Alessandro et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statemente. **Systematic Reviews**. n. 1, 2015.
- NG, C. Siew; SHI, Y. Hai; HAMIDI, Nima; UNDERWOOD, E. Fox; THANG, Whitney; BENCHIMOL, I. Eric et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Elsevier Ltd**. vol. 390, n. 10114, p. 2769-2778, 2017.
- OSIKOV, M. V.; SIMONYAN, E.V.; BAKEEVA, A. E.; OGNEEVA, O.I. Antioxidant Effects of Turmeric Extract in Rectal Suppositories of Original Composition in Experimental Crohn's Disease. *Bull Exp Biol Med*. n.169(3), p. 342-346, 2020.
- PAPACOSTA, Nicolas Garcia; NUNES, Gabriel Martins; PACHECO, Renato Jácomo; CARDOSO, Macaulay Viturino; GUEDES, Virgílio Ribeiro, Doença de Crohn: Um artigo de revisão, **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 25-35, 2017.
- QIAO, Hongzhi; FANG, Dong; CHEN, Jing; SUN, Yuan; KANG, Chen et al. Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease. **Drug Deliv**. n. 24(1), p. 233-242, 2017.
- SAREEN, Rashmi; JAIN, Nitin; RAJKUMARI, Ananya; DHAR, K L. Curcumin loaded microsponges for colon targeting in inflammatory bowel disease: fabrication, optimization, and in vitro and pharmacodynamic evaluation. **Biomed Res Int**. n. 2014, p. 340701, 2014.
- SAREEN, Rashmi; JAIN, Nitin; RAJKUMARI, Ananya; DHAR, K L. pH triggered delivery of curcumin from Eudragit-coated chitosan microspheres for inflammatory bowel disease: characterization and pharmacodynamic evaluation. **Drug Deliv**. n. 23(1), p. 55-62, 2016.
- SINGLA, Vikas et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis — A randomized, placebo-controlled, pilot study. **Journal Of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.208-214, 2014.
- SHARMA, Manu; SHARMA, Shipra; WADHWA, Jyoti. Improved uptake and therapeutic intervention of curcumin via designing binary lipid nanoparticulate formulation for oral delivery in inflammatory bowel disorder.**Artif Cells Nanomed Biotechnol**. n. 47(1), p. 45-55, 2019.
- TODEN, Shusuke; THEISS, Arianne L.; WANG, Xuan; GOEL, Ajay. Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin in dextran sulfate sodium-induced colitis. **Sci Rep**. vol. 11, n. 7(1), p. 814, 2017.
- TRIVEDI, Mahendra Kumar; MONDAL, Sambhu Charan; GANGWAR, Mayank; JANA, Snehasis. Immunomodulatory potential of nanocurcumin-based formulation. **Inflammopharmacology**. n. 25(6), p. 609-619, 2017.