

***Campus* Realengo**

**Graduação em Farmácia**

**LARISSA DAYANA AIROLA PEREIRA**

**O POTENCIAL NUTRACÊUTICO  
DA CURCUMINA DA *Curcuma  
longa* Linn NO TRATAMENTO DO  
CÂNCER**

Rio de Janeiro

2020

LARISSA DAYANA AIROLA PEREIRA

**O POTENCIAL NUTRACÊUTICO DA CURCUMINA DA *Curcuma longa* Linn NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadoras: Prof.<sup>a</sup> Paula de Miranda Costa Maciel  
Prof.<sup>a</sup> Elisa Suzana Carneiro Poças

Rio de Janeiro  
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 nº 6321

P436

Pereira, Larissa Dayana Airola.

O potencial nutracêutico da curcumina da Curcuma longa Linn no tratamento do câncer. / Larissa Dayana Airola Pereira, 2020.

45f.

Orientadoras: Paula de Miranda Costa Maciel e Elisa Suzana Carneiro Poças.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

1. Nutracêutico. 2. Curcuma longa Linn. 3. Curcumina. 4. Câncer. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Maciel, Paula de Miranda Costa. III. Poças, Elisa Suzana Carneiro. IV. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

Larissa Dayana Airola Pereira

**O POTENCIAL NUTRACÊUTICO DA CURCUMINA DA *Curcuma longa* Linn NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos  
requisitos necessários para a  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovado em 09/04/2021.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Paula de Miranda Costa Maciel – (Orientadora – IFRJ/ *Campus* Realengo)



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisa Suzana Carneiro Pôças – (Orientadora – IFRJ/ *Campus* Realengo)



Prof.<sup>a</sup> Me. Ana Ferreira Ribeiro – (Membro Interno – IFRJ/ *Campus* Realengo)



Prof. Dr. Itallo Collopy Junior – (Membro Interno – IFRJ/ *Campus* Realengo)

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, a Deus, pela minha vida e por permitir que eu ultrapassasse todos os obstáculos ao longo do árduo caminho e pudesse alcançar meus objetivos com determinação para não desanimar durante todos os anos de estudo.

Aos meus pais e irmãos, por todo apoio, pela ajuda e incentivo, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao meu esposo Gustavo, por todo amor e por sempre estar ao meu lado me incentivando nos momentos difíceis e me ajudando sem questionar, e por compreender a minha ausência durante a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, em especial, Bruna, Carol e Eric, por sempre estarem comigo, por toda amizade incondicional e apoio durante toda a faculdade.

Aos meus professores, pelos ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

**(Arthur Schopenhauer)**

PEREIRA, L. D. A. O potencial nutracêutico da curcumina da *Curcuma longa* Linn no tratamento do câncer. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## RESUMO

A concepção de uma nutrição que possa atender as necessidades nutricionais básicas de um organismo assim como atuar na redução do risco de desenvolvimento de algumas doenças recebe, cada vez mais, evidências a respeito da influência dos nutracêuticos. Neste âmbito, a curcumina, pigmento amarelo-alaranjado extraído do rizoma da *Curcuma longa* L. destaca-se como um nutracêutico promissor, apresentando um vasto potencial terapêutico e alcançando, a cada dia, maior sustentação científica com a elucidação de diversos mecanismos de ação de alvos moleculares fundamentais para a fisiopatologia de inúmeras doenças. Após as doenças cardíacas, o câncer é a segunda principal causa de morte em humanos. Os tratamentos mais comumente utilizados incluem a remoção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia externa, terapia direcionada, imunoterapia, hipertermia, terapia fototérmica e outras terapias alternativas, entretanto, nenhuma terapia que leve à cura desse câncer. Devido à sua enorme capacidade de modulação de diversas moléculas sinalizadoras propõe-se, então, que a curcumina possa vir apresentar um grande potencial no combate a vários tipos de câncer como coadjuvante aos tratamentos habituais que atuam em uma única via, além de apresentar a possibilidade de tratar outros tipos de doença, como Parkinson e Alzheimer.

**Palavras-chave:** Nutracêutico. *Curcuma longa* Linn. Curcumina. Câncer.

PEREIRA, L. D. A. The nutraceutical potential of curcumin from *Curcuma longa* Linn in cancer treatment. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

### **ABSTRACT**

*The conception of a nutrition that can consider the basic nutritional needs of an organism, as well as act in reducing the risk of developing some diseases, receives more and more evidence regarding the influence of nutraceuticals. In this context, curcumin, a yellow-orange pigment extracted from *Curcuma longa* L. rhizome, stands out as a promising nutraceutical, presenting a vast therapeutic potential and reaching, day by day, greater scientific support with the elucidation of several mechanisms of action on several molecular targets fundamental to the pathophysiology of numerous diseases. After heart diseases, cancer is the second leading cause of death in humans. The most commonly used treatments include surgical removal, chemotherapy, external radiotherapy, targeted therapy, immunotherapy, hyperthermia, photothermal therapy and other alternative therapies, however, no single therapy leads to a cure for this cancer. Due to its enormous capacity to modulate several signaling molecules, it is proposed that curcumin may have great potential in fighting various types of cancer as an adjunct to the usual single-track treatments, as well as presenting the possibility of treating other types of disease, such as Parkinson's and Alzheimer's.*

**Keywords:** Nutraceutical. *Curcuma longa* Linn. Curcumin. Cancer.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - ( A ) <i>Curcuma Longa</i> Linn: planta com flor, ( B ) rizoma e ( C ) cúrcuma em pó .....	19
Figura 2 - Estrutura química dos pigmentos curcuminoides isolados do rizoma da <i>Curcuma longa</i> L .....	20
Figura 3 - Via de biossíntese da curcumina .....	23
Figura 4 - Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico .....	24

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Exemplos de alvos moleculares da curcumina .....	25
Quadro 2 - Principais efeitos dos curcuminoides .....	27
Quadro 3 - Estudos que apresentam a eficácia da curcumina comprovada .....	33
Quadro 3 - Estudos que apresentam a eficácia da curcumina comprovada (continuação) .....	34

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

BclXL	B-cell lymphoma-extra large
CCM	curcumina
CEA	antígeno carcinoembrionário
COX-2	ciclooxigenase-2
DEN	dietilnitrosamina
DHA	ácido docosahexaenóico
DMBA	7,12-dimetilbenz [a] antraceno
DNA	deoxyribonucleic acid
ELAM-1	molécula de adesão de leucócitos endoteliais 1
Fe-NTA	nitrilotriacetato férrico
HER2	receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
ICAM-1	molécula de Adesão intercelular 1
IKK	complexo de quinases I $\kappa$ B
IL	interleucinas
JNK	c-jun N-terminal kinase
MAPKp38	proteína quinases ativadas por mitogênio p38
MCP-1	proteína quimioatrativa de monócitos 1
MNNG	N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanisina
NaCl	cloreto de sódio
NF-E2	fator nuclear eritroide 2
NF- $\kappa$ B	fator nuclear kappa B
NF-R2	fator nuclear derivado de eritróide 2
NK	células natural killer
NMBA	N-nitrosometilbenzilamina
ODC	ornitina descarboxilase
P-Akt	anticorpo Phospo-AKT
Ppm	partes por milhão
RNA	ribonucleic acid
STAT	transdutor de sinal e ativador da transcrição
TNF- $\alpha$	fator de necrose tumoral
TPA	12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato
VCAM-1	molécula 1 de adesão de células vasculares
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 OBJETIVOS .....	12
1.1.1 Objetivo Geral .....	12
1.1.2 Objetivos Específicos .....	12
1.2 METODOLOGIA .....	13
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	14
2.1 NUTRACÊUTICOS .....	14
2.1.1 Avaliação de segurança .....	16
2.1.2 Classificação .....	17
2.1.3 Aplicabilidade dos nutracêuticos .....	17
2.2 <i>Curcuma longa</i> Linn. ....	18
2.2.1 Componentes da Cúrcuma .....	19
2.2.2 Curcuminoides .....	20
2.3 CURCUMINA .....	20
2.3.1 Características químicas .....	22
2.3.2 Toxicidade e Interações medicamentosas .....	25
2.4 ALVOS BIOLÓGICOS DA CURCUMINA .....	26
2.4.1 Biodisponibilidade .....	28
2.5 O CÂNCER .....	30
2.6 A CURCUMINA E O TRATAMENTO DO CÂNCER .....	31
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, as sociedades civilizadas dedicaram um profundo interesse e preocupação à integridade do suprimento de alimentos. Muito antes do desenvolvimento da disciplina nutrição, filósofos e médicos deram grande atenção ao papel da dieta diária na saúde individual e pública. Curiosamente, durante os últimos 2000 anos, desde o tempo de Hipócrates (460-377 aC) até a esclarecida medicina moderna, houve pouca distinção entre alimentos e drogas. A prática da medicina em si consistia em grande parte na escolha sábia de produtos alimentícios naturais. (ANDLAUER, 2002.)

A curcumina é uma substância orgânica que apresenta diversas propriedades medicinais, como por exemplo, atividades anti-inflamatória, antioxidante e anticancerígena. Propõe-se, então, que ela seja utilizada como uma forma alternativa de auxiliar no tratamento de algumas doenças, visto que os tratamentos já existentes podem mostrar-se um tanto quanto prejudiciais para os pacientes, além de, na maioria das vezes, caro e pouco acessível.

Nas últimas décadas, diversas pesquisas mostram que a curcumina dispõe de incontáveis ações benéficas ao organismo humano, apontando os efeitos pleiotrópicos moleculares, isto é, de marcadores moleculares, como a provável causa de modulação em enzimas hepáticas específicas e sinais de transdução (REUTER *et al.*, 2011). Graças a essas propriedades, sugere-se que a curcumina seja, por exemplo, mais bem-sucedida no combate ao câncer do que os tratamentos clássicos que atuam em uma única via (NAKSURYIA, 2014).

O câncer surgiu como um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. De acordo com o World Cancer Report, os casos de câncer estão aumentando e a estimativa era de 15 milhões no ano de 2020, ou seja, um aumento de 50% (NASRI, 2013). A transformação de uma célula normal em uma célula maligna é um processo de várias etapas onde a célula normal sofre diversas alterações até se tornar maligna. Existem mais de 200 tipos de câncer, cada um com seus sinais, sintomas e mecanismos únicos (SREEDHAR *et al.*, 2018).

Muito esforço tem sido dedicado a apresentar novos conceitos sobre nutracêuticos baseados em suas indicações modificadoras de doenças. A ênfase tem sido feita para apresentar nutracêuticos, como por exemplo a curcumina, que apresentam eficácia em distúrbios relacionados ao estresse oxidativo, como alergia,

Alzheimer, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças imunes, inflamatórias e de Parkinson, bem como obesidade, e, incluindo, no caso deste trabalho, o câncer.

Nesse sentido, o presente trabalho pretende realizar um levantamento bibliográfico sobre “o potencial nutracêutico da curcumina da *Curcuma Longa* Linn no tratamento do câncer”.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivos Geral

- ✓ Revisar na literatura o potencial nutracêutico da curcumina da cúrcuma, e seus eventuais efeitos benéficos no tratamento do câncer.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- ✓ Explicar o conceito de “nutracêutico” e como a curcumina se encaixa no mesmo;
- ✓ Apresentar os efeitos benéficos da curcumina na saúde humana;
- ✓ Exibir os mecanismos de ação que sugerem que o uso da curcumina como coadjuvante no tratamento do câncer seja viável;
- ✓ Apontar a curcumina como um coadjuvante para o tratamento do câncer.

## 1.2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de revisão sistemática da literatura realizado a partir de pesquisa bibliográfica com levantamento de dados dos últimos 30 anos sobre diferentes aspectos dos nutracêuticos como alternativa para produtos farmacêuticos, que foram pesquisados nas bases de dados da biblioteca virtual *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Lilacs, Medline, Pubmed, Bireme, Periódicos CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar, utilizando as seguintes palavras-chave com ou sem combinações entre si, tanto em português como em inglês: nutracêuticos, tratamento, câncer, cúrcuma e curcumina.

A pesquisa foi realizada no período de 2018 a 2020, utilizando como critérios de inclusão referências que fossem realmente relevantes de anos anteriores a 2018, e, como critérios de exclusão, artigos demasiadamente antigos ou com ideias já revogadas e aqueles que não se relacionavam com o objetivo do trabalho.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 NUTRACÊUTICOS

A palavra nutracêutico nasceu da fusão de outras duas: “nutrição” e “farmacêutico”, com a intenção de distinguir alimentos funcionais e medicamentos. O termo foi criado por Stephen DeFelice, fundador e presidente da Foundation for Innovation in Medicine (FIM) nos Estados Unidos, em 1989, a fim de fornecer um nome para o crescimento rápido da área de pesquisa biomédica (LIRA *et al.*, 2009).

No geral, não existe uma definição mundialmente aceita. Para De Felice (1995, p.59), nutracêutico é “um alimento ou parte dele, que promove benefícios médicos ou à saúde, resultando na prevenção e/ou tratamento de uma doença”. Podendo englobar de nutrientes isolados, suplementos nutricionais e produtos dietéticos, até alimentos modificados geneticamente, passando por fitoquímicos e alimentos processados como bebidas e cereais. Sem dúvida, muitos desses produtos possuem funções fisiológicas pertinentes e atividades biológicas valiosas (LIPI *et al.*, 2012).

Já para Zeisel (1999), o nutracêutico é definido como:

“suplementos alimentares que contenham a forma concentrada de um composto bioativo de alimento, apresentado separadamente da matriz alimentar e utilizado com a finalidade de melhorar a saúde, em doses que excedem aquelas que poderiam ser obtidas de alimentos”.

Apesar de apresentarem uma ‘definição’ para nutracêutico, a União Europeia, os Estados Unidos e o Canadá não reconhecem esse termo oficialmente. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também não reconhece o termo (LIRA *et al.*, 2009).

Porém, a Resolução nº 02, de 07 de janeiro de 2002, que regulamenta as substâncias bioativas e probióticos isolados, com alegação de propriedades funcional e/ou de saúde, define uma substância bioativa como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, presente em fontes alimentares de origem natural ou sintética (BRASIL, 2002).

Esta definição se assemelha às propostas para nutracêuticos, contudo na parte destinada às considerações feitas ao produto, a resolução diz que o mesmo não pode ter fins terapêuticos ou medicamentosos, independente da forma de apresentação (tabletes, comprimidos, drágeas, pós, cápsulas, granulados, pastilhas, soluções e suspensões) ou da maneira como é administrado, como também deve ser seguro para o consumo humano, não necessitando de orientação e/ou acompanhamento médico, a menos que seja dirigido a grupos populacionais específicos. Essas

considerações são mais condizentes com o alvo pretendido pelos alimentos funcionais do que a dos nutracêuticos (BRASIL, 2002)

Os alimentos funcionais são aqueles que apresentam benefícios à saúde, como por exemplo frutas, vegetais, óleos vegetais e óleo de peixe, que possuem componentes bioativos como alicinas, carotenoides, flavonoides e ácidos graxos poliinsaturados responsáveis por esses benefícios. Tais ingredientes podem ser consumidos tanto nos alimentos de origem, sendo considerados alimentos funcionais, quanto de forma individual concentrada, como nutracêuticos (MORAES; COLLA, 2006).

Tanto os nutracêuticos quanto os alimentos funcionais podem ser de origem não vegetal, embora em sua maioria o sejam, enquanto os fitoterápicos são exclusivamente vegetais, ou seja, são medicamentos feitos especificamente a partir de planta medicinal, sem agregar nenhuma substância isolada farmacologicamente ativa, mesmo que ela seja de origem vegetal. As plantas utilizadas para a obtenção do fitoterápico podem ser usadas como alimento ou não. A partir destas conceituações, podemos ter plantas que se enquadram em uma, duas ou nas três categorias. (FIGUEREDO, 2007).

González-Sarrías (2013) propõe requisitos para a identificação de um nutracêutico, classificando como um tipo de suplemento alimentar, que apresenta uma forma concentrada (extratos e compostos purificados) de compostos bioativos, porém todos sendo oriundos de alimentos. As concentrações desses produtos devem exceder aquelas obtidas através de alimentos in natura em uma dieta normal equilibrada.

Tem como propósito melhorar a saúde e o bem-estar com demandas específicas, além das exigências nutricionais convencionais, como para prevenir e retardar ou complementar tratamentos farmacológicos (sob supervisão médica), porém sem ter por objetivo a cura para doenças (GONZÁLEZ-SARRÍAS, 2013).

“Nutracêutico” é aplicado, então, para produtos isolados de produtos fitoterápicos, suplementos dietéticos (nutrientes), dietas específicas e alimentos processados. Em contraste com produtos farmacêuticos, são substâncias, que geralmente não têm proteção de patente, apenas os compostos farmacêuticos têm sanção governamental (KALRA, 2003).

Recentemente, houve um aumento significativo no interesse pelos nutracêuticos devido seus potenciais efeitos nutricionais, terapêuticos e de

segurança. O presente conhecimento acumulado sobre o assunto representa, sem dúvida, um grande desafio para nutricionistas, médicos, tecnólogos de alimentos e químicos alimentares (HARDY, 2000).

Autoridades de saúde pública consideram a prevenção e o tratamento com nutracêuticos como um poderoso instrumento na manutenção da saúde e na ação contra doenças, tanto agudas quanto crônicas, causadas nutricionalmente, promovendo, assim, uma ótima saúde, longevidade e qualidade de vida (ANDLAUER; FÜRST, 2002).

### **2.1.1 Avaliação de segurança**

Apesar de terem a pretensão de produzir efeitos benéficos à saúde através de suas atividades fisiológica e farmacológica, assim como os fármacos, eles possuem um limite para o uso. Esse limite é condicionado pelas propriedades da substância e pelas condições em que é usado (LIRA, 2009).

A garantia de segurança para nutracêuticos é complexa, levando em consideração o potencial de efeitos adversos derivados não somente das impurezas que podem estar presentes nesses produtos, mas também de suas atividades sobre a fisiologia, e como também podem ser apresentados na forma de misturas, essa característica dificulta ainda mais o processo de avaliação da segurança. Portanto, as impurezas e as interações entre os constituintes químicos desta mistura devem ser analisadas separadamente para avaliar o potencial de toxicidade do produto (DAS, 2007).

Os ensaios de segurança são feitos de modo exclusivo, ou seja, executados em cada tipo de produto. Além disso, devem-se considerar as particularidades de cada componente, como a dosagem, interação no organismo e farmacocinética (KRUGER; MANN, 2002).

Delimitar a composição analítica do produto é fundamental para determinar a segurança dele, assim como entender o mecanismo de ação farmacológico e o potencial toxicológico é um importante meio para antecipar as consequências da exposição a diferentes dosagens. Outros instrumentos referentes à avaliação de segurança são os estudos científicos, o histórico de exposição e estudo de interações com outros componentes (LIRA, 2009).

Muitas pessoas acreditam que os nutracêuticos são remédios importantes para o tratamento de problemas de saúde sem nenhum efeito colateral. Esta crença foi

levantada pelo fato de que eles foram utilizados por um longo período sem toxicidade séria. Embora isso seja verdade para uma ampla variedade de nutracêuticos, além do fato dos efeitos adversos serem menores quando comparados aos produtos farmacêuticos, a medicina convencional considera que, se um medicamento é eficaz, inevitavelmente, ele terá efeitos tóxicos ou adversos (BARADARAN, 2012).

### **2.1.2 Classificação**

Pode-se classificar os nutracêuticos em diferentes grupos, conforme o interesse implicado - fonte alimentar, propriedade funcional e natureza química (SULERIA *et al.*, 2015; STRINGUETA *et al.*, 2007).

a) Fonte alimentar - onde são classificados em grupo vegetal (ex.: licopeno), animal (ex.: DHA), bactérias e leveduras (ex.: *Bifidobacterium bifidum*; *Saccharomyces boulardii*). Esta classificação pode ser uma importante ferramenta em termos de planejamento alimentar (KOKATE; PUROHIT; GOKHALE, 2009; STRINGUETA *et al.*, 2007).

b) Propriedade funcional - agrupando com base em suas características fisiológicas provadas ou pretendidas desconsiderando a fonte alimentar. Podem ser classificados como antioxidante; antibacteriano, hipotensivo, anti-inflamatório, anticarcinogênico, protetor ósseo, hipocolesterolêmico (STRINGUETA *et al.*, 2007).

c) Natureza química - agrupados de acordo com suas características químicas/moleculares. Como por exemplo: Isoprenoides/terpenoides (carotenoides), compostos fenólicos (isoflavonas), carboidratos e derivados polissacarídeos (fibras), oligossacarídeos, ácidos graxos poli-insaturados (ômega 3), minerais (cálcio), proteínas/aminoácidos (MORAES; COLLA, 2006; STRINGUETA *et al.*, 2007).

Mais amplamente, podem ser classificados em dois grupos: nutracêuticos estabelecidos e potenciais nutracêuticos (PANDEY *et al.*, 2010), que são aqueles que prometem um benefício de saúde específico, podendo se tornar estabelecido, mas somente após a obtenção de dados clínicos eficientes de seus benefícios à saúde. Muitos produtos ainda estão na categoria "potencial" (DAS, 2012).

### **2.1.3 Aplicabilidade dos nutracêuticos**

Os nutracêuticos podem ser utilizados para melhorar a saúde, atrasar o processo de envelhecimento, prevenir doenças crônicas, aumentar a expectativa de vida ou apoiar a estrutura ou função do corpo (NASRI *et al.*, 2014).

Suas ações mecanicistas não são totalmente claras. Porém, podem estar envolvidos em uma ampla variedade de processos biológicos, incluindo ativação de vias de transdução de sinal, defesas antioxidantes, expressão gênica, proliferação celular, diferenciação e preservação da integridade mitocondrial (ZHAO, 2007).

No entanto, a suscetibilidade de um indivíduo a qualquer doença específica depende principalmente de predisposição genética e estilo de vida, como tabagismo e alto consumo de álcool. Portanto, sua resposta é variada para cada pessoa. Os nutracêuticos apresentam benefícios comprovados para a saúde e seu consumo poderá manter as doenças afastadas e permitirá que os indivíduos mantenham uma boa saúde geral (DAS, 2012).

## 2.2 *Curcuma longa* Linn

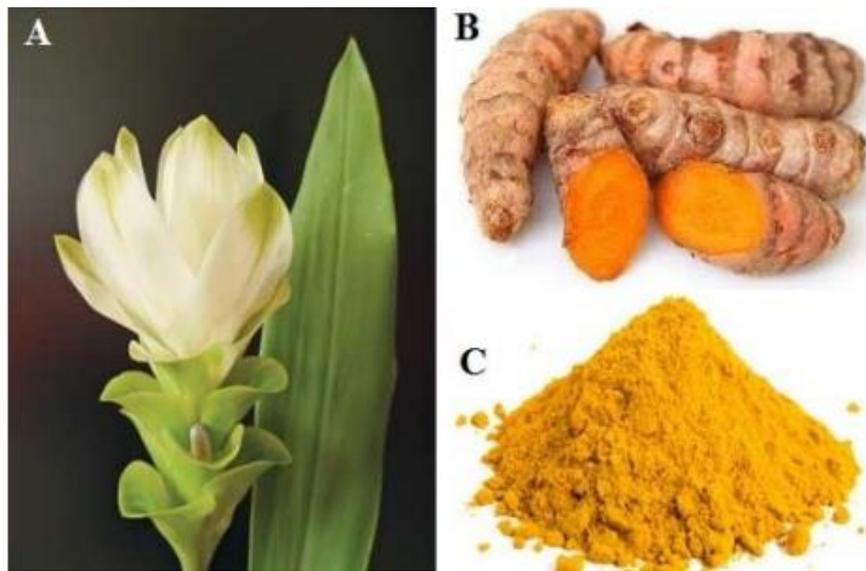
A cúrcuma é uma monocotiledônea da família Zingiberaceae subordem Zingiberoidae, classificada como planta condimentar, de clima tropical quente e úmido, originária do sudeste asiático (SASIKUMAR, 2005). Considerada como uma especiaria preciosa, esta planta é conhecida popularmente no Brasil como cúrcuma, açafrão da Índia, açafrão da terra e gengibre dourado (MAIA, 1995).

Desde tempos antigos, ela é utilizada na culinária devido às suas características como corante, flavorizante e conservante de alimentos. Graças a essas características e a proibição do uso de pigmentos sintéticos, como a tartrazina (pigmento sintético que proporciona cor amarela, utilizado como corante principalmente pelas indústrias alimentícias e farmacêuticas), em diversos países da América do Norte e Europa, a cúrcuma ganhou lugar no mercado de aditivos naturais, tendo seu uso empregado nas indústrias alimentícias, têxtil, cosmética e farmacêutica (CECILIO FILHO *et al.*, 2000; MATA *et al.*, 2004).

Foi trazida para o Brasil durante o período colonial; os bandeirantes a utilizavam para demarcar regiões de garimpo. A planta acabou se adaptando bem e hoje é encontrada naturalmente em vários estados brasileiros (CECILIO FILHO; VILLAS BOAS, 1996).

Pode-se usar toda a planta (Figura 1A), porém as partes mais utilizadas são os rizomas (raízes) (Figura 1B), que são moídos e transformados em pó (Figura 1C). Pode ser usada como condimento e para fazer o extrato que compõe as cápsulas de gelatina fitoterápicas de cúrcuma (extrato seco rico em curcumina). Além de, também ser extraído seu óleo essencial e utilizado tanto na fitoterapia quanto na aromaterapia.

Figura 1. ( A ) *Curcuma Longa* Linn: planta com flor, ( B ) rizoma e ( C ) cúrcuma em pó.



Fonte: Adaptado de Basnet e Skalkos-Basnet (2011).

Nelson e colaboradores (2017), nomearam a cúrcuma como uma espécie de panaceia, em outros termos, uma planta com capacidade de curar todos os males, pois existem numerosos manuscritos na literatura científica a respeito do poder terapêutico da curcumina, referindo mais de 9.000 publicações, 500 patentes documentadas e outros inúmeros estudos adormecidos aguardando análise química medicinal, demonstrando tamanha atração global pela espécie.

### 2.2.1 Componentes da Cúrcuma

A parte da cúrcuma que é utilizada tanto na culinária quanto na medicina é o rizoma ou raiz, que são as substâncias responsáveis pela sua ação terapêutica: os pigmentos curcuminoides, que dão a cor alaranjada do interior do rizoma (GUL *et al.*, 2004); e os óleos essenciais (ZHOU *et al.*, 2012).

A composição química presente nestes rizomas pode ser influenciada por diversos fatores como: cultivo, tipo de plantio, tipo de solo, clima, adubação, disponibilidade hídrica, época de colheita entre outros (CECILIO FILHO; VILLAS BOAS, 1996; CECILIO FILHO, 2000).

Sabe-se que a cúrcuma contém cerca de 235 fitoquímicos diferentes, e entre eles estão os curcuminoides, que são os principais compostos bioativos encontrados nos rizomas da *Curcuma longa* L. (LI *et al.*, 2011). O polifenol curcumina, principal curcuminóide presente no rizoma, representa entre 2-5% de sua composição e é

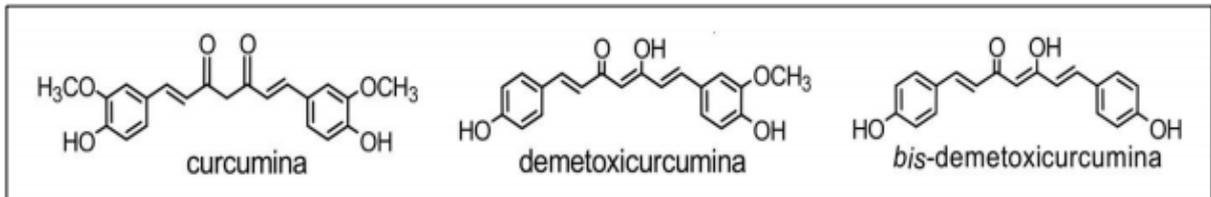
provavelmente o alvo da maioria dos estudos e pesquisas. A curcumina é insolúvel em água e pode ser dissolvida em etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO) e acetona (GUPTA *et al.*, 2013).

### 2.2.2 Curcuminoides

Os pigmentos curcuminoides são compostos polifenólicos (possuem uma ou mais hidroxilas ligadas a um ou mais anéis aromáticos) e análogos estruturais que apresentam a porção  $\beta$ -dicetona em comum, distinguindo-se apenas pela quantidade de grupos metoxila (-OCH<sub>3</sub>) presente na estrutura química (JURENKA, 2009).

Os três tipos de curcuminoides isolados presentes na cúrcuma são: curcumina (diferuloilmetano), que apresenta dois grupos metoxila; demetoxicurcumina, contendo apenas um grupo metoxila; e bis-demetoxicurcumina, que não apresenta grupo metoxila (Figura 2) (KRISHNASWAMY, 2008; JURENKA, 2009).

Figura 2. Estrutura química dos pigmentos curcuminoides isolados do rizoma da *Curcuma longa* Linn.



Fonte: Adaptado de Cecilio-Filho (2000).

Os extratos comerciais dos rizomas de *Curcuma longa* L. apresentam geralmente uma concentração de 77% de curcumina, 17% de demetoxicurcumina e 6% de bis-demetoxicurcumina (REVATHY *et al.*, 2011; GRYNKIEWICZ - ŚLIFIRSKI, 2012).

### 2.3 CURCUMINA

A curcumina (diferuloilmetano) é o principal componente fenólico bioativo da Cúrcuma derivada dos rizomas da *Curcuma longa* Linn. Há alguns anos, a curcumina, princípio ativo do açafrão-da-Índia (*Curcuma longa* L.) responsável pela coloração amarelo alaranjada do curry, tem ganhado espaço em relação à saúde e ao bem-estar. Com conhecidas propriedades, os benefícios atribuídos ao pigmento natural vão da redução da gordura corporal à prevenção e ao combate de doenças como

Parkinson e Alzheimer, até à inibição do crescimento de tumores de câncer (ZANOTTO-FILHO, 2012).

Por séculos, a curcumina demonstrou excelentes benefícios terapêuticos em várias doenças. Devido às suas funções biológicas, ou seja, suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, a curcumina desempenha um papel regulador benéfico e pleiotrópico significativo em várias condições patológicas incluindo cancro, doença cardiovascular, doença de Alzheimer, distúrbios inflamatórios, distúrbios neurológicos e assim por diante.

Além disso, a curcumina é, comprovadamente, uma molécula hipoglicêmica, hepato, nefrônica, cardiorrespiratória e neuroprotetora. Também pode suprimir a trombose e proteger contra o enfarte do miocárdio. Foi demonstrado que este polifenol possui atividades, em modelos animais, frente a muitas doenças. Em ensaios clínicos, a curcumina foi considerada segura e eficaz, e a United States Food Drug Administration (USFDA) aprovou a curcumina como um composto "geralmente considerado seguro" (GUPTA *et al.*, 2012).

Xu e colaboradores (2005) mostraram que o consumo permanente de curcumina elevou os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro em animais induzidos ao estresse crônico. Esse fator encontra-se sempre diminuído em indivíduos diagnosticados com depressão e age sobre certos neurônios do sistema nervoso central e periférico, auxiliando na manutenção dos neurônios estabelecidos e concedendo desenvolvimento e diferenciação a novos neurônios e sinapses.

Atualmente, a curcumina é considerada uma "nova droga" com grande potencial e está sendo utilizada como complemento em vários países. Por exemplo, no Japão, a cúrcuma é servida popularmente no chá; na Tailândia, é usada em cosméticos; na China, como corante; na Coreia, é servida em bebidas; na Malásia, é usada como antisséptico; no Paquistão, como anti-inflamatório para obter alívio do desconforto gastrointestinal; e nos Estados Unidos, é usada em molho de mostarda, queijo, manteiga e batatas fritas, como conservante e corante. Pode ser comercializada de várias formas, incluindo cápsulas, comprimidos, pomadas, bebidas energéticas, sabonetes e cosméticos (GUPTA *et al.*, 2012).

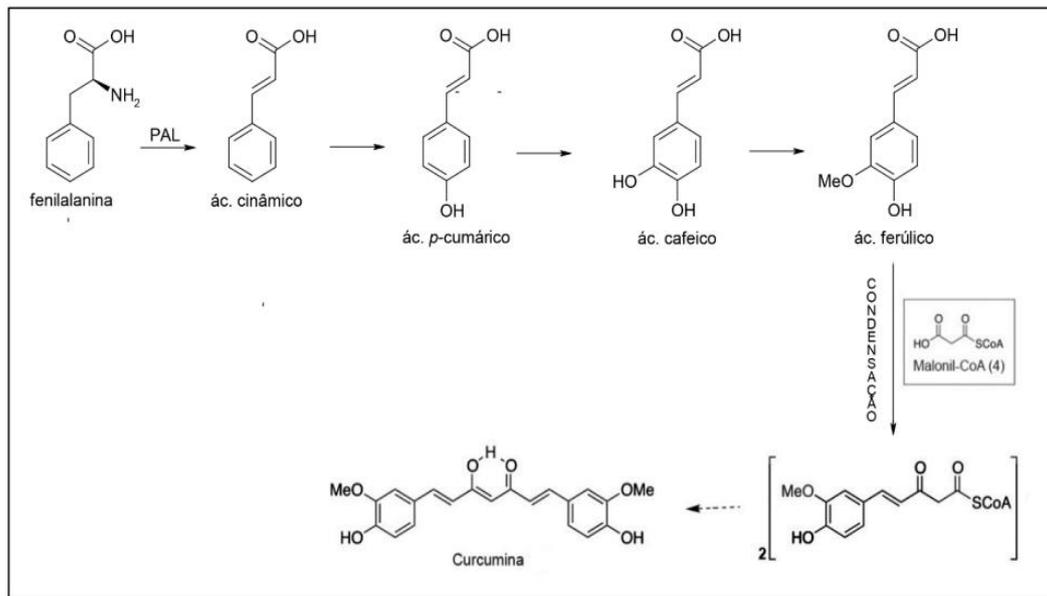
### 2.3.1 Características químicas

A curcumina apresenta-se como um pó amarelo-alaranjado de composição atômica  $C_{21}H_{20}O_6$ , insolúvel em água, pouco solúvel em éter, e solúvel em etanol, metanol, acetona, dimetilformaldeído, clorofórmio e acetonitrila (GRYNKIEWICZ; SLIFIRSKI, 2012); sua estrutura é vulnerável à degradação fotoquímica (TOMREN *et al.*, 2007). Apesar de isolada pela primeira vez por Vogel e Pelletier em 1815, só Lampe e Milobedzka em 1910 conseguiram identificar e confirmar sua estrutura química como [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona]; e os mesmos confirmaram sua rota biosintética em 1913 (GRYNKIEWICZ; SLIFIRSKI, 2012).

Os compostos fenólicos são originários do metabolismo secundário das plantas em resposta às pressões fisiológicas e ecológicas. Estão ligados a pigmentação do vegetal e possuem a capacidade de conferir ações antipatogênicas ao mesmo, além de proporcionar o crescimento e desenvolvimento da planta (KHODDAMI *et al.*, 2013). A curcumina é um composto fenólico extremamente lipofílico, sendo assim, possui a habilidade de penetrar na barreira hematoencefálica (ROSSI, *et al.*, 2008); e apresenta diversas propriedades curativas no organismo humano (AK; GÜLCIN, 2009).

A biossíntese da curcumina ocorre a partir do ácido cinâmico pela via do ácido chiquímico (Figura 3). O ácido cinâmico é oriundo da desaminação da fenilalanina pela enzima fenilalanina amonialiase (PAL). O ácido cinâmico sofre reações de oxidação e metilação formando o ácido ferúlico. Para a criação de uma molécula de curcumina, duas moléculas de ácido ferúlico participam de uma reação de condensação, na presença da malonil coenzima A (malonil-CoA) (COLLINO, 2014).

Figura 3. Via de biossíntese da curcumina

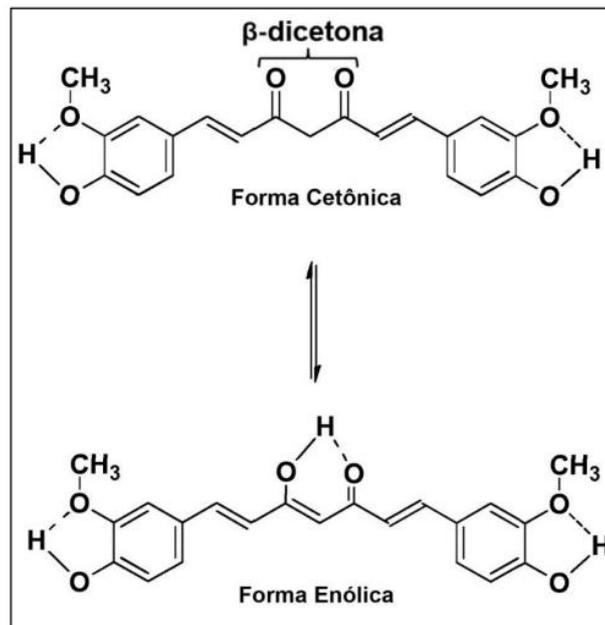


Fonte: adaptado de Péret-Almeida (2000).

A curcumina é estruturalmente composta por dois anéis metoxifenóis ligados simetricamente a porção  $\beta$ -dicetona. Essa porção é responsável pela transferência intramolecular do átomo de hidrogênio, permitindo que a curcumina possa exibir um tautomerismo ceto-enólico (Figura 4). Em pH 3-7 temos a predominância da forma cetônica atuando como um doador de átomo de hidrogênio extraordinariamente potente, já com pH acima de 8 a forma enólica da curcumina é a predominante atuando principalmente como doador de elétrons, um mecanismo mais adequado às propriedades antioxidantes da curcumina (JOVANOVIC *et al.*, 2001). A molécula de curcumina também apresenta isomeria geométrica, o que concede a ela a coexistência sob duas conformações possíveis: “cis” e “trans” (WANG *et al.*, 1997).

Tem sido pressuposto que a curcumina interage com quaisquer moléculas-alvo através de ligações covalentes, hidrofóbicas e de hidrogênio. Ela é capaz de se adaptar a diferentes configurações para maximizar o contato de seus campos hidrofóbicos com a molécula-alvo a que está se ligando. Isso é possível por conta de seus anéis metoxifenóis estarem unidos por uma ligação flexível (GUPTA *et al.*, 2011).

Figura 4. Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico



Fonte: adaptado de WANG *et al.* (1997).

Devido às suas características químicas, a curcumina possui uma capacidade pleiotrópica, ou seja, é capaz de modular múltiplas vias da sinalização celular e afetar vários alvos moleculares diferentes. Essa capacidade vem sendo demonstrada em inúmeras pesquisas realizadas nos últimos 50 anos (GUPTA *et al.*, 2012).

Nas últimas décadas, muitas pesquisas científicas vem provando tais atividades na curcumina, e que estão diretamente associadas à sua complexa estrutura molecular, além de caracteres químicos, assim como sua capacidade de interagir e regular vários componentes de sinalização, de forma direta ou indireta, como fatores de transcrição, enzimas, mediadores inflamatórios, proteínas quinases, moléculas de adesão, fatores de crescimento, quimiocinas, proteínas transportadoras, íons metálicos, DNA, RNA entre outros (Quadro 1) (GUPTA *et al.*, 2012; ZHOU *et al.*, 2012).

Quadro 1. Exemplos de alvos moleculares da curcumina

Fatores de transcrição	Proteínas quinases
NF- $\kappa$ B	JNK
Proteína ativadora 1	Proteína quinase dependente de AMPc
$\beta$ -catenina	IKK
STAT-1	Proteína quinase A
STAT-3	
STAT-4	Fatores de Crescimento
Proteína 53	HER2
NF-R2	Fator de crescimento derivado de plaquetas
NF-E2	Fator tissular
	Fator de crescimento epidermal
Enzimas	Fator de crescimento fibroblástico
Acetilcolinesterase	Fator de crescimento de hepatócitos
Aldose redutase	
DNA polimerase I	Receptores
DNA topoisomerase II	Fas
Fosfolipase D	Receptor de integrina
Glutaciona redutase	Receptor de transferrina I
Glutaciona peroxidase	Receptor de fator de crescimento epidérmico
Telomerase	Receptor Androgênico
	Receptor endotelial de proteína C
Mediadores inflamatórios	Receptor de histamina
Proteína C-reativa	Receptor de integrina
Interleucina-1 $\beta$	
Interleucina -2	Proteínas reguladoras do ciclo celular
Interleucina -5	Ciclina D1
Interleucina -6	Ciclina E
Interleucina -8	c-Myc
Interleucina -12	Proteína 21
Interleucina -18	
Lipoxigenase-5	Moléculas de adesão
MCP-1	VCAM-1
Interferon $\gamma$	ELAM-1
Fator de necrose tumoral alpha	ICAM-1

Fonte: Adaptado de Gupta *et al.*, 2012

### 2.3.2 Toxicidade e Interações medicamentosas

Farmacologicamente, a curcumina foi considerada como uma substância segura. Ensaio clínico não indicaram toxicidade dose dependente até 8g/dia. Todos esses estudos apontam que a curcumina além de ter um enorme potencial na prevenção e terapia do câncer, mostra-se bastante segura para ser utilizada (KUMAR, 2003; LAO *et al.*, 2006).

Soni e Kuttan (1991) forneceram cápsulas contendo 500mg de curcumina isolada (98%), por uma semana em 10 voluntários, e não houve relatos de toxicidade.

Outro estudo realizado teve como intuito verificar a tolerância máxima de curcumina, onde 34 voluntários foram divididos em 8 grupos e cada grupo foi submetido à ingestão de cápsulas de cúrcuma comercial (extrato seco rico em curcumina), uma vez por dia, em doses de 0,5g, 1g, 2g, 4g, 6g, 8g, 10g e 12g respectivamente, seguida de uma refeição, todos os dias durante 3 meses. Não foi observada toxicidade relacionada à intensidade das doses, provavelmente devido à baixa biodisponibilidade da curcumina. Análises sanguíneas foram realizadas em tempos distintos, 1h, 2h e 4h após a ingestão, e não houve curcumina detectada no soro dos participantes dos grupos que ingeriram as doses de 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8g. Foram identificados apenas traços de curcumina em dois grupos de participantes, nos quais os níveis séricos máximos foram 50,5 e 51,2 mg/ml, após quatro horas da ingestão de cápsulas contendo 10 e 12g, respectivamente (LAO *et al.*, 2006).

A EMEA - Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos para Uso Humano, em 2008, apontou que a cúrcuma deve ser consumida com cuidado especial por aqueles que utilizam de forma regular a varfarina sódica, pois essa interação fármaco-nutriente apresenta um alto risco de causar sangramentos, não indicando nenhum outro medicamento que apresente um potencial perigo de interação.

#### 2.4 ALVOS BIOLÓGICOS DA CURCUMINA

O fato da curcumina se mostrar uma molécula altamente versátil faz com que ela ganhe destaque frente a comunidade científica. Como nutracêutico, vem recebendo considerável atenção, pois pode ser aplicada para prevenir e tratar doenças multigênicas complexas, como doenças cardiovasculares, metabólicas, neurológicas e degenerativas, as quais vêm aumentando significativamente nos últimos anos (GUPTA *et al.*, 2012).

Estudos indicam as ações biológicas de metabólitos da curcumina como a tetraidrocurcumina, por exemplo, que vai inibir a peroxidação lipídica e induzir a atividade de enzimas antioxidantes *in vitro*, ou a hexaidrocurcumina que tem como capacidade a inibição da expressão de Ciclooxigenase-2, enzima responsável pela produção de prostaglandinas e pela ocorrência de inflamação (ESATBEYOGLU, 2015).

Outra atividade amplamente estudada é a atividade antitumoral, colocando-a como um agente em potencial tanto para a prevenção quanto para o tratamento de

uma grande variedade de cânceres incluindo gastrointestinal, cólon, pancreático, fígado, melanoma, próstata, mama, linfoma, ovário, pulmão, leucemia, cabeça e pescoço, geniturinário, neurológico e sarcoma (JI; HUANG; ZHU, 2012).

Indícios moleculares sugerem que os efeitos favoráveis relatados em cânceres podem ser devidos sua ação antioxidativa e efeitos anti-inflamatórios, assim como, em parte, à sua habilidade para modular o sistema imunológico. A curcumina regula negativamente as diversas expressões de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL12) e quimiocinas, acredita-se que através de inativação do fator de transcrição nuclear (NF-K $\beta$ ). É capaz de modular a ativação de células-T, células-B, macrófagos, neutrófilos, NK e células dendríticas. Em baixas doses, também pode aumentar as respostas de anticorpos (BASNET; SKALKO-BASNET, 2011).

Além de demonstrada sua eficácia no combate a várias patologias (Quadro 2), tanto em ensaios in vitro e in vivo, a administração da curcumina também tem se mostrado segura para o uso humano, com boa tolerabilidade e baixa toxicidade (DUDHATRA, 2012).

Quadro 2- Principais efeitos dos curcuminoides

<b>PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO</b>	
Aterosclerose	↓LDL oxidação; estabilização de membrana celular; ↑concentração de antioxidantes plasmáticos
Câncer	Induz apoptose; inibe metástase
Diabetes	↓glicose; hemoglobina e hemoglobina glicada; ↑proteção antioxidante
Doenças gástricas	↓crescimento de H. Pylori; ↓NF-k $\beta$ e resposta mitogênica; propriedade antifúngica
Doenças hepáticas	↓acumulação lipídica; ↓marcadores de risco hepático; ↓gene de expressão de NF-k $\beta$ ; ↓moléculas de expressão inflamatória; ↓oxidação
Doenças pancreáticas	↓ativação de NF-k $\beta$ e ativação-expressão de Proteína 1; ↓moléculas de expressão inflamatória; ↓ativação da caspase-3; ↓ativação da tripsina infra-pancreática
Doenças intestinais	↓peroxidação lipídica; ↓ativação de NF-k $\beta$ ; ↓níveis de óxido nítrico; ↓regulação da função imune; ↓MAPKp38; ↓resposta inflamatória
Doenças neurodegenerativas	Limpador de radicais livres; ↓marcadores oxidativo; ↓depósitos de $\beta$ -amilóide
Doenças oculares	Atividade antioxidante
Doenças respiratórias	↓fibrogênese; ↓marcadores inflamatórios; alteração da bomba de cálcio e cloreto; efeito antiasmático
Doenças relacionadas ao fumo	↓ativação de NF-k $\beta$ ; ↓moléculas de expressão inflamatória

Fonte: Adaptado de Bengmark *et al.*, 2009

Ao ligar-se a incontáveis tipos de proteínas, a curcumina é capaz de inibir a atividade de diferentes quinases, modulando a ativação de fatores de transcrição e expressão de enzimas inflamatórias e citoquinas, o que explica seu potencial

antioxidante, antiproliferativo, e antinvasivo no tratamento e prevenção terapêutica de doenças como diabetes, artrite, doenças de Alzheimer e Parkinson, além de outras muitas patologias citadas na literatura causadas por inflamações crônicas tanto a curto quanto a longo prazo (GOEL *et al.*, 2013).

#### **2.4.1 Biodisponibilidade**

Apesar dos avanços em aplicações medicinais, a implicação clínica da curcumina nativa é dificultada devido à sua baixa solubilidade e biodisponibilidade sistêmica quando administrada por via oral, devido ao seu metabolismo rápido, limitando sua eficácia terapêutica, o que estimulou várias abordagens propostas para melhorar a biodisponibilidade desse polifenol (DUDHATRA *et al.*, 2012; GUPTA *et al.*, 2012).

Estudos têm revelado que a curcumina é absorvida e biotransformada no sistema gastrointestinal de humanos e roedores (IRESON *et al.*, 2002). Após administração por via oral, a curcumina sofre um extenso metabolismo (reações bioquímicas de fase I e II, envolvendo processo de glucuronidação e sulfatação) e biorredução à hexahidrocurcumina, octahidrocurcumina e hexahidrocurcuminol, tanto em ratos quanto em suspensões de hepatócitos humanos. Esses metabólitos resultantes da biorredução sofrem processo de conjugação (PRASAD *et al.*, 2014), o que aumenta o peso molecular e a solubilidade da curcumina, facilitando sua excreção biliar (principal via de excreção) e pela urina (MESA, 2000).

Além do rápido metabolismo da curcumina no organismo e a baixa absorção intestinal, o tratamento térmico também causa redução deste composto ativo antes mesmo de ser ingerido. Suresh, Manjunatha e Srinivasan (2007) observaram redução entre 27-53% deste composto bioativo da cúrcuma após processamento térmico, sendo a perda mínima percebida no processo de ebulição por 10 minutos e a perda máxima no cozimento à pressão também por 10 minutos. Por outro lado, a acidificação do meio de cocção pela adição de tamarindo causou redução no percentual de perda de 27% para 14%. Wang e colaboradores (1997) já haviam verificado maior estabilidade da curcumina em meio ácido do que em meio neutro e básico.

Uma estratégia habitual para aumentar a biodisponibilidade da curcumina é a coadministração de adjuvantes que bloqueiam a sua biotransformação, como é o

caso da piperina, alcaloide que inibe os processos de glucuronidação hepática e intestinal, e aumenta o efluxo de drogas (ZHOU *et al.*, 2012).

A coadministração de curcumina e piperina por via oral tem sido avaliada em vários estudos, tanto em ratos quanto em humanos, e, como resultado, essa combinação aumentou a biodisponibilidade da curcumina (promovendo uma maior concentração plasmática da mesma), em comparação com a administração da curcumina isolada (DUDHATRA *et al.*, 2012).

Shoba e colaboradores (1998) concluíram que esta coadministração em humanos melhorou a concentração sérica e a biodisponibilidade da curcumina em até 2000% após sua administração em cápsulas de 2g associadas a cápsulas de 20mg de piperina. Kakarala e colaboradores (2010) verificaram que essa associação de piperina e curcumina foi capaz de reduzir a proliferação celular de câncer de mama MCF-7. Além disso, o estudo também sugere que essa combinação pode vir a se tornar uma prática efetiva na redução do risco de câncer.

Outras técnicas estudadas com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade da curcumina incluem a utilização de lipossomas, nanopartículas, complexação com ciclodextrina e a modificação estrutural da molécula de curcumina, através da síntese de análogos moleculares (GUPTA *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2013).

A nanotecnologia é uma área emergente e que servirá de auxílio na criação de inovadores sistemas de entrega de compostos lipofílicos, como é o caso da curcumina. Recentes pesquisas vêm determinando abordagens que possam melhorar a biodisponibilidade, elevar a concentração plasmática e melhorar os processos de permeabilidade celular da curcumina, através da nanotecnologia (GHALANDARLAKI *et al.*, 2014).

Diversas pesquisas foram efetuadas com a intenção de modificar estruturalmente a molécula de curcumina para melhorar sua potência e eficácia terapêutica e descobrir novos candidatos terapêuticos (VYAS *et al.*, 2013). Recentes estudos têm investigado a hipótese de que a porção  $\beta$ -dicetona prejudica o perfil farmacocinético da curcumina, restringindo suas aplicações clínicas (LIANG *et al.*, 2009). Dessa forma, vários estudos estão concentrando sua atenção para os análogos monocarbonilados simétricos e assimétricos da curcumina retirando essa porção  $\beta$ -dicetona (ZHANG *et al.*, 2014).

## 2.5 O CÂNCER

A angiogênese é o crescimento de novos canais capilares vasculares a partir de vasos pré-existentes e possui uma importância fundamental em diversos processos fisiológicos, como o desenvolvimento embrionário, reprodução, cicatrização de feridas e reparação óssea. Por outro lado, a angiogênese descontrolada é patológica e está frequentemente associada ao crescimento de tumores. Trinta anos de pesquisa intensiva indicaram fortemente o envolvimento da angiogênese no aumento de tumores primários e a sua metástase a órgãos distantes (FOLKMAN, 1995).

Para que uma célula saudável seja transformada em uma maligna, ela passa por diversos processos sofrendo uma série de alterações até se tornar maligna. Existem mais de 200 tipos de câncer e cada um apresenta sinais, sintomas e mecanismos únicos (SERVICE, 2005). O câncer é a segunda principal causa de morte em humanos, atrás, apenas, de doenças cardíacas (YALLAPU, 2014).

Os tratamentos mais comuns incluem a remoção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia externa, terapia direcionada, imunoterapia, hipertermia, terapia fototérmica e outras terapias alternativas, entretanto, nenhuma delas leva à cura dessa doença. Tradicionalmente, a quimioterapia é mais recomendada para tumores sólidos e metastáticos (YALLAPU, 2014).

No entanto, os efeitos adversos associados à quimioterapia são altamente prejudiciais aos tecidos saudáveis. Sendo assim, a curcumina desempenha um papel significativo no aumento da quimio/radiossensibilização e pode atuar como modalidade de tratamento para proporcionar uma dose adequada no local do tumor.

A quimioterapia é uma forma importante de tratamento para várias doenças e distúrbios humanos. Essa intervenção tem sido associada a vários efeitos adversos e baixa adesão. Portanto, nos últimos anos, um esforço significativo tem sido mostrado para encontrar uma melhor modalidade de tratamento que utilize compostos naturais ou extratos. Entre muitos compostos de polifenol que ocorrem naturalmente, a curcumina é uma molécula altamente segura, amplamente utilizada como corante alimentar, e pode ser usada para tratar várias condições patológicas.

Atualmente, os fitoquímicos com propriedades preventivas do câncer têm recebido alta atenção. Os componentes quimiopreventivos em frutas e vegetais têm atividades potencialmente anticarcinogênicas e antimutagênicas. Uma ampla gama

de fitoterápicos com uma atividade hormonal reivindicada, chamada “fitoestrógenos”, é recomendada para a prevenção de câncer de próstata e de mama.

Vários estudos mostraram os valores da medicina alternativa e complementar como adjuvantes à quimioterapia ou radioterapia. A terapia complementar pode ser uma medida de apoio confiável e útil para pacientes com câncer. A maioria dos estudos mostrou um papel preventivo dos nutracêuticos contra o câncer, no entanto estudos mais elaborados ainda são necessários.

## 2.6 A CURCUMINA E O TRATAMENTO DO CÂNCER

A curcumina tem um forte potencial para ser eficaz na gestão de vários tipos de câncer, devido a sua gama de propriedades antiproliferativas e anticarcinogênicas. O potencial da curcumina tem sido explorado na gestão de cânceres da cabeça e pescoço, mama, pulmão, gastrointestinal, câncer de ovário, melanoma, câncer neurológico, sarcoma, leucemia e linfoma. A curcumina pode suprimir as três fases de carcinogênese: iniciação, promoção e progressão.

Dados pré-clínicos mostraram que a curcumina pode inibir a formação de tumores em modelos animais de carcinogênese e atuar em uma variedade de alvos moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer. Estudos *in vitro* demonstraram que a curcumina é um indutor eficiente de apoptose e foi observado algum grau de seletividade para células cancerígenas. Os ensaios clínicos revelaram que a curcumina é bem tolerada e pode produzir efeitos antitumorais em pessoas com lesões pré-cancerígenas ou com alto risco de desenvolver câncer. Isso parece indicar que a curcumina é um agente farmacologicamente seguro que pode ser usado na quimioprevenção e terapia do câncer (LÓPEZ-LÁZARO, 2008).

A curcumina tem demonstrado sua ação citotóxica para várias linhagens de células tumorais. Sua ação depende do tipo de célula maligna presente, da concentração de curcumina utilizada, da presença ou não de adjuvantes na formulação, e da duração do tratamento (GUPTA *et al.*, 2012).

Estudos têm indicado que o principal mecanismo pelo qual a curcumina induz a citotoxicidade é através da indução a apoptose em diversas linhagens celulares (KHAR *et al.*, 1999; DUVOIX *et al.*, 2005). Porém, tem-se demonstrado que a curcumina apresenta também, potencial de inibição do desenvolvimento e progressão do câncer, atuando em diversas etapas do processo tumorigênico incluindo a

transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogênese e metástases (GUPTA *et al.*, 2012; SUNG *et al.*, 2012).

Além de sua atuação como agente quimiopreventivo e quimioterapêutico, a curcumina demonstrou ação na eliminação de células tumorais quimiorresistentes, em partes devido à inibição das vias metabólicas que levam à resistência ao tratamento (GUPTA *et al.*, 2012). Ao inibir a enzima necessária para a multiplicação das células cancerosas, a curcumina é capaz de interromper o crescimento destas células, e quando consumida em doses terapêuticas, alcança várias vias cancerígenas e sensibiliza as células contaminadas para os medicamentos de quimioterapia, aumentando o ritmo de morte das células cancerígenas (MAJEED, 2016), sendo assim, pode ser utilizada isolada ou, ainda, como coadjuvante na quimioterapia. (GUPTA *et al.*, 2012). A terapia adjuvante tem a vantagem terapêutica de potencializar o efeito dos medicamentos anticancerígenos clássicos, o que diminui os efeitos secundários sistêmicos observados com frequência e os danos nos tecidos saudáveis (ZANOTTO-FILHO, 2012).

Tem sido demonstrado que a curcumina atua em fatores de transcrição como o AP-1, NF- $\kappa$ B e STAT3. Eles encontram-se superativados nas células cancerosas, portanto representam alvos promissores para o tratamento e prevenção do câncer (SUNG *et al.*, 2012). Esses fatores de transcrição desempenham um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer, pois regulam negativamente a expressão de diversos genes que produzem mediadores químicos associados à sobrevivência e proliferação celular, invasão, angiogênese, tumorigênese, metástase e inflamação (AGGARWAL, 2004; SUNG *et al.*, 2012).

Estudos vêm demonstrando o potencial da curcumina tanto como um agente quimiopreventivo quanto quimioterapêutico em modelos com roedores (GUPTA *et al.*, 2012). Entre os tipos de câncer nos quais a eficácia quimiopreventiva da curcumina tem sido estabelecida incluem câncer de cérebro, onde injeções intracerebrais através de cânula, bloqueiam a formação de tumores cerebrais em camundongos que já apresentavam células de melanoma (B16F10). Em exame adicional dessas células, foi constatado que a curcumina suprime efetivamente a Ciclina D1, P-NF-kB, BclXL, P-Akt e VEGF, o que explica sua ação no bloqueio da proliferação, sobrevivência e invasão das células B16F10 no cérebro. Em conjunto, a curcumina bloqueia efetivamente a formação de tumor cerebral e elimina células tumorais cerebrais (PURKAYASTHA *et al.*, 2009); câncer de cólon (KIM *et al.*, 1998); intestino delgado

(COLLETT *et al.*, 2001); próstata (NARAYANAN *et al.*, 2009); boca (KRISHNASWAMY *et al.*, 1998); bexiga (SINDHWANI *et al.*, 2001); entre outros mostrados no Quadro 3. Esses estudos foram realizados em modelos animais (ratos e camundongos), afim de estabelecer a eficácia quimiopreventiva da curcumina, onde todos receberam injeção de um indutor de tumor, referente àquele tipo de câncer, e fizeram uma dieta contendo curcumina em algum momento do estudo.

Quadro 3 – Estudos que apresentam a eficácia da curcumina comprovada.

Autor	Tipo de câncer	Metodologia	Resultados
USHIDA <i>et al.</i> , 2000	esofágico (ratos de 5 semanas)	Injeções intraperitoneais de NMBA; Grupo 1 – dieta sem CCM; Grupos 2 e 3 - dieta contendo 500 ppm de CCM durante as fases de iniciação e pós-iniciação, respectivamente; Grupo 4 - dieta basal de CCM; Grupo 5- controle.	Diminuiu significativamente a expressão de biomarcadores de proliferação celular no epitélio esofágico não lesional; Inibe a carcinogênese esofágica induzida por NMBA.
OKAZAKI <i>et al.</i> , 2005	rim	O carcinógeno renal Fe-NTA foi administrado por via intraperitoneal em camundongos e a CCM foi testada quanto à sua capacidade de inibir o estresse oxidativo e a atividade da ODC, bem como histopatológico.	Todas as alterações observadas foram regularizadas após o tratamento com CCM; O pré-tratamento com CCM protegeu o tecido contra alterações histopatológicas e impossibilitou o dano oxidativo nas biomoléculas renais.
IKEZAKI <i>et al.</i> , 2001	estômago (ratos machos de 6 semanas)	Injeção de 100ppm de MNNG; Dieta com NaCl a 5%, por 8 semanas; Grupo 1 – 0,2% de CCM pura, por 55 semanas; Grupo 2 – 0,05% de CCM pura, por 55 semanas; Grupo 3 – dieta basal de CCM; Grupo 4 – controle.	Menor incidência e número médio de hiperplasias atípicas e adenocarcinomas; Diminuiu a evolução de lesões cancerosas e pré-cancerosas; Efeito quimiopreventivo quando aplicada na fase pós-iniciada da carcinogênese glandular do estômago.
CHUANG <i>et al.</i> , 2000	fígado (ratos machos de 4 semanas)	Dieta padrão de ração; Grupo 1 - controle; Grupo 2 - injeção de 150mg/kg de DEN + dieta com 200mg/kg de CCM; Grupo 3 - injeção de 150mg/kg de DEN + dieta com 600mg/kg de CCM.	Todas as alterações hepáticas induzidas por DEN foram efetivamente inibidas nos ratos alimentados com curcumina, independente de dose.
HUANG <i>et al.</i> , 1998	leucemia/linfomas	Ratos fêmeas de 6 semanas começaram uma dieta contendo 2% de curcumina, 2 semanas depois adicionou-se 1mg de DMBA (indutor de tumores) uma vez por semana, por 5 semanas.	A alimentação contendo 2% de curcumina tendo início 2 semanas antes da primeira administração de DMBA reduziu a incidência de leucemias/linfomas em 53%.

Quadro 3 – Estudos que apresentam a eficácia da curcumina comprovada (continuação).

LIMTRAKUL, 1997	pele	Ratos machos de 6 semanas iniciaram metade uma dieta padrão, metade uma dieta incluindo 1% de CCM. 2 semanas depois, todos receberam uma aplicação de DMBA na pele das costas; e uma semana depois tiveram TPA aplicado nas mesmas áreas na pele 2 vezes por semana por 26 semanas.	Inibiu de forma significativa a quantidade de tumores por rato e, também, o volume desses tumores. A porcentagem de ratos com tumor foi bem menor no grupo contendo CCM do que no grupo que manteve uma dieta padrão.
SWAMY <i>et al.</i> , 2008	pâncreas (ratos de 7 semanas)	Xenoinxertos de tumor pancreático estabelecidos por injeções de células BxPC-3. Grupo 1 – controle; Grupo 2 – dieta padrão de ração; Grupo 3 – CCM em 15% de óleo de peixe + 3% óleo de milho; Grupo 4 – CCM em 18% de óleo de milho.	Indução da apoptose e inibição da proliferação celular. Os ratos tratados com óleo de peixe e CCM apresentaram um volume tumoral reduzido maior que 72%.

Fonte: Adaptado de Ushida *et al.*, 2000; Okazaki *et al.*, 2005; Ikezaki *et al.*, 2001; Chuang *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 1998; Limtrakul, 1997; Swamy *et al.*, 2008

Segundo seu mecanismo de ação, os agentes quimiopreventivos podem ser classificados como: antiproliferativos (reversão), antioxidantes (prevenção) ou agentes de bloqueio; e a curcumina se encaixa nas três classificações graças a sua característica pleiotrópica (PARK *et al.*, 2013).

Kuttan relatou a utilização da cúrcuma como tratamento tópico para os cânceres orais e a leucoplasia. Dos 62 pacientes inscritos, 10% mostraram uma redução no tamanho dessas lesões, portanto foi notada certa atividade anticancerígena nos estudos da fase I, embora não haja um ensaio formal da fase II para a curcumina no tratamento de cânceres humanos. Dois estudos da fase I realizados por Sharma avaliaram o efeito da curcumina em pacientes com câncer colorretal avançado. No primeiro, o extrato de cúrcuma contendo doses de 36-180 mg de curcumina foram administrados diariamente durante 4 meses, cinco em cada 15 pacientes mantiveram a doença estável durante mais de 3 meses, enquanto outro paciente teve redução significativa do antígeno carcinoembrionário (CEA). No segundo estudo, foram utilizadas cápsulas de cúrcuma de 500mg, contendo por cápsula 450mg de curcumina, 40mg de demetoxicurcumina, e 10mg de bisdemetoxicurcumina. Dentre 15 pacientes, 2 mantiveram a doença estável durante os 4 meses de tratamento. Embora estes resultados possam sugerir um efeito citostático da curcumina em alguns cânceres colorretais avançados, são necessários estudos confirmatórios (HSU, 2007).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final desta revisão, foi possível verificar que muitos estudos *in vitro* e *in vivo*, a maioria utilizando roedores, sustentam o potencial antitumoral da curcumina, comprovando sua eficácia graças a sua capacidade de modular múltiplas vias de sinalização celular. A maior parte das biomoléculas que a curcumina se liga são componentes importantes de vias de sinalização celular, com isso essa interação mostra-se farmacologicamente relevante. No entanto, ainda há a necessidade de mais estudos desenvolvidos com seres humanos, para melhorar a confiabilidade nos dados obtidos para, então, poder ter aplicação clínica.

Com base nisso, apresenta-se na curcumina um potencial coadjuvante no tratamento/ prevenção do câncer, que merece ser levado em consideração, dada a sua natureza, acessibilidade e por apresentar baixos riscos à saúde. Dito isto, há, então, a possibilidade de um tratamento tão ou mais eficiente e que traga menos efeitos adversos a quem os utilize. Assim, a administração oral de curcumina com toxicidade mínima será de grande valor no combate a doenças crônicas.

A cúrcuma é apontada como um importante fitoterápico pois está disponível como um alimento de baixo custo, podendo ser consumido como tempero natural, corante, conservante, e até em cápsulas, sendo assim, sabe-se da importância do uso em pequenas doses diárias de antioxidantes, no caso a curcumina, na redução do risco do desenvolvimento de doenças crônicas a longo prazo. Em um futuro próximo, com o aumento da biodisponibilidade da curcumina será mais provável de se introduzir este produto natural de forma promissora como um coadjuvante terapêutico no tratamento de diversas doenças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGARWAL, S. *et al.* Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling. **International Journal of Cancer**, v. 111, n. 5, p. 679-92, 2004.
- AK, T.; GÜLÇİN, I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. **Chemical-Biological Interactions**, Amsterdam, v.174, p.27-37, Jul. 2009.
- ANDLAUER, W. FÜRST, P. **Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook**. Institute for Biological Chemistry and Nutrition, University of Hohenheim. Stuttgart, Germany, 2001. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/222395992\\_Nutraceuticals\\_A\\_piece\\_of\\_history\\_present\\_status\\_and\\_outlook](https://www.researchgate.net/publication/222395992_Nutraceuticals_A_piece_of_history_present_status_and_outlook). Acesso em: 08 mar. 2019.
- BABU BANARASI DAS NATIONAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY AND MANAGEMENT. Department of Pharmaceutics. Nutraceuticals: new era of medicine and health. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**. Uttar Pradesh, Índia, 2010. Disponível em: <https://innovareacademics.in/journal/ajpcr/Vol3Issue1/265.pdf>. Acesso em: 04 out. 2018.
- BARADARAN, A. Além do metabolismo mineral, o brilhante efeito imunomodulador da vitamina D na doença renal. **Journal of Nephro pharmacology**, v.1, n.2, p.17-18, 2012.
- BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. **Molecules**, v. 16, p.4567-98, 2011.
- BENGMARK, S. *et al.*, Plant-derived health – the effects of turmeric and curcuminoids. **Nutricion Hospitalaria**, v.24, n.3, p.273-281, 2009.
- BERNAL, J. *et al.* - Advanced analysis of nutraceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, p.758-774, 2011.
- BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o **Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedade Funcional e ou de Saúde**. Diário Oficial da União, 2002. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395734/Guia+para+Comprovação+da+Segurança+de+Alimentos+e+Ingredientes.pdf/f3429948-03db-4c02-ae9c-ee60a593ad9c>. Acesso em: 29 set. 2018
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/ 2012. **MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Curcuma longa* L. (CURCUMA)**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/22/Monografia-Curcuma-CP-corrigida.pdf>. Acesso em: 04 out. 2018.

CECÍLIO FILHO, A. B. *Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais*. **Ciência Rural**, v. 30, n. 1, p. 171-175, 2000.

CECÍLIO FILHO, A. B.; VILLAS BOAS, E. V. de B. **Efeito do tempo de armazenamento sobre a composição química da cúrcuma**. In: Congresso brasileiro de ciência e tecnologia de alimentos, 15, 1996. Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos, p. 124, 1996.

CHENG, A. L. *et al.* Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. **Anticancer Research**, v. 21, p. 2895–2900, 2001.

CHUANG, S. E. *et al.* Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 38, p. 991–5, 2000.

COLLETT, G. P. *et al.* Curcumin modifies Apc(min) apoptosis resistance and inhibits 2- amino 1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc(min) mice. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 5, p. 821-5, 2001.

COLLINO, L. **Curcumina: de Especiaria à Nutraceutico**. 88f. 2014. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Farmácia e Bioquímica - Araraquara, SP, 2014.

DAS, L.; BHAUMIK, E.; RAYCHAUDHURI, U. Role of nutraceuticals in human health. **Journal of Food Science and Technology**, v.49, p.173–183, 2012.

DAS, R. Quality control is vital for botanicals. **New Hope Network**. Mar 2007. Disponível em: <https://www.newhope.com/ingredients-general/quality-control-vital-botanicals>. Acesso em: 21 out. 2019.

DE FELICE, S. L.; The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. **Trends in Food Science & Technology**, Cambridge v.6, n.2, p 59-61, 1995.

DUDHATRA, G. B. *et al.* A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. **Scientific World Journal**, v. 2012, p. 637-953, 2012.

DUVOIX, A. *et al.* Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer Letters**, v. 223, p. 181–90, 2005

EMA. Community herbal monograph on Curcuma Longa L., Rhizoma. **Committee on Herbal Medicinal Products**, London, Sep, 2018. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf). Acesso em: 02 dez. 2020

ESATBEYOGLU, T. *et al.* Thermal stability, antioxidant, and anti-inflammatory activity of curcumin and its degradation product 4-vinyl guaiacol. **Food & Function**, v. 6, n. 3, p. 887-893, 2015.

FIGUEREDO, C. A. **Fitoterapia**. Núcleo de Estudos e Pesquisas Homeopáticas e Fitoterápicas, João Pessoa, 2007.

FOLKMAN, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. **Nature Medicine** v.1, n.1, p.27–31, 1995.

GHALANDARLAKI, N. *et al.* Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy. **Biomed Research International**, v. 2014, p. 23, 2014.

GOEL, A. *et al.* Efficacy and Safety of Curcumin in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. **Phytotherapy Research**, v.28, n.4, p.579-585, 2013.

GONZÁLEZ-SARRÍAS, A. *et al.* Nutraceuticals for older people: facts, fictions and gaps in knowledge. **Maturitas**, v. 75, n. 4, p. 313-34, 2013.

GRYNKIEWICZ, G.; ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. **Acta Biochimica Polonica**, v. 59, n. 2, p. 201-12, 2012.

GUL, N. *et al.* Studies on the Antibacterial Effect of Different Fractions of Curcuma Longa Against Urinary Tract Infection Isolates. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 12, p. 2055-2060, 2004.

GUPTA, S. C. *et al.* Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.

GUPTA, S. C. *et al.* Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **Natural Product Reports**, v. 28, n. 12, p. 1937–1955, 2011.

GUPTA, S. C. *et al.* Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 9, p. 1510–28, 2013.

HARDY, G. Nutracêuticos e alimentos funcionais: Introdução e significado. **Nutrição**, v.16, n.7, p.688-689, 2000.

HECHT, S. S. *et al.* Evaluation of butylated hydroxyanisole, myoinositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. **Cancer Letters**, v. 137, p. 123–30, 1999.

HSU, C.; CHENG, A. Clinical studies with curcumin. **The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease**, v. 595, p. 476-477, 2007. Disponível em: [https://www.academia.edu/download/48360209/Antitumor\\_anti-invasion\\_and\\_antimetastat20160827-10332-ii4619.pdf#page=479](https://www.academia.edu/download/48360209/Antitumor_anti-invasion_and_antimetastat20160827-10332-ii4619.pdf#page=479)). Acesso em: 14 jan. 2021.

HUANG, M. T. *et al.* Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice. **Carcinogenesis**, v. 19, p. 1697–700, 1998.

IKEZAKI, S. *et al.* Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and sodium chloride in rats. **Anticancer Research**, v. 21, p. 3407–11, 2001.

IRESON, C. R. *et al.* Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 11, n. 1, p. 105-11, 2002.

JI, J. L.; HUANG, X. F.; ZHU, H. L. Curcumin and its formulations: potential anti-cancer agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 210-8, 2012.

JOVANOVIC, S. V. *et al.* Como a curcumina funciona preferencialmente com antioxidantes solúveis em água. **Jornal da Sociedade Química Americana**, v.123, n.13, p.3064-3068, 2001.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 2, p. 141-53, 2009.

KAKARALA, M. *et al.* Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 122, n. 3, p. 777–85, 2010.

KALIA, A. N. Textbook of industrial pharmacognosy. Ed. New Delhi: Bangalore, 2005, 285p.

KALRA, E. K. Nutracêutico - Definição e introdução. **American Association of Pharmaceutical Scientists**. 2003.

KHAR, A. *et al.* Antitumoractivity of curcumin is mediated thorough the induction of apoptoses in AK- 5 tumor cells. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 445, p. 165-168, 1999.

KHODDAMI, A.; *et al.* Techniques for analysis of plant phenolic compounds. **Molecules**, v.2, p.2328-75, 2013.

KIM, J. M. *et al.* Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. **Carcinogenesis**, v. 19, p. 81–5, 1998.

KOKATE, C. K.; PUROHIT, A. P.; GOKHALE, S. B. Nutracêutico e Cosmético. **Pharmacognosy**, , v. 21, p.542-549, 2002.

KOKATE, C. K.; PUROHIT, A. P. e GOKHALE, S. B. **Pharmacognosy**. 4. ed., Nirali Prakashan. p.16.1-16.14, 2009.

KRISHNASWAMY, K. *et al.* Retardation of experimental tumorigenesis and reduction in DNA adducts by turmeric and curcumin. **Nutrition and Cancer**, v. 30, n. 2, p. 163-6, 1998.

KRISHNASWAMY, K. Traditional Indian spices and their health significance. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 17, n.1, p. 265-8, 2008.

KRUGER, C. L.; MANN, S. W. Safety evaluation of functional ingredients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p.793-805, 2002.

KUMAR, A.; AGGARWAL, B. B.; BHARTI, A.C. Anticancer potencial of curcumin: preclinical and clinical studies. **Anticancer Research**. v. 23, p.363-398, 2003.

LAO, C. D. *et al.* Dose escalation of a curcuminoid formulation. **BioMed Central Complementary Alternative Medicine**, v. 6, p. 10, 2006.

LEE, W. H. *et al.* **Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy**. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857605/>. Acesso em: 08 out. 2018.

LI, S. *et al.* Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). **Pharmaceutical Crops**, v. 2, p. 28–54, 2011.

LIANG, G. *et al.* Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 2623– 31, 2009.

LIMTRAKUL, P. *et al.* Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. **Cancer Letters**, v. 116, p. 197–203, 1997.

LIPI, D. *et al.* Role of nutraceuticals in human health. **Journal of Food Science and Technology**, v. 49, n. 2, p. 173–183, 2012.

LIRA, C. R. G. *et al.* Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, p. 45-49, 2009.

LÓPEZ-LÁZARO, M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.52, n.1, p.103-127. 2008.

MAIA, N.B *et al.* Influência de tipos de rizomas de multiplicação no crescimento de *Curcuma longa* L. (*Cúrcuma*). **Bragantia**, v. 54, n. 1, p. 33- 7, 1995.

MAJEED, M. **Curcumin: The Indian Solid Gold**. Bangalore, India, 2016. Disponível em: [https://www.samidirect.com/images/media/pdf/22092016/Curcumin\\_Indian\\_Solid\\_Gold.pdf](https://www.samidirect.com/images/media/pdf/22092016/Curcumin_Indian_Solid_Gold.pdf). Acesso em: 24 abr. 2019.

MATA, A. R. *et al.* Identificação de compostos voláteis da cúrcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 24, n. 1, p. 151-157, 2004.

MESA, M. D. *et al.* Efectos farmacológicos y nutricionales. **Ars Pharmaceutica**, v. 41, n. 3, p. 307-321, 2000.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutraceuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2006.

NAKSURIYA, O. *et al.* Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. **Biomaterials**, v.35, p.3365-83, 2014.

NASRI, H. *et al.* Efeitos de *Allium sativum* em enzimas hepáticas e fatores de risco ateroscleróticos. **Journal of HerbMed Pharmacology**, v.2, p. 23-28, 2013.

NARAYANAN, N. K. *et al.* Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. **International Journal of Cancer**, v. 125, p. 1–8, 2009.

NASRI, H. *et al.* New Concepts in Nutraceuticals as Alternative for Pharmaceuticals. **Revista Internacional de Medicina Preventiva**, v.5, n.12, p. 1487-1499, 2014.

NELSON, K. M. *et al.* The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.60, p.1620-1637, Jan. 2017.

OKAZAKI, Y. *et al.* Suppressive effects of dietary curcumin on the increased activity of renal ornithine decarboxylase in mice treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1740, p. 357–66, 2005.

PANDEY, K. P. *et al.* Studies on antidermatophytic activity of waste leaves of *Curcuma longa* L. **Physiology and Molecular Biology of Plants**, v.16, n.2, p.177-185, 2010.

PARK, W. *et al.* New perspectives of curcumin in cancer prevention. **Cancer Prevention Research (Philadelphia)**, v. 6, n. 5, p. 387–400, 2013.

PÉRET-ALMEIDA, L. **Influência da radiação gama na inibição do brotamento do rizoma e na qualidade da cúrcuma**. 60f. 2000. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte, 2000.

PRASAD, S. *et al.* Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice. **Cancer Research and Treatment**, v. 46, n. 1, p. 2–18, 2014.

PURKAYASTHA, S. *et al.* Curcumin Blocks Brain Tumor Formation. **Brain Research**, v. 1266, p. 130-8, 2009.

REUTER, S. *et al.* Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. **Genes & Nutrition**. v. 6, n. 2, p. 93-108, 2011.

REVATHY, S. *et al.* Isolation, Purification and Identification of Curcuminoids from Turmeric (*Curcuma longa* L.) by Column Chromatography. **Journal of Experimental Sciences**, v. 2. n. 7, p. 21-25, 2011.

ROSSI, L. *et al.* Benefits from dietary polyphenols for brain aging and Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, New York, v.33, n.12, p.2390-2400, 2008.

SASIKUMAR, B. Genetic resources of *Curcuma*: diversity, characterization and utilization. **Plant Genetic Resources**, v. 3, n. 2, p. 230-251, 2005.

SERVICE, R. F. Materials and biology. Nanotechnology takes aim at cancer. **Science**, v. 310, p. 1132-1134, 2005.

SHOBA, G. *et al.* Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Medica**, v. 64, n. 4, p. 353–6, 1998.

SIGRIST, M. S. **Divergência genética em *Curcuma longa* L.** utilizando marcadores microssatélites e agromorfológicos. 82f. 2009. Dissertação (Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical) - Universidade de Campinas. Campinas, 2009.

SINDHWANI, P. *et al.* Curcumin prevents intravesical tumor implantation of the MBT-2 tumor cell line in C3H mice. **The Journal of Urology**, v. 166, p. 1498–501, 2001.

SONI, K. B.; KUTTAN, R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 36, n. 4, p. 273–275, 1991.

SREEDHAR, A.; LI, J.; ZHAO, Y. Nova geração terapêutica para câncer de pele: Nutracêuticos. **Nutrition and Cancer**, v.70, n.5, p.697-709, 2018.

STRINGHETA, P. C. *et al.* Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 25-52, 2007.

SULERIA, H. A. R. *et al.* Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. **Mar Drugs**, v. 13, n. 10, p. 6336-51, 2015.

SUNG, B. *et al.* Cancer Cell Signaling Pathways Targeted by Spice-Derived Nutraceuticals. **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 2, p. 173–197, 2012.

SURESH, D.; MANJUNATHA, H.; Ã, K. S. Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annum*) and black pepper (*Piper nigrum*). **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, p. 346–351, 2007.

SWAMY, M. V. *et al.* Prevention and treatment of pancreatic cancer by curcumin in combination with omega-3 fatty acids. **Nutrition and Cancer**, v. 60, n.1, p. 81–9, 2008.

TOMREN, M. A. *et al.* Studies on curcumin and curcuminoids XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and complexation with cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 338, p. 27-34, 2007.

USHIDA, J. *et al.* Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 91, p. 893–8, 2000.

VYAS, A. *et al.* Perspectives on New Synthetic Curcumin Analogs and their Potential Anticancer Properties. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 11, p. 2047–2069, 2013

WANG, Y. J. *et al.* Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 12, p. 1867-76, 1997.

XU, Y. *et al.* The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. **European Journal Pharmacology**, Amsterdam, v.518, p.40-46, Jul.2005.

YALLAPU, M. M., *et al.* Anti-cancer activity of curcumin loaded nanoparticles in prostate cancer. **Biomaterials.**, v.35, n. 30, p. 8635-8648, 2014.

YALLAPU, M. M. *et al.* Therapeutic Applications of Curcumin Nanoformulations. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627456/>. Acesso em: 05 out. 2018.

ZANOTTO-FILHO, A. *et al.* The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth in vitro and in preclinical model of glioblastoma. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, p. 591-601, 2012.

ZEISEL, S. H. Regulamento de 'nutracêuticos'. **Science**, v. 285, n. 5435, p. 1853-1855, 1999.

ZHANG, Y. *et al.* Synthesis and Evaluation of a Series of Novel Asymmetrical. **Molecules**, v. 19, n. 6, p. 7287-7307, 2014.

ZHAO, J. Nutracêuticos, Terapia Nutricional, Fitonutrientes e Fitoterapia para Melhoria da Saúde Humana: Uma Perspectiva da Aplicação da Biotecnologia Vegetal. **Bentham Science Publishers**; 2007. Disponível em: <http://www.benthamscience.com/biot/samples/biot1-1/Zhao.pdf>. Acesso em: 05 out. 2018.

ZHOU, H. *et al.* Targets of curcumin. **Current Drug Targets**, v. 12, n. 3, p. 332–347, 2012.