

*Campus* Realengo

Bacharelado em Farmácia

Talita Fernandes  
Corrêa

Influência de Alimentos  
Funcionais em Doenças  
Autoinflamatórias, com  
Ênfase na Febre  
Familiar do  
Mediterrâneo

Rio de Janeiro

2021

TALITA FERNANDES CORRÊA

INFLUÊNCIA DE ALIMENTOS FUNCIONAIS EM DOENÇAS  
AUTOINFLAMATÓRIAS, COM ÊNFASE NA FEBRE FAMILIAR DO  
MEDITERRÂNEO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Paula de Miranda  
Costa Maciel

Rio de Janeiro  
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Karina Barbosa dos Santos

Bibliotecária - CRB 7 nº 6212

C824

Corrêa, Talita Fernandes

Influência de alimentos funcionais em doenças autoinflamatórias, com ênfase na febre familiar do Mediterrâneo. / Talita Fernandes Corrêa, 2021.

38f. : il

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Profª Drª Paula de Miranda Costa Maciel

1. Alimento funcional. 2. Doenças autoinflamatórias. 3. Polifenóis. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realeno. II. Maciel, Paula de Miranda Costa . III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

TALITA FERNANDES CORRÊA

INFLUÊNCIA DE ALIMENTOS FUNCIONAIS EM DOENÇAS  
AUTOINFLAMATÓRIAS, COM ÊNFASE NA FEBRE  
FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovado em .

Banca Examinadora

---

Prof. Dsc. Paula de Miranda Costa Maciel - (Orientadora)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ/*campus* Realengo)

---

Prof. Dsc. Camila Alves Bandeira Falcão - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ/*campus* Realengo)

---

Prof. Dsc. Itallo Collopy Junior - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ/*campus* Realengo)

---

Prof. Dsc. Elisa Suzana Carneiro Pôças - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ/*campus* Realengo)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar à Deus, pois sem a ajuda Dele, eu não seria nada e não estaria trilhando uma linda jornada.

À minha mãe, Rose, que fez de tudo por mim durante todos os momentos e que sempre me apoiou na busca por meus sonhos.

Ao meu irmão, Leandro, que sempre me acolheu durante os momentos difíceis, se alegrou com minhas conquistas e me inspirou a ser uma pessoa e profissional cada vez melhor.

À minha avó, Ivone, que sempre teve uma palavra de sabedoria para me ensinar nos momentos difíceis.

Ao meu pai, Wander (*in memoriam*), e avô, Alberto (*in memoriam*), que me inspiraram a fazer sempre o meu melhor, com força e determinação.

A minha orientadora, Paula, pela amizade, carinho, incansável dedicação e orientação na elaboração desse trabalho.

Ao meu namorado, Matheus, que aguentou os finais de semana ocupada com trabalhos e estudos, estando sempre ao meu lado com muito carinho e amor, me apoiando e ajudando a nunca desistir.

Às minhas amigas, Elisa e Priscila que dividiram momentos incríveis comigo durante a graduação.

Por fim, agradeço à instituição que me proporcionou o grande sonho de ser farmacêutica, IFRJ, e à todos os professores que fizeram parte dessa jornada.

CORRÊA, Talita Fernandes. Influência de alimentos funcionais em doenças autoinflamatórias, com ênfase na febre familiar do mediterrâneo. 39 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *campus* Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## RESUMO

As síndromes autoinflamatórias são consideradas imunodeficiências primárias, pois são causadas por mutações em genes que codificam proteínas que têm papel fundamental na regulação da resposta inflamatória. São caracterizados por episódios recorrentes e de curta duração de febre e serosite. Alguns compostos bioativos encontrados nos alimentos, podem atuar impedindo esses estágios inflamatórios através da inibição de componentes essenciais para a ocorrência desses processos. Em decorrência do aumento da expectativa de vida, ampliou-se a busca por alimentos que não somente nutrissem o corpo, mas também proporcionassem melhorias na saúde e qualidade de vida do indivíduo. Por isso o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a fim de avaliar a influência dos alimentos funcionais em doenças autoinflamatórias, mais especificamente a Febre Familiar do Mediterrâneo. O levantamento foi realizado nas seguintes bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Os descritores utilizados foram "doenças hereditárias autoinflamatórias", "febre familiar do mediterrâneo", "alimento funcional", "agente antiinflamatório", "inflamassomas" e seus correspondentes em inglês. Ao revisá-los, verificou-se que o mecanismo patológico preciso das doenças autoinflamatórias ainda não foi definitivamente elucidado; entretanto, um novo complexo macromolecular, denominado inflamassoma, parece desempenhar um papel importante no controle da inflamação e pode estar envolvido na patogênese dessas doenças. Em relação aos alimentos funcionais, foi possível verificar que os benefícios para a saúde atribuídos a esses alimentos, estão ligados a presença de compostos fenólicos com propriedades antiinflamatórias e imunomoduladora, fazendo com que tais compostos hajam na modulação do inflamassoma, auxiliando assim no controle dos sintomas apresentados pelos pacientes das síndromes autoinflamatórias.

**Palavras-chave:** alimento funcional, doenças autoinflamatórias, polifenóis

CORRÊA, Talita Fernandes. Influence of functional foods on autoinflammatory diseases, with emphasis on mediterranean family fever. 39 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *campus* Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

### **ABSTRACT**

Autoinflammatory syndromes are considered primary immunodeficiencies because they are caused by mutations in genes that encode proteins that play a key role in regulating the inflammatory response. They are characterized by recurrent and short-lived episodes of fever and serosity. Some bioactive compounds found in food can act preventing these inflammatory stages by inhibiting essential components for the occurrence of these processes. As a result of the increase in life expectancy, the search for foods that not only nourished the body, but also provided improvements in the individual's health and quality of life, was expanded. Therefore, the objective of this work was to conduct a literature review in order to evaluate the influence of functional foods on autoinflammatory diseases, more specifically Mediterranean Family Fever. The survey was conducted in the following databases: US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). The descriptors used were "autoinflammatory hereditary diseases", "Mediterranean family fever", "functional food", "anti-inflammatory agent", "inflammasomes" and their corresponding in English. When reviewing them, it was found that the precise pathological mechanism of autoinflammatory diseases has not yet been definitively elucidated; however, a new macromolecular complex, called inflammasome, seems to play an important role in the control of inflammation and may be involved in the pathogenesis of these diseases. In relation to functional foods, it was possible to verify that the health benefits attributed to these foods are linked to the presence of phenolic compounds with anti-inflammatory and immunomodulatory properties, causing such compounds to be modulated by the inflammasome, thus assisting in the control of symptoms presented by patients of autoinflammatory syndromes.

**Keywords:** functional food, self-inflammatory diseases, polyphenols

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                |  |
|----------------|--|
| AINES          | Anti-inflamatórios Não Esteroidais                                   |
| FFM            | Febre Familiar do Mediterrâneo                                       |
| SAI            | Síndromes autoinflamatórias  |
| NF- $\kappa$ B | Fator Nuclear Kappa B  |
| TNF- $\alpha$  | Fator de Necrose Tumoral   |
| IL-1 $\alpha$  | Interleucina 1 alfa  |
| IL-6           | Interleucina 6   |
| IL-8           | Interleucina 8   |
| IL-1           | Interleucina 1   |
| IL-1 $\beta$   | Interleucina 1 beta  |
| INF $\gamma$   | Interferon gama  |
| LILACS         | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde         |
| ANVISA         | Agência de Vigilância Sanitária                                      |
| <i>PubMed</i>  | <i>US National Library of Medicine National Institutes of Health</i> |
| <i>SciELO</i>  | <i>Scientific Electronic Library Online</i>                          |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>09</b> |
| <b>2 DESENVOLVIMENTO.....</b>   | <b>13</b> |
| 2.1 METODOLOGIA .....   | 13        |
| 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 13        |
| <b>2.2.1 Febre Familiar do Mediterrâneo .....</b>                       | <b>16</b> |
| 2.2.1.1 Manifestações Clínicas.....                                     | 17        |
| 2.2.1.2 Diagnóstico.....  | 18        |
| 2.2.1.3 Gene MEFV e proteína pirina .....                               | 20        |
| 2.2.1.4 Inflamassoma Pirina/Marenostrina .....                          | 21        |
| 2.2.1.5 Inflamassoma NLPR3 .....  | 22        |
| 2.2.1.6 Tratamento.....   | 24        |
| <b>2.2.8 Alimentos Funcionais com propriedades antiinflamatórias ..</b> | <b>25</b> |
| 2.2.8.1 Azeite de Oliva Extra Virgem.....                               | 26        |
| 2.2.8.2 Própolis Orgânica Brasileira .....                              | 27        |
| 2.2.8.3 Grãos de Quinoa e Amaranto .....                                | 30        |
| 2.2.8.4 Cúrcuma .....   | 31        |
| <b>3 CONCLUSÃO .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>36</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

As síndromes autoinflamatórias (SAI) são consideradas imunodeficiências primárias, por serem causadas por mutações em genes que codificam proteínas que têm papel fundamental na regulação da resposta inflamatória. Sendo assim, torna-se necessária a diferenciação das doenças autoimunes. Devido aos aspectos clínicos, essas duas síndromes são frequentemente confundidas, porém as SAI não apresentam linfócitos T autorreativos, nem níveis elevados de autoanticorpos circulantes (JESUS *et al.*, 2010).

Devido a sua natureza genética, a maioria dessas doenças ocorre, na primeira infância, mas existem casos em que o diagnóstico é feito na fase adulta. Clinicamente as SAI são caracterizadas por episódios recorrentes de febre, sinais e sintomas inflamatórios cutâneos, oculares, osteoarticulares, musculares, gastrintestinais, neurológicos e de serosas. Os episódios de inflamação normalmente são intercalados por períodos de ausência de sintomas e completo bem-estar. A febre recorrente pode apresentar-se em intervalos regulares ou irregulares e raramente de forma contínua. Porém, apesar de frequente, esses episódios de febre não são imprescindíveis para o diagnóstico dessas condições (FEDERICI; CAORSI; GATTORNOM, 2012).

As principais SAI descritas atualmente são: Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM), Síndrome de Hiperimmunoglobulinemia D (HIDS), Síndrome Periódica Associada ao Receptor de TNF (TRAPS), Síndrome de CINCA (síndrome crônica infantil neurológica cutânea e articular), Síndrome Autoinflamatória Familiar Associada ao Frio (FCAS), Síndrome de Muckle-Wells (SNW), Síndrome de pioderma gangrenoso, artrite piogênica e acne (PAPA), Febre Periódica, estomatite aftosa, Faringite, Adenite (PFAPA) (GOMES; GOMES; CONDE, 2010).

Por serem raras, as Síndromes autoinflamatórias não são muito conhecidas pela população em geral, acarretando prejuízos para o seu tratamento e diagnóstico. A Febre Familiar do Mediterrâneo, por exemplo, por ser ligada à genética de povos do mediterrâneo, como turcos, armênios

e árabes, e apresentar uma incidência de aproximadamente apenas 10.000 pessoas afetadas em todo o mundo, não é levada em consideração na hora do diagnóstico (DE ARMAS *et al.* 2013). Neste sentido, é fundamental alertar os clínicos para sua existência e para os principais dados da anamnese que podem ser sugestivos, diminuindo assim as chances de complicações ocasionadas pela falta de tratamento.

De acordo com Sanders (1998), os alimentos têm uma grande influência na condição do homem e existe uma clara relação entre os alimentos que consumimos e a nossa saúde, que podem contribuir para além da fonte de calorias e nutrientes, mas também para a manutenção da saúde. O conceito de alimento funcional foi introduzido no Japão em meados de 1980, através de um programa do governo, que tinha como objetivo desenvolver alimentos saudáveis para uma população que envelhecia e apresentava uma grande expectativa de vida. Conceito esse, que referencia alimentos usados como parte de uma dieta normal que demonstram benefícios fisiológicos, além das funções básicas nutricionais.

Na maioria dos países não existe uma definição legislativa para alimento funcional (SIRO *et al.* 2008). O Ministério da saúde através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou os alimentos funcionais através da resolução ANVISA/MS 19/99, que aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registo de Alimentos com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde em sua Rotulagem. De acordo com a ANVISA, alimento funcional é aquele alimento ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido como parte da dieta habitual, produz efeitos benéficos à saúde. Propondo ainda que o alimento funcional deve apresentar evidências científicas de propriedade funcional, ensaios nutricionais, fisiológicos ou toxicológicos, ensaios bioquímicos, estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos que reconheçam as propriedades e características do produto (BRASIL, 1999).

Dentre os compostos bioativos existentes na natureza, a maioria foi primeiramente testado pela população por metodologias tradicionais ou de medicina popular, normalmente, após a popularização de um determinado

potencial terapêutico, o mesmo vira alvo de estudo e sua real eficácia é avaliada por pesquisadores. Os compostos benéficos presentes nos alimentos são investigados intensamente por possuírem propriedades que auxiliam na saúde humana, apresentando evidências científicas do potencial destes compostos bioativos (LANDETE, 2013).

É possível classificar os compostos funcionais em: probióticos e prebióticos, os quais afetam de forma benéfica o desenvolvimento da flora microbiana no intestino (REIG; ANESTO, 2002); alimentos sulfurados e nitrogenados, alimentos que protegem contra a carcinogênese e mutagênese, sendo ativadores de enzimas na detoxificação do fígado (ANJO, 2004); vitaminas antioxidantes, agentes que podem prevenir ou reduzir as lesões causadas por radicais livres, agindo diretamente na neutralização da ação desses radicais livres ou participar indiretamente de sistemas enzimáticos com essa função (SHAMI; MOREIRA, 2004); ácidos graxos poliinsaturados, que apresentam características antiinflamatórias, anticoagulantes, vasodilatadoras e antiagregante; fibras solúveis e insolúveis, estas estimulam a motilidade intestinal, aumentam a excreção de ácidos biliares, tem propriedades antioxidantes e hipocolesterolêmicas. Aquelas, tendem a formar géis em contato com água, aumentando a viscosidade dos alimentos parcialmente digeridos no estômago e auxiliam na diminuição dos níveis de triglicerídeos, colesterol e na redução da insulinemia; compostos fenólicos, que serão o foco desse estudo (RODRÍGUEZ *et al.*, 2003).

Os polifenóis formam um grupo complexo de moléculas que estão presentes na maioria das frutas e vegetais, e fazem parte da defesa da planta contra patógenos, animais ou radiação ultravioleta (RUDNICKI *et al.*, 2007). Quimicamente, são formados por um ou mais anéis aromáticos, ligados a grupos hidroxila, e de acordo com o número de anéis fenólicos e elementos estruturais ligados a eles, os polifenóis podem ser classificados em diferentes grupos (PANDEY; RIZVI, 2009).

Atualmente estão descritos cerca de 8000 polifenóis, sendo os grupos de maior representatividade os ácidos fenólicos, os flavonóides, os

estilbenos e as ligninas (MANACH *et al.*, 2004; PANDEY; RIZVI, 2009). O interesse no estudo de compostos fenólicos dos alimentos é decorrente da capacidade de eliminar radicais livres e seus efeitos sobre a saúde humana (BRAVO, 1998).

Mostra-se importante a realização desse estudo, devido à escassez bibliográfica nas bases de dados nacionais e internacionais, onde não foi possível encontrar estudos relacionados ao papel do alimento funcional como benefício para a saúde dos portadores das SAI.

A necessidade de compreender a influência de alimentos funcionais em doenças autoinflamatórias é de grande valia para o bem-estar e qualidade de vida dos portadores, tendo em vista a facilidade de acesso a tais alimentos e a contribuição positiva para a manutenção da saúde quando usados em concomitância com o tratamento medicamentoso correto.

A partir disso, chegamos as seguintes questões: Os alimentos funcionais podem influenciar positivamente em doenças autoinflamatórias? Quais substâncias presentes nesses alimentos são responsáveis por este efeito?

Sendo assim este trabalho tem como objetivo geral, realizar uma revisão bibliográfica a fim de avaliar a influência dos alimentos funcionais em doenças autoinflamatórias; apontar quais alimentos funcionais estão associados a estas doenças, mais especificamente a Febre Familiar do Mediterrâneo; identificar os componentes bioativos presentes nestes alimentos e avaliar o mecanismo de ação desempenhado por eles.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

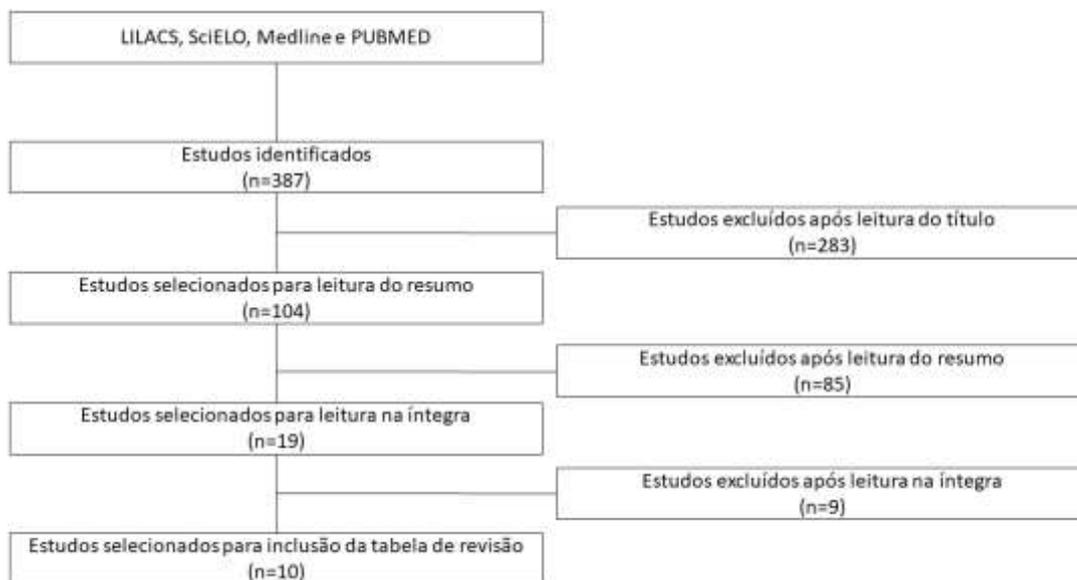
No presente trabalho foi realizada uma revisão integrativa, onde foram utilizadas as seguintes bases de dados: LILACS (BVS), SciELO (BVS), Medline (BVS) e PUBMED. Os descritores utilizados para o levantamento bibliográfico foram: Doenças Hereditárias Autoinflamatórias, Febre Familiar do Mediterrâneo, Alimento Funcional, Agente Antiinflamatório, Inflamassomos, e seus correspondentes em inglês, sendo pesquisadas de forma isolada e em diferentes combinações, fazendo uso também dos operadores booleanos.

A pesquisa foi realizada entre março e setembro de 2021 e o período estabelecido para este levantamento foram os últimos 20 anos. Como critério de exclusão foram desconsiderados artigos incompletos e que, após a leitura dos títulos e resumos, não se aplicavam ao tema.

### **2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A identificação e seleção dos artigos foi realizada conforme o fluxograma 1.

Os 10 artigos selecionados foram analisados na íntegra a fim de elucidar a relação entre o consumo de alimentos funcionais com propriedades antiinflamatórias e as doenças autoinflamatórias (Quadro 1).

**Fluxograma 1** – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos**Quadro 1** – Lista de artigos selecionados para a revisão de literatura.

| AUTORES E ANO                    | TEMA  | CONCLUSÃO   |
|----------------------------------|---|---|
| <b>Fonnesu e cols. (2008)</b>    | Revisão de literatura com a atenção voltada para as características clínicas, os sintomas prodrômicos do ataque e, o genótipo e correlações fenotípicas, mencionando brevemente os possíveis fatores desencadeantes da Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM). Fornecendo as informações recentemente adquiridas sobre a patogênese e o tratamento da doença.                 | O estudo concluiu que a descoberta do inflamassoma abriu novas perspectivas na patogênese das doenças autoinflamatórias e também que a colchicina desempenha um papel importante no controle dos sintomas da doença, possibilitando assim uma melhora na qualidade de vida do paciente. |
| <b>Vinceneux e cols. (2005)</b>  | Revisão de literatura que visa relatar os achados clínicos e laboratoriais, relacionados a Febre Familiar do Mediterrâneo.  | O estudo concluiu que a descoberta do gene da FFM transformou as condições para o diagnóstico da doença.  |
| <b>Petrushkin e cols. (2015)</b> | Revisão de literatura que discute os polimorfismos comuns no gene MEFV, bem como o papel da pirina na patogênese da doença, explora relatos de caso de características oftalmológicas apresentadas por pacientes, a transformação no prognóstico dos pacientes gerada pelo uso da colchicina, sua justificativa de uso, bem como as evidências de novos agentes biológicos. | O artigo concluiu que a FFM é uma condição importante que causa morbidade significativa em certas regiões do mundo, porém as patologias oculares são raras, por isso é necessário um grande preparo para que ocorra o diagnóstico correto o mais rápido possível.                       |

|                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
|                                  |  |   |
| <b>Laganà e cols. (2019)</b>     | Revisão de literatura que tem por objetivo destacar as atividades antibacteriana, antifúngica e antiinflamatória de vários compostos fenólicos normalmente encontrados em certos alimentos, relatando o interesse crescente dos consumidores por alimentos saudáveis, tendo como tendência atual os alimentos que não apenas nutrem, mas também apresentam ativos na proteção da saúde humana devido ao enriquecimento em metabólitos secundários bioativos.   | O estudo concluiu que o potencial dos compostos fenólicos é ilimitado, tornando-os não apenas pilares de nutrição adequada, mas soluções reais para problemas de saúde emergentes, incluindo a preservação de alimentos, o tratamento de infecções bacterianas ou virais e o suporte de terapias antiinflamatórias. |
| <b>Santangelo e cols. (2017)</b> | Revisão de literatura que apresenta como os polifenóis do azeite de oliva extra virgem podem modular os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas doenças inflamatórias imunomediadas, visando avançar na compreensão dos efeitos benéficos desse composto na saúde humana como por exemplo, atividades antioxidantes, antiinflamatórias, sensibilizadoras à insulina, cardioprotetoras, antiaterogênicas, neuroprotetoras, imunomoduladoras e anticâncer. Para a composição desse estudo foram usados artigos em inglês publicados até maio de 2017. | O artigo concluiu que o extrato de azeite de oliva extra virgem possui atividade em nível local e sistêmico na melhora dos processos inflamatórios, porém ainda são necessários mais estudos para que hajam dados suficientes para alcançar diretrizes nutricionais específicas                                     |
| <b>Nani e cols. (2019)</b>       | Estudo que relata a atividade antiinflamatória e antifúngica de uma própolis orgânica brasileira inexplorada (BOP6) e seus mecanismos de ação e toxicidade <i>in vivo</i> . Além disso, foi realizada uma análise química do BOP6 para identificar os compostos químicos que podem ser responsáveis pelas propriedades biológicas observadas.  | O estudo concluiu que os resultados apresentados sugerem que o BOP6 tem fortes propriedades antiinflamatórias e atua reduzindo a ativação do NF-kB e a liberação de TNF- $\alpha$ em macrófagos, reduzindo o influxo de neutrófilos para o foco inflamatório.   |
| <b>Tang e Tsao (2017)</b>        | Revisão de literatura com enfoque na composição fitoquímica das sementes de quinoa e amaranto, as atividades antioxidantes e antiinflamatórias dos nutrientes hidrofílicos (por exemplo, fenólicos, betacianinas) e lipofílicos (por exemplo, ácidos graxos, tocoferóis e carotenóides) e como estes contribuem para o potencial de saúde, especialmente na redução do risco de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, por exemplo, câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade.   | O estudo concluiu que fenólicos extraíveis dos grãos estudados, inibiram significativamente a liberação de fatores pró-inflamatórios.   |
| <b>Tsuda (2017)</b>              | Revisão de literatura na qual é discutida a química, o metabolismo e a absorção da curcumina, os seus produtos de degradação, metabólitos e suas possíveis funções. Além disso,  | O estudo concluiu que é necessário estabelecer mais estudos visando detectar se substâncias além da curcumina estão envolvidas  |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | <p>aborda a tendência da pesquisa para os aspectos de prevenção/supressão da obesidade e diabetes da curcumina e os estudos mais recentes sobre formulações de curcumina altamente dispersíveis em água e biodisponíveis. Buscando o esclarecimento da relação entre os benefícios da curcumina para a saúde e a formação de produtos e metabólitos de oxidação e degradação derivados desse composto, determinando assim se a curcumina ou outros componentes da cúrcuma são responsáveis por seus efeitos biológicos.</p> | <p>no processo apresentado. Também sinalizado a importância do desenvolvimento de formulações de alta biodisponibilidade, visando estudos futuros.</p>  |
| <p><b>Shaffer e cols. (2011)</b></p>      | <p>Revisão de literatura na qual foram compilados os vários efeitos e propriedades da curcumina. A revisão apresentada concentrou-se no conhecimento e pesquisa recentes como aplicações clínicas da curcumina e estudos clínicos, tendo como foco estudos publicados entre 2008 e 2011, demonstrando a lacuna entre a pesquisa pré-clínica e clínica.</p>  | <p>O artigo concluiu que a curcumina pode neutralizar o estado pró-inflamatório e parece afetar diretamente a eliminação e produção de ROS e o NF-kB, suprimindo assim o estado pró-inflamatório. É apontado também a necessidade de estudos clínicos adicionais visando analisar o perfil de segurança das doses, via de administração e biodisponibilidade.</p> |
| <p><b>Hassanza deh e cols. (2020)</b></p> | <p>Revisão de literatura onde são descritos os mecanismos da curcumina como um modulador do inflamassoma em doenças inflamatórias, a regulação da sinalização de NF-kB e secreção de interleucinas, mecanismo funcional mais proeminente da curcumina na modulação dos inflamassomas, exercendo assim o seu papel antiinflamatório principalmente por meio da regulação negativa dos inflamassomas de NLRP3.</p>  | <p>O estudo concluiu que o efeito curativo da curcumina foi bem estabelecido em estudos experimentais, porém ainda são necessários estudos com ensaios maiores e mais robustos. Buscando investigar a eficácia e biodisponibilidade da curcumina como uma terapia adjuvante nas doenças inflamatórias.</p>  |

### 2.2.1 Febre Familiar do Mediterrâneo

Segundo Fonnesu e colaboradores (2008) a Febre Familiar do Mediterrâneo, é a síndrome febril periódica mais frequente (cerca de 100.000 indivíduos afetados em todo o mundo) entre as síndromes autoinflamatórias, sendo causadas por mutações dos “genes autoinflamatórios”, cuja mutação é traduzida em uma ativação descontrolada e sem objetivo do processo inflamatório em resposta a estímulos inócuos. Quatro populações estão principalmente envolvidas com

alta prevalência de FFM: judeus, turcos, armênios e árabes.

De acordo com Vinceneux e Pouchot (2005), essa síndrome clínica é comparável em ambos os sexos, mas, na maior parte dos casos, a proporção observada foi de 3 homens para 2 mulheres, o que leva a considerar uma menor incidência do gene no sexo feminino.

#### 2.2.1.1 Manifestações Clínicas

Vinceneux e Pouchot (2005) relatam que os ataques aparecem repentinamente, e se repetem de maneiras completamente imprevisíveis, embora alguma regularidade às vezes tenha sido relatada. A febre é quase constante e está associada de forma variável a outros sintomas, em particular a sinais de inflamação aguda de uma serosa, como o peritônio ou a pleura ou excepcionalmente o pericárdio. Algumas convulsões são anunciadas pela ocorrência de pródromos (mal-estar, mudança de humor, dor abdominal), e às vezes há um fator desencadeante na origem do ataque, como um trauma leve, o início da menstruação ou um procedimento cirúrgico. Ocorrem calafrios intensos, crises abdominais agudas, que começam repentinamente em um sujeito, até então, com boa saúde e rapidamente a dor se espalha para todo o abdômen, em alguns casos acompanhada de irradiação torácica, escapular ou lombar e distensão abdominal, sendo silencioso à ausculta. Na ausência de intervenção, a dor começa a regredir após 6 a 12 horas e desaparece completamente em 24 a 48 horas.

De acordo com o estudo de Vinceneux e Pouchot (2005), as manifestações musculoesqueléticas podem ser crises agudas, que são constantes em um momento de evolução quando há lesão articular, podendo causar dor, às vezes, intensa e incapacitante. A FFM afeta principalmente as grandes articulações dos membros inferiores. Os sintomas musculares podem aparecer durante ataques agudos como mialgia localizada, e a dor geralmente é moderada e predomina nas extremidades inferiores, mas pode ser acompanhada por uma atrofia rápida

e, às vezes, intensa e prolongada. As manifestações cardíacas são raras e sinais de pele, como erupções cutâneas dolorosas são particularmente comuns.

No estudo de Petrushkin e colaboradores (2015) são apresentados relatos de manifestações oftalmológicas, embora essa patologia seja rara na FFM, foram relatados episódios esporádicos e casos publicados nos últimos 60 anos, como por exemplo, casos de corpos colóides, espisclerite e esclerite posterior e uveíte anterior.

De acordo com o apresentado no estudo de Fonnesu e colaboradores (2008), em quase todos os pacientes, o início da doença ocorre antes dos 30 anos de idade. Ocorrem ataques recorrentes que duram de 1 a 4 dias em média, e resolvem-se espontaneamente. Esses ataques podem ser desencadeados por diferentes tipos de fatores, muitos dos quais ainda são desconhecidos, porém os gatilhos conhecidos atualmente são estresse físico e emocional, exposição ao frio, refeições ricas em gordura e infecções corriqueiras, por exemplo. As manifestações clínicas são: febre de 38°C a 40°C, com duração de 12 a 72 horas sem responder aos antibióticos, mas normalmente estes sintomas desaparecem espontaneamente ao final da crise; dor abdominal, que pode ser localizada e difusa; dor torácica geralmente causada por pleurite e/ou pericardite; sendo a amiloidose, a complicação mais importante a longo prazo, pois sua localização predominante é renal sendo caracterizada por proteinúria persistente ou ingravescente, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica.

#### 2.2.1.2 Diagnóstico

De acordo com Fonnesu e colaboradores (2008) algumas pontuações foram elaboradas para definir objetivamente a gravidade da doença em um único paciente. Na pontuação de Pras (Quadro 2), cada parâmetro (idade de início, número de ataques por mês, presença de artrite, amiloidose ou erisipela e dose de colchicina por dia) é pontuado e a pontuação total define a gravidade da FFM em um único paciente: uma pontuação entre 3 e 5

corresponde a uma doença "leve", entre 6 e 8 a uma doença "intermediária", >9 a uma doença "grave". O diagnóstico é absolutamente baseado em sinais clínicos e em 2002, os critérios foram simplificados, fazendo-se o diagnóstico de FFM com base na presença de crises típicas (febre e serosite) e na resposta positiva à colchicina.

**Quadro 2-** Pontuação de Pras

| <b>PARÂMETROS</b>                  | <b>RECURSOS</b> | <b>PONTUAÇÃO</b> |
|------------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Idade de início</b>             | >31             | 0                |
|                                    | Entre 21 e 31   | 1                |
|                                    | Entre 11 e 20   | 2                |
|                                    | Entre 6 e 10    | 3                |
|                                    | <6              | 4                |
| <b>Número de ataques (por mês)</b> | <1              | 1                |
|                                    | Entre 1 e 2     | 2                |
|                                    | >2              | 3                |
| <b>Artrite</b>                     | Agudo           | 2                |
|                                    | Prolongado      | 3                |
| <b>Erisipela - eritema</b>         | -               | 2                |
| <b>Amiloidose</b>                  | -               | 3                |
| <b>Dose de colchicina (mg/dia)</b> | 1               | 1                |
|                                    | 1,5             | 2                |
|                                    | 2               | 3                |
|                                    | >2              | 4                |

FONTE: FONNESU (2008)

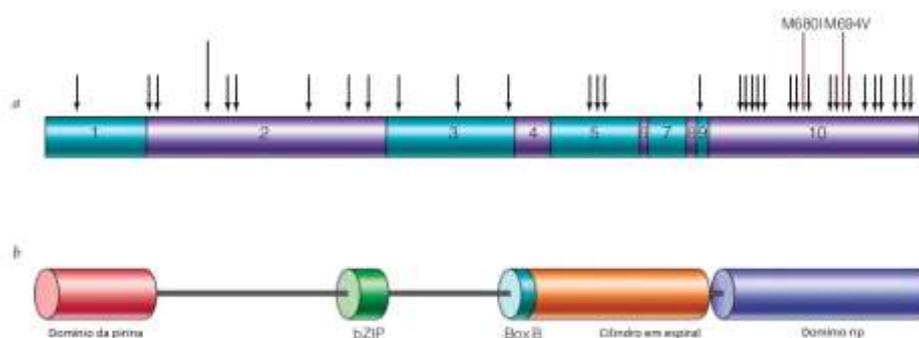
Segundo Vinceneux e Pouchot (2005) a descoberta do gene da doença periódica transformou as condições para o diagnóstico, ao revelar mutações específicas, possibilitando assim a sua confirmação. Antes, como mostrado por Fonnesu e colaboradores (2008), o diagnóstico era puramente clínico, pois não havia um marcador biológico específico para a doença. No estudo também foram relatadas anormalidades laboratoriais que podem auxiliar na obtenção do diagnóstico correto, as quais são a hiperleucocitose e o aumento da taxa de sedimentação de glóbulos vermelhos.

### 2.2.1.3 Gene Mefv E Proteína Pirina

É descrito no estudo de Fonnesu e colaboradores (2008) que o gene MEFV foi descoberto em 1997, ele está localizado no cromossomo 16 e contém 3.505 nucleotídeos, montados em 10 exons, representado na figura abaixo pela região "a". A Febre Familiar do Mediterrâneo é uma doença autossômica recessiva e sua expressão fenotípica deve depender da presença de um genótipo homocigoto ou heterocigoto para o MEFV.

De acordo com o mesmo estudo, o verdadeiro mecanismo patogênico foi parcialmente elucidado somente após a identificação da pirina/marenostrina, representada na figura 1 pela região "b" onde o domínio da pirina se localiza no terminal N e o domínio de rip, que transporta as mutações associadas ao fenótipo mais grave, se localiza no terminal C. A pirina/marenostrina é uma proteína básica de 781 aminoácidos, expressa exclusivamente em neutrófilos maduros e composta por quatro domínios, sendo o mais importante o domínio de pirina, que é dotado de um arranjo antiparalelo de 6  $\alpha$ -hélices através das quais se liga a domínios semelhantes com interações eletrostáticas úteis na montagem de um complexo macromolecular denominado inflamassoma (Fonnesu et al., 2008).

**Figura 1** – Gene MEFV e estrutura proteica da pirina/marenostrina.

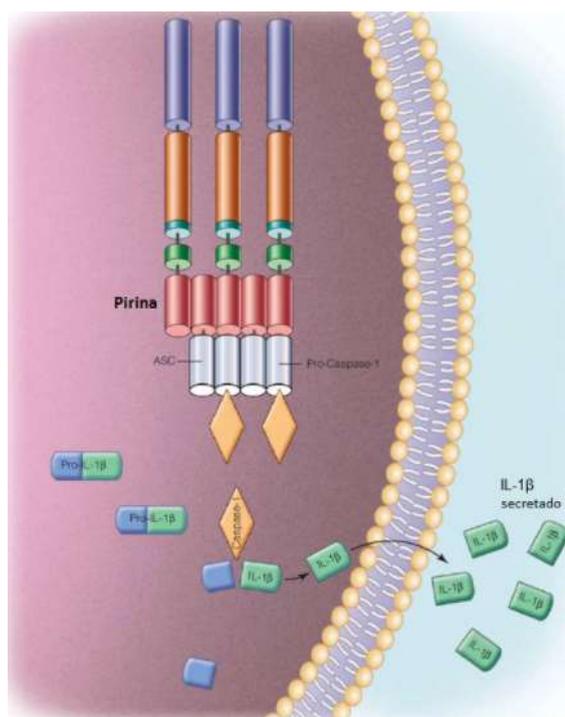


FONTE: DIAS (2015)

#### 2.2.1.4 Inflamassoma Pirina/Marenostrina

Segundo Fonnesu e colaboradores (2008) a descoberta do inflamassoma abriu novas perspectivas na patogênese das doenças autoinflamatórias. Em condições normais, as interações proteína-proteína desencadeiam eventos complexos, que eventualmente resultam na formação de IL-1 $\beta$ . Geralmente, as mutações de proteínas do inflamassoma alteram sua função, levando aos chamados "distúrbios autoinflamatórios". Na FFM, as mutações de pirina causariam excesso na produção de IL-1 $\beta$  em resposta a estímulos banais (Figura 2). Concluindo-se assim que a pirina modula a atividade de várias proteínas envolvidas no inflamassomo, ligando-se a si mesmas. A pirina e, de forma mais eficiente, a pirina mutante participam na função do inflamassoma através do recrutamento da proteína de ligação ASC que, por sua vez, permite o recrutamento da pró-caspase 1. A caspase-1 é autoativada e libera o fragmento catalítico. O fragmento catalítico da caspase-1 faz a clivagem da pró-IL-1 $\beta$  e libera a forma ativa madura de IL-1 $\beta$ .

**Figura 2** – Inflamassoma pirina/marenostrina.

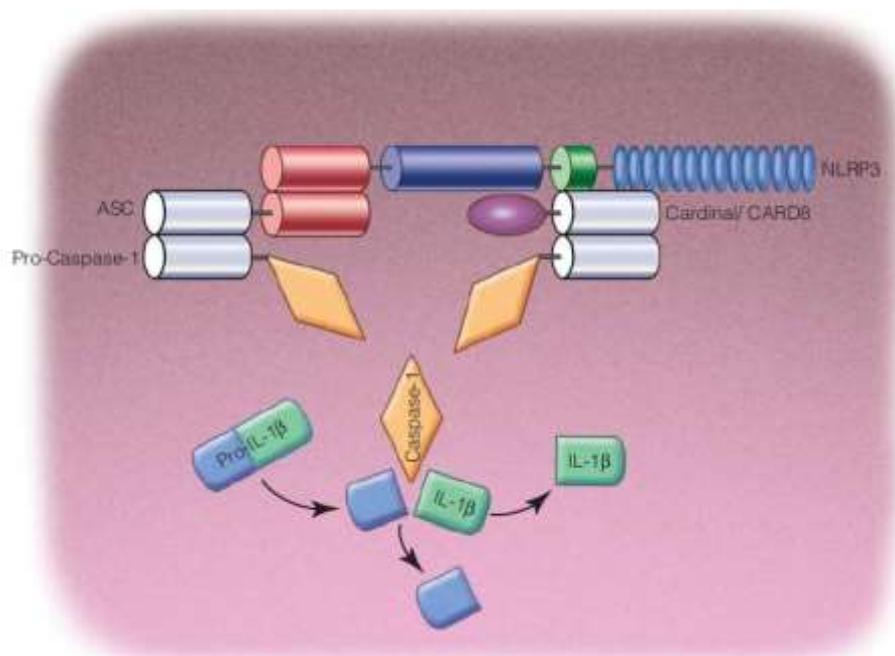


FONTE: DIAS (2015)

### 2.2.1.5 Inflamassoma NLRP3

Segundo Petrushkin e colaboradores (2015) muitos trabalhos no campo da autoinflamação tem se concentrado no papel de receptores NLRP3, que é um elemento-chave na ativação do sistema imunológico inato e que codifica a proteína criopirina que é um bloco de construção do complexo inflamassoma. Esses complexos contêm domínios de pirina, e quando combinados, são capazes de perpetuar a inflamação pela clivagem do precursor de IL-1 $\beta$  em seu peptídeo maduro por meio de uma via dependente de caspase-1. Acredita-se que a ativação do inflamassoma NLRP3 esteja associada à FFM. O NLRP3 recruta a proteína ligante ASC para o domínio da pirina e o cardinal/CARDS para o domínio de LRR. As duas proteínas recrutam caspase-1 que, por proximidade, é autoativada/clivada, liberando o domínio catalítico ativo. O domínio catalítico da caspase-1 faz a clivagem da pró-IL-1 $\beta$ , liberando IL-1 $\beta$  ativa madura. As mutações de NLRP3 são autoativadas, permitindo a montagem do inflamassoma sem estímulos primários (Figura 3).

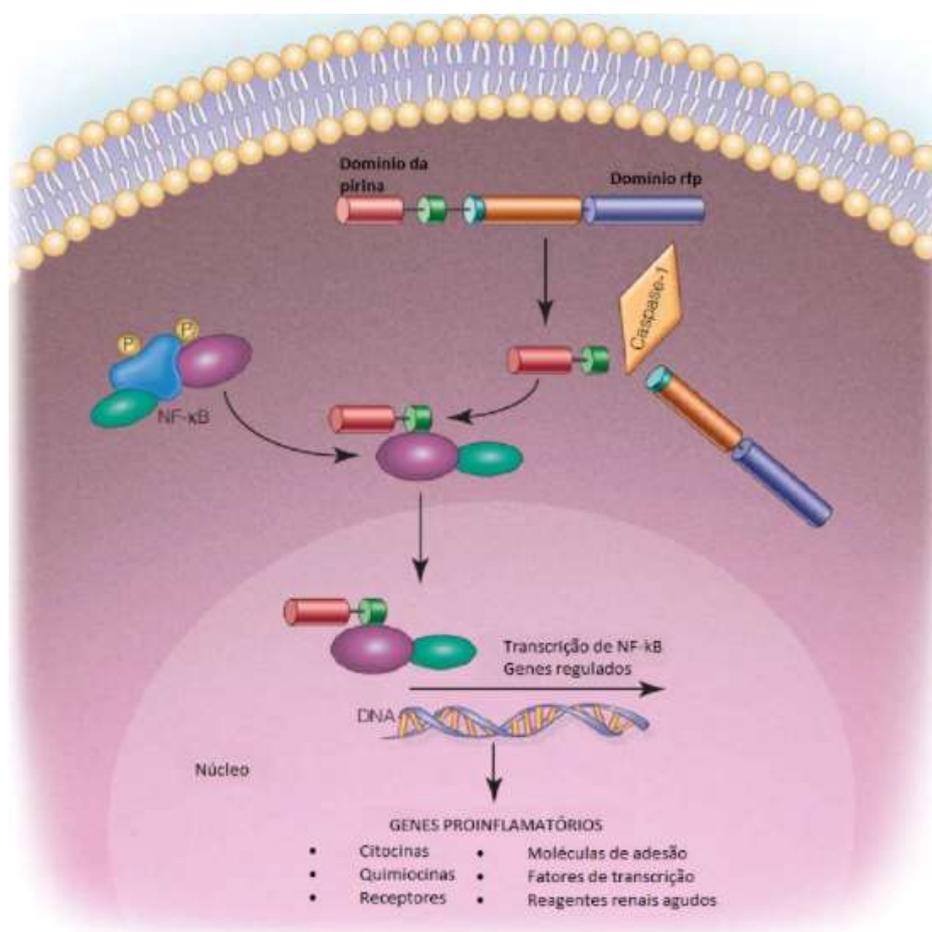
**Figura 3** – Inflamassoma NLRP3/Criopirina.



FONTE: DIAS (2015)

Dentro dessa estrutura, segundo Petrushkin e colaboradores (2015), a clivagem da pirina é feita pela caspase-1, liberando o fragmento do terminal-N contendo o domínio da pirina. O domínio da pirina se liga ao complexo NF- $\kappa$ B e se movimenta para o núcleo, onde promove a transcrição de genes responsivos ao NF- $\kappa$ B (Figura 4). A maioria desses genes codifica proteínas com atividade pró-inflamatória.

**Figura 4** – Ativação da rota do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) por meio da pirina/marenostrina.



FONTE: DIAS (2015)

Também é relatado no estudo que além de alterações em IL-1 $\beta$ , os níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 estão significativamente aumentados durante os ataques de FFM, foi demonstrado também que os pacientes têm

níveis elevados de TNF- $\alpha$ , e uma resposta Th1 aumentada com níveis elevados de interferon- $\gamma$  durante o período de remissão, quando comparados à população normal.

#### 2.2.1.6 Tratamento

Atualmente, a colchicina é a única terapia eficaz, capaz de melhorar a qualidade de vida, resultando na redução ou abolição das crises de FFM. A colchicina é um alcalóide solúvel em gordura, que pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Ela se liga a  $\beta$ -tubulina dificultando sua polarização com consequente transferência intracelular defeituosa e mitose, inibição da quimiotaxia de neutrófilos e redução da expressão de moléculas de adesão. Sendo, portanto, capaz de prevenir o desencadeamento de ataques de FFM e impedir a inflamação subclínica evitando a deposição de fibrilas amilóides. A colchicina é metabolizada principalmente pelo fígado, envolvendo o sistema do citocromo P450. A dose de colchicina é estabelecida com base no peso corporal: 0,03 mg/kg/dia até um máximo de 3 mg/dia. Essa terapia tem como objetivo prevenir as crises e controlar a inflamação subclínica nos intervalos livres (FONNESU *et al.*, 2008).

De acordo com este mesmo estudo, uma vez iniciada a crise, um antiinflamatório não esteroideal pode ser administrado, enquanto a colchicina deve ser mantida, mesmo que não seja capaz de aliviar os sintomas. A toxicidade da colchicina é mais frequente em pacientes com insuficiência hepática ou renal e em idosos. Os principais efeitos colaterais são: gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), mais raramente musculares, neurológicos, hematológicos, cutâneos ou envolvendo a reprodução (reversível após a suspensão do medicamento). Durante o tratamento com colchicina é importante não tomar alguns medicamentos que interagem com CYP 450 como por exemplo, eritromicina, claritomicina, cimetidina, cetoconazol, rifampicina e fenobarbital. Alguns casos de toxicidade fatal da colchicina foram descritos em pacientes tratados simultaneamente com macrolídeos (FONNESU *et al.*,

2008).

Um fato importante abordado no estudo de Petrushkin e colaboradores (2015) é que o uso da colchicina como base no tratamento da FFM, reduziu significativamente o número de pacientes com insuficiência renal e se mostrou eficaz em vários ensaios clínicos randomizados.

Fonnesu e colaboradores (2008) relatam que, atualmente, para indivíduos intolerantes à colchicina, não há tratamento alternativo de eficácia comprovada. Entretanto algumas abordagens tem sido testadas, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, interferon- $\gamma$  (ainda não foram confirmados por um estudo duplo-cego), colchicina intravenosa (pode diminuir o número e a gravidade das crises, porém com um risco aumentado de toxicidade), associação de colchicina-talidomida e drogas biológicas.

### **2.2.2 Alimentos Funcionais Com Propriedades Antiinflamatórias**

Segundo Laganà e colaboradores (2019) existe um interesse crescente dos consumidores por alimentos saudáveis, tendo como tendência atual os alimentos que não apenas nutrem, mas também apresentam ativos na proteção da saúde humana devido ao enriquecimento em metabólitos secundários bioativos. O conceito de alimento funcional, de acordo com esse mesmo estudo, refere-se a alimentos que contêm um ou mais compostos úteis para auxiliar na redução do risco de desenvolvimento de determinadas doenças, muitas vezes patologias de forte impacto social. Desde a década de 1990, atenção especial tem sido dada aos compostos fenólicos presentes em alimentos vegetais.

Os polifenóis incluem uma grande variedade de compostos, presentes em alimentos de origem vegetal, com evidentes propriedades antioxidantes *in vitro* e *in vivo*. As diferentes atividades biológicas atribuídas aos polifenóis estão ligadas não apenas à heterogeneidade dessas moléculas e às suas características estruturais e funcionais, mas também à forma como esses compostos são absorvidos e metabolizados. A correlação entre a presença

de compostos fenólicos e sua atividade antiinflamatória é amplamente relatada na literatura disponível. O processo inflamatório é um mecanismo de defesa inato e inespecífico que constitui uma resposta protetora após a ação danosa de agentes físicos, químicos e biológicos, cujo objetivo final é a eliminação da causa inicial do dano celular ou tecidual, bem como o início do processo de reparo. (LAGANÀ *et al.*, 2019).

Com base nessas premissas, foi apresentado por Laganà e colaboradores (2019) diversos estudos experimentais onde foram identificadas associações entre essas substâncias presentes em alguns alimentos como algas, cogumelos, frutas e plantas medicinais e a atividade antiinflamatória. O potencial dos compostos fenólicos é ilimitado, tornando-os não apenas pilares de nutrição adequada, mas soluções reais para problemas de saúde emergentes, incluindo a preservação de alimentos, o tratamento de infecções bacterianas ou virais e o suporte de terapias antiinflamatórias.

#### 2.2.2.1 Azeite De Oliva Extra Virgem

Santangelo e colaboradores (2017) apresentam como os polifenóis do azeite de oliva extra virgem podem modular os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas doenças inflamatórias imunomediadas, visando avançar na compreensão dos efeitos benéficos desse composto na saúde humana como por exemplo, atividades antioxidantes, antiinflamatórias, sensibilizadoras à insulina, cardioprotetoras, antiaterogênicas, neuroprotetoras, imunomoduladoras e anticâncer.

Inicialmente é apresentado, nesse mesmo estudo, o padrão alimentar mediterrâneo, que é composto pela ingestão de vegetais, frutas, legumes, peixes, carne de aves, produtos lácteos e azeite de oliva. Este último, sendo considerado um dos principais responsáveis pelos benefícios dessa dieta para a saúde, pois exerce atividades antioxidantes, antiinflamatórias e imunomodulatórias potentes, provavelmente devido ao seu conteúdo de compostos fenólicos, que após serem ingeridos, são absorvidos,

metabolizados e distribuídos por todo o corpo através da corrente sanguínea, cruzando também a barreira hematoencefálica, tornando esses compostos potenciais agentes úteis na modulação do ambiente inflamatório local e sistêmico (SANTANGELO *et al.*, 2017).

São descritos também os índices que compõem o azeite de oliva extra virgem, pois além dos altos níveis de ácidos graxos monoinsaturados, existe também uma fração menor constituída principalmente por uma mistura complexa de polifenóis que é responsável pela estabilidade oxidativa e pelos atributos sensoriais do azeite. A concentração fenólica nesse composto (50-800 mg/kg) depende de algumas variáveis, como, o cultivar de azeitona, o estágio de maturação do fruto, fatores ambientais (altitude, práticas de cultivo e quantidade de irrigação), condições de extração (aquecimento, adição de água) e as condições de armazenamento, devido à oxidação espontânea e deposição de partículas em suspensão. Já a contribuição desses compostos para a saúde humana, é o resultado de vários fatores, incluindo a concentração e composição, a extensão da absorção e metabolismo e biodisponibilidade em tecidos-alvo dos compostos fenólicos (SANTANGELO *et al.*, 2017).

Por fim, Santangelo e colaboradores (2017) descrevem as quantidades nutricionais de ingestão de azeite de oliva extra virgem nas populações mediterrâneas, que é de 30-50 g/dia, representando aproximadamente de 4-9 mg/dia de compostos fenólicos. No entanto, a FDA e a EFSA recomendam um consumo diário de 20 g/dia de azeite de oliva extra virgem, visando prevenir o aparecimento de doenças cardiovasculares e inflamações, e para neutralizar o estresse oxidativo causado por radicais livres.

#### 2.2.2.2 Própolis Orgânica Brasileiro

Segundo Nani e colaboradores (2019), a própolis, uma resina coletada pelas abelhas dos exsudatos das plantas ao redor da colmeia, tem grande importância no cenário da busca por produtos naturais que sejam

importantes fontes de compostos bioativos, porque várias moléculas bioativas foram isoladas delas nos últimos anos. A grande biodiversidade do Brasil se reflete diretamente na origem botânica e na composição fitoquímica da própolis, por isso, diferentes tipos de própolis brasileira são descritos na literatura. Curiosamente, todos esses tipos de própolis brasileiras são produzidos por abelhas africanizadas, espécie exótica de abelhas introduzida acidentalmente no meio ambiente brasileiro durante a colonização europeia.

Durante esse estudo, Nani e colaboradores (2019) estudaram a fitoquímica e as propriedades biológicas de uma própolis brasileira ainda não estudada, produzida sob estritas condições orgânicas na Mata Atlântica do Brasil. Esse produto recebeu o nome de própolis orgânica brasileira (BOP), e possui grande variabilidade fitoquímica, com sete perfis químicos diferentes identificados por cromatografia em camada delgada e cromatografia líquida de alta eficiência. Os resultados mostraram que a maioria dos perfis químicos do BOP apresentou alguma atividade antioxidante e antimicrobiana, exceto para o perfil do BOP 6, porém, curiosamente esse perfil foi o único capaz de inibir a ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e a liberação do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), que são alvos essenciais para o tratamento de doenças inflamatórias.

Neste estudo, inicialmente foi feita a coleta e extração das amostras de própolis, nas partes internas das colmeias, para a extração, 100 g de própolis foram misturados com 25 ml de etanol (80%) a 70°C por 30 min. O extrato foi resfriado em refrigerador durante a noite e filtrado para remover a cera. O conteúdo de etanol foi evaporado e a água foi removida por liofilização para obter o BOP6, que foi inicialmente diluído em DMSO e, em seguida, semeado em meio de cultura para ensaios *in vitro* de efeitos antiinflamatórios e antifúngicos, ou em solução salina, para ensaios *in vivo* de migração de neutrófilos e toxicidade. O veículo usado como controle negativo em todos os ensaios foi DMSO com concentração inferior a 0,5% (NANI *et al.*, 2019).

Para os ensaios *in vitro* de inflamação foram usados macrófagos, os

quais, foram tratados com BOP6 a 0.1, 1, 10, 100 µg/ml e incubados por 24 horas a 37°C. A absorbância dos lisados foi medida em um leitor de microplacas. Os ensaios foram realizados em quadruplicatas e os resultados foram expressos em porcentagem de viabilidade em relação ao grupo controle negativo.

Para o ensaio de migração de neutrófilos in vivo, Nani e colaboradores (2019) utilizaram camundongos machos que foram divididos em grupos de seis animais. Os camundongos foram mantidos em  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  com dieta padrão e água, sob um ciclo claro/escuro controlado (12 horas) e umidade (40-60%). Os animais foram tratados por via oral com BOP6 (3, 10 e 30 mg) por 30 min e estimulados com carragenina (500µg/cavidade) no peritônio. 4 horas após, os camundongos foram sacrificados e sua cavidade peritoneal foi lavada com EDTA 1mM em solução salina tamponada com fosfato. O fluido de lavagem peritoneal foi coletado para contagem total e diferencial de células. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos como o número de neutrófilos migrados por cavidade.

Como resultados do estudo de Nani e colaboradores (2019) foi apresentado que nas concentrações de 0.1, 1 e 10 µg/ml, o BOP6 não afetou a viabilidade dos macrófagos. Para confirmar a não toxicidade do tratamento, foi realizado um ensaio de citometria de fluxo, que mostrou que o tratamento com BOP6 não produz efeitos apoptóticos e necróticos para os macrófagos. Além disso, o tratamento com BOP6 reduziu a ativação de NF-κB em 78% e em 75% a liberação de TNF-α em macrófagos. Os resultados também demonstraram que o BOP6 reduziu significativamente a migração de neutrófilos em 52 e 64% quando administrado nas doses de 10 e 30 mg/kg, respectivamente. Da mesma forma, o tratamento com BOP6 nas mesmas doses, reduziu a liberação de TNF-α em 40 e 63%. Embora o efeito do BOP6 na migração de neutrófilos e na liberação de TNF-α não tenha atingido níveis basais, é ressaltado no estudo que o BOP6 corresponde a uma mistura de moléculas presentes em concentrações muito baixas. Os autores ressaltam que seria possível que os efeitos

inibitórios na migração de neutrófilos pudessem ter sido ainda mais pronunciados se os compostos BOP6 tivessem sido testados separadamente. Além disso, um sinergismo farmacológico entre as moléculas bioativas também poderia ser considerado.

Por fim, concluiu-se no estudo de Nani e colaboradores (2019) que o BOP6 tem fortes propriedades anti-inflamatórias e atua reduzindo a ativação do NF- $\kappa$ B e a liberação de TNF- $\alpha$  em macrófagos, reduzindo o influxo de neutrófilos para o foco inflamatório e também que o BOP6 apresenta toxicidade significativamente baixa. Foi relatado ainda que esses efeitos podem ser mediados por compostos fenólicos como a quercetina e que a identificação desses compostos é importante e mostra que o BOP6 produzido organicamente é único e pode ser uma fonte segura e interessante de moléculas bioativas.

#### 2.2.2.3 Grãos De Quinoa E Amarantho

Tang e Tsao (2017) relatam que as sementes de quinoa e amarantho, tem recebido muita atenção nos últimos anos devido ao seu alto valor nutricional e potenciais benefícios à saúde. A alta variabilidade genética da quinoa e do amarantho é vantajosa para que possam ser adaptados na maioria das regiões aráveis do mundo, desde climas tropicais a temperados, sob diferentes condições ambientais. A quinoa e o amarantho são ricos em macronutrientes, como proteínas, carboidratos e gorduras, além de micronutrientes, incluindo vitaminas, minerais e fitoquímicos, como compostos fenólicos, terpenóides e betaninas, e seus potenciais efeitos benéficos à saúde motivaram muitos estudos durante a última década.

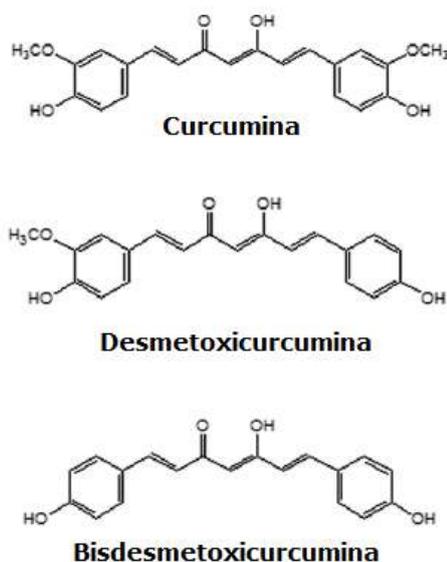
É relatado no estudo que diferentes fitoquímicos bioativos de sementes de quinoa e amarantho, incluindo fenólicos, betaninas e carotenoides, apresentaram efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios dentre outros efeitos de promoção a saúde com base em estudos *in vivo* e *in vitro*. No entanto, os fitoquímicos, como os componentes fenólicos, são altamente complexos e podem existir nas formas livre, conjugada e ligada, embora a

maioria dos estudos aborde apenas os fenólicos extraíveis, estudos recentes demonstraram que os fenólicos ligados podem desempenhar um papel muito importante na regulação das respostas imunes inflamatórias, especialmente na melhoria da saúde intestinal. No entanto, os mecanismos exatos desses fitoquímicos ainda não são bem elucidados. Esses fitoquímicos bioativos da quinoa e do amaranto são encontrados principalmente nas camadas externas das sementes, funcionando como uma defesa química contra insetos e microorganismos.

De acordo com Tang e Tsao (2017), polifenóis extraídos da quinoa regulam negativamente as citocinas IL-1, IL-8 e TNF- $\alpha$ , evitam a inflamação induzida por obesidade e promovem a saúde gastrointestinal. Foi demonstrado ainda que as saponinas em sementes de quinoa também foram associadas à inibição da superprodução de mediadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-6, sugerindo que as saponinas de quinoa podem atuar na prevenção e tratamento da inflamação.

#### 2.2.2.4 Cúrcuma

Tsuda (2017) apresenta em seu estudo um dos polifenóis presentes na cúrcuma, que é chamado curcumina (Figura 5), e relata os benefícios associados a ele, como atividade antioxidante, antiinflamatória, melhora na função cerebral e propriedades anticâncer/anti-ateroscleróticas. É relatado que os extratos comerciais de cúrcuma contêm aproximadamente 70-75% de curcumina, 20% de desmetoxicurcumina e 5% de análogos estruturais da curcumina.

**Figura 5** – Estruturas químicas dos curcuminóides

FONTE: Adaptado de TSUDA (2017)

Na revisão de Schaffer e colaboradores (2011) afirma-se que a curcumina demonstrou ser um mediador de quimio-resistência e radorresistência. Entretanto, é sinalizado que ainda existe uma lacuna entre a pesquisa desse composto e o uso generalizado desse produto, e que essas lacunas devem ser preenchidas por estudos clínicos, porém, o alto perfil de segurança da curcumina permitiu que essas lacunas existissem sem impedir seu uso.

Em seguida, Schaffer e colaboradores (2011) explicitam o mecanismo de ação da curcumina. Tratando-se do principal curcuminóide presente na curcuma, sendo o responsável pela cor amarela da especiaria, bem como pela maioria dos seus efeitos terapêuticos. Indicando que esse composto é considerado farmacologicamente bem tolerado, e que sua atividade antiinflamatória é baseada particularmente no efeito sobre o fator nuclear potencializador da cadeia leve *kappa* de células B ativadas (NF- $\kappa$ B). Corroborando com essa afirmação podemos citar o estudo de Hassanzadeh e colaboradores (2020) onde a sinalização do NF- $\kappa$ B é indicada como o principal mediador das respostas inflamatórias, pois regula a expressão de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , COX-2 e prostaglandina 2.

Segundo Hassanzadeh e colaboradores (2020) além de inibir a

sinalização de NF- $\kappa$ B, a curcumina também inibe os inflamassomas de NLRP3 ao atenuar  $K^+$  efluxo, prevenindo  $Ca^{2+}$  influxo e evitando a ligação do adaptador ASC ao NLRP3, interrompendo assim a formação espacial dos componentes do inflamassomo do NLRP3, indicando que esse é um dos melhores alvos da curcumina por seu papel crucial na melhoria de doenças inflamatórias. Através dessa informação foi possível demonstrar que a curcumina estabilizou a interação proteína-proteína entre NLRP3 e caspase-1, promovendo a S-glutationilação de NLRP3, produzindo a supressão da secreção de IL-1 $\beta$ . Nesse estudo foi relatado que, *in vitro*, essas evidências sugerem que a curcumina apresenta potencial para auxiliar no tratamento de doenças inflamatórias, e esse efeito está relacionado à dissuasão do inflamassoma NLRP3. No entanto, os autores ressaltam que são necessárias pesquisas *in vivo* e dados de ensaios clínicos para apoiar essa sugestão.

Schaffer e colaboradores (2011) sinalizam também que a limitação para a aplicação da curcumina é a sua baixa biodisponibilidade após o uso por via oral e que o seu nível de ingestão diário aceitável é de 0,1 – 3 mg/kg, porém, devido a baixa biodisponibilidade apresentada, o composto não apresenta toxicidade mesmo quando consumido em dose diária de 8 mg.

O estudo de Tsuda (2017) alerta que essa biodisponibilidade apresentada pela curcumina pode ser influenciada pela matriz alimentar, como lipídeos e proteínas, por exemplo. A pequena quantidade de curcumina que é absorvida pelo corpo, se apresenta na forma conjugada no sangue, e pequena quantidade na forma livre. Além disso, a curcumina apresenta baixa estabilidade química.

Tsuda (2017) relata também que formulações de curcumina com maior biodisponibilidade estão sendo desenvolvidas, pois estudos demonstraram que um aumento na concentração de curcumina na forma livre pode facilitar a promoção das suas atividades biológicas. Uma formulação de curcumina altamente dispersível em água e altamente biodisponível seria uma ferramenta útil, no entanto, a biodisponibilidade deve permanecer limitada para evitar toxicidade e deve-se atentar também

para a dosagem, já que não há um consenso em relação a essa questão.

### **3 CONCLUSÃO**

O efeito da cúrcuma, do azeite de oliva extra virgem, da própolis orgânica brasileira, grãos de quinoa e amaranto e de muitos outros alimentos funcionais que apresentam componentes bioativos com propriedades antiinflamatórias, vem sendo esclarecidos em estudos experimentais e os dados preliminares estão sendo disponibilizados a partir de ensaios clínicos.

Devidos a essas propriedades, esses alimentos podem influenciar positivamente em vários distúrbios, incluindo as doenças autoinflamatórias, o que os torna candidatos promissores no auxílio do tratamento farmacológico, devido à ação antiinflamatória mediada pela dissuasão de complexos multiproteicos citosólicos, chamados inflamossomas. Possibilitando assim a melhoria na qualidade de vida do paciente e até mesmo uma possível diminuição da dosagem farmacológica utilizada.

Por essas razões, fica evidente a necessidade de intensificar as pesquisas para aprofundar e aprimorar os conhecimentos relacionados a esse trabalho. Buscando, principalmente, a quantidade nutricional indicada para o consumo de cada composto, sua melhor forma de administração e atingir um grau de biodisponibilidade compatível com a ação terapêutica desejada.

## REFERÊNCIAS

ANJO, D. F. C. Functional Foods in Angiology and Vascular Surgery. **Brazilian Vascular Journal**, v. 56, n. 2, 2004.

BRASIL. Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos com alegação de propriedades funcionais e ou saúde em sua rotulagem. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 dez. 1999.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, p. 317-333, 1998.

DE ARMAS, F.; DÍAZ, B. A.; RAGGIO, V.; DUFRECHOU, C.; GOJA, B. Family Mediterranean Fever – case description. **Internal Medicine Archives**, v. 35, n. 3, p. 101-4, 2013.

FEDERICI, S.; CAORSI, R.; GATTORNO, M. The autoinflammatory diseases. **Swiss Medical Weekly**, v. 142, p. 1-17, 2012.

FONNESU, C.; CERQUAGLIA, C.; GIOVINALE, M.; CURIGLIANO, V.; VERRECCHIA, E.; DE SOCIO, G.; LA REGINA, M.; GASBARRINI, G.; MANNA, R. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. **Joint Bone Spine**, v. 150, p. 5-12, 2009.

GOMES, J. A. M.; GOMES, S. M.; CONDE, M. Autoinflammatory syndromes. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 35, p. 146-54, 2010.

HASANZADEH, S.; READ, M.I.; BLAND, A.R.; MAJEED, M.; JAMIALAHMADI, T.; SAHEBKAR, A. Curcumin: an inflammasome silencer. **Pharmacological Research**, v. 27, p. 6-43, 2020.

JESUS, A.A., OLIVEIRA, J.B., HILÁRIO, M.O.E., TERRERI, M.T.R. A., FUJIHIRA, E., WATASE, M., CARNEIRO-SAMPAIO, M., SILVA, C.A.A. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. **Journal of Pediatrics**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 353- 66, 2010.

JESUS, A. A.; GOLDBACH-MANSKY, R. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept and Clinical Manifestations. **National Institutes of Health**, v. 29, n. 6, p. 997-1003, 2012.

LAGANÀ, P.; ANASTASI, G.; MARANO, F.; PICCIONE, S.; SINGLA, R. K.; DUBEY, A. K.; DELIA, S.; CONIGLIO, M. A.; FACCIOLÀ, A.; DI PIETRO, A.; HADDAD, M. A.; AL-HIARY, M.; CARUSO, G. Phenolic Substances in Foods: Health Effects as Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents. **Journal of AOAC International**, v. 102, p. 1378-1387, 2019.

LANDETE, J.M. Dietary intake of natural antioxidants: Vitamins and polyphenols. **Food Science and nutrition**, v. 53, p. 706-721, 2013.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 727-747, 2004.

NANI, B.D.; SARDI, J. C. O.; LAZARINI, J. G.; SILVA, D. R.; MASSARIOLLI, A. P.; CUNHA, T. M.; DE ALENCAR, S. M.; FRANCHIN, M.; ROSALEN, P. L. Anti-inflammatory and anti-*Candida* Effects of Brazilian Organic Propolis, a Promising Source of Bioactive Molecules and Functional Food. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 22 p. 1-11, 2020.

PANDEY, K. B., RIZVI, S. I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2, p. 270-278, 2009.

PETRUSHKIN, H.; STANFORD, M.; FORTUNE, F.; JAWAD, A. S. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever - An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. Ocular Immunology Inflammation. **Informa healthcare**, v. 10 p. 1-9, 2016.

REIG, A. L. C.; ANESTO, J. B. Prebiotics and probiotics a beneficial relationship. **Cuban Journal of Food and Nutrition**, n. 16, p. 63-68, 2002.

RUDNICKI, M.; SILVEIRA, M. M.; PEREIRA, T. V.; OLIVEIRA, M. R.; REGINATTO, F. H.; DAL-PIZZOL, F.; MOREIRA, J. C. Protective effects of *Passiflora alata* extract pretreatment on carbon tetrachloride induced oxidative damage in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. 656-661, 2007.

SANTANGELO, C.; VARI, R.; SCAZZOCCHIO, B.; DE SANCTIS, P.; GIOVANNINI, C.; D'ARCHIVIO, M.; MASELLA, R. Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? Endocrine Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets. **Bentham Science**, v. 18 p. 36-50, 2018.

SCHAFFER, M.; SCHAFFER, P. M.; ZIDAN, J.; BARSELA, G. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 14, p. 588-597, 2011.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Lycopene as an antioxidant agent. **Nutrition Journal**, v. 17, n. 2, 2004.

SIRO, I.; KAPOLNA, E.; KAPOLNA, B.; LUGASI, A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance a review. **Appetite**, v. 51, p. 456-467, 2008.

TANG, Y.; TSAO, R. Phytochemicals in quinoa and amaranth grains and their antioxidant, anti-inflammatory, and potential health beneficial effects: a review. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, p. 1-16, 2017.

TSUDA, T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. Food and Function. **Royal Society of Chemistry**, v. 9, p. 10-20, 2017.

VINCENEUX, P.; POUCHOT, J. Familial Mediterranean fever, clinical and laboratory findings. **Presse Med**, v. 34, p. 938-946, 2005.