UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

CÚRCUMA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM MODELOS ANIMAIS E HUMANOS E UMA METANÁLISE DE ESTUDOS RANDOMIZADOS

MARLA DE CERQUEIRA ALVES

Maceió
2021

MARLA DE CERQUEIRA ALVES

CÚRCUMA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM MODELOS ANIMAIS E HUMANOS E UMA METANÁLISE DE ESTUDOS RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Andréa Moura
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Coorientador: Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Maceió
2021

Catalogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

A474c Alves, Marla de Cerqueira.
Cúrcuma e doença inflamatória intestinal : uma revisão sistemática de estudos em modelos animais e humanos e uma metanálise de estudos randomizados / Marla de Cerqueira Alves. – Maceió, 2021.
151 f. : il.

Orientadora: Fabiana Andréa Moura.
Co-orientador: Nassib Bezerra Bueno.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 123-147.
Apêndices: f. 149-151.

1. Doença de Crohn. 2. Colite ulcerativa. 3. Curcuma. 4. Antioxidantes. 5. Estresse oxidativo. I. Título.

CDU: 616.34

Dedico à minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos e por me ensinar que o bem é o único caminho possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus, agradeço pela iluminação e amparo em cada etapa da minha vida;

Aos meus pais, irmãos e sobrinhos, agradeço pelo incentivo, apoio e por se fazerem tão presentes mesmo com a distância física. Amo muito vocês!

Ao meu namorado, agradeço pela paciência, incentivo e companheirismo;

À professora Fabiana Moura, agradeço pelo acolhimento, ótima orientação, dedicação e ensinamentos. Vejo nela uma fortaleza que me inspira enquanto pesquisadora, docente, mulher e pessoa. Sinto-me honrada por ter sido sua primeira orientanda de mestrado;

Ao professor Nassib, agradeço pela paciência, disponibilidade e pela colaboração no desenvolvimento do trabalho;

Aos meus colegas de turma, colegas de pesquisa e aos amigos que fiz durante o período, agradeço por compartilharem as dificuldades, vitórias e pela disponibilidade em ajudar-me;

Aos colegas de trabalho, agradeço pela compreensão;

Aos componentes da banca, agradeço por todas as contribuições e por aceitarem fazer parte de um momento tão importante para mim;

Aos professores, coordenadores e servidores administrativos do PPGNUT, agradeço pelo empenho na construção da pós-graduação;

A todos os cientistas, agradeço pela luta. Espero ter a oportunidade de viver em um mundo no qual o valor da ciência para a sociedade seja melhor reconhecido;

Saibam que, de maneira individual, todos vocês deixaram uma marca importante em minha jornada!

Gratidão!

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma manifestação inflamatória crônica, caracterizada por episódios de atenuação e agudização de sintomas. Compreende a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa idiopática (CUI). Tem caráter multifatorial, havendo contribuição de fatores ambientais, microbiota intestinal, susceptibilidade genética individual, fatores imunológicos e psicológicos, com destaque para o papel da inflamação e do estresse oxidativo no seu surgimento. O tratamento medicamentoso, utilizado de maneira prolongada pelos pacientes, pode cursar com o aparecimento de efeitos adversos, dependência e/ou efeito refratário. Estudos têm apontado que compostos com efeito antioxidante podem ser considerados um tratamento alternativo complementar para a DII. Neste contexto, destaca-se a *Curcuma longa*, um arbusto perene cujo rizoma apresenta em sua composição química, entre outras substâncias, polifenóis chamados de curcuminóides, sendo a curcumina, o de maior atividade biológica. Este polifenol lipossolúvel apresenta ação antioxidante e interage com vários fatores de transcrição gênica, enzimas, citocinas inflamatórias, proteínas, fatores de crescimento e receptores, e adicionalmente, não apresenta toxicidade, quando testado entre a faixa de 500 mg/dia a 6 g/dia, como apontam estudos em humanos. Visando contribuir com a análise da eficácia do uso oral de *Curcuma longa* e seus curcuminóides na DII, esta dissertação apresenta inicialmente uma revisão de literatura, que descreve as características da DII, os tratamentos convencional e alternativo complementar, a caracterização da atividade antioxidante e anti-inflamatória dos compostos da *Curcuma longa* e os mecanismos de ação na DII. O artigo original é uma revisão sistemática com metanálise, cujo objetivo foi identificar os efeitos da *Curcuma longa*, curcumina ou outros curcuminóides sobre sintomas e alterações metabólicas em pacientes e modelos animais de DII. Para esta revisão, foi realizada uma busca nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct*, LILACS, CENTRAL e *Clinical Trials* até janeiro de 2021. Foram utilizadas as palavras-chave*: "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "colitis", "Crohn disease", "curcumin", "curcuma", "turmeric" e "indian saffron"*. Artigos com modelos experimentais de colite e ensaios clínicos randomizados (ECR) foram elegíveis. O desfecho primário foi remissão clínica e o secundário remissão endoscópica. De 997 registros encontrados, foram incluídos 62, sendo 54 com modelos animais e 8 ECR, dos quais 5 foram incluídos na metanálise. Cinquenta estudos (92,59%) em animais permitiram observar a melhora da atividade macroscópica, histológica e/ou funcional e 81,48% (n = 44) identificaram diminuição dos níveis de biomarcadores oxidativos e/ou inflamatórios em animais tratados com curcumina. Entre os ECR, a análise de intenção em tratar mostrou que a curcumina oral, associada ao tratamento farmacológico tradicional, foi eficaz na indução da remissão clínica (n=281, RR: 3,15 IC 95% [1,22 - 8,10] p = 0,0017; I^2 = 72,2%, p = 0,006) e resposta clínica (n=259, RR: 1,60 IC 95% [1,09 - 2,35] p = 0,0017; I^2 = 59,7%, p = 0,042); mas não na remissão endoscópica (n= 161, RR: 2,91 IC 95% [0,58 – 14,58] p = 0,195; I^2 = 72,7%, p = 0,026). Os resultados encontrados confirmam que a prescrição oral de *Curcuma longa* ou curcumina, quando associada à terapia medicamentosa, é eficaz no tratamento de pacientes com DII.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Colite ulcerativa. Curcuma. Antioxidantes. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory manifestation characterized by episodes of attenuation and aggravation of symptoms. It comprises Crohn's disease (CD) and idiopathic ulcerative colitis (UC). It has a multifactorial character, with contribution of environmental factors, intestinal microbiota, individual genetic susceptibility, immunological and psychological factors, with emphasis on the role of inflammation and oxidative stress in its emergence. Drug treatment, used for a prolonged time by patients, may occur with the appearance of adverse effects, dependence and/or refractory effect. Studies have pointed out that compounds with antioxidant effect can be considered a complementary alternative treatment for IBD. In this context, *Curcuma longa*, a perennial shrub whose rhizome presents in its chemical composition, among other substances, polyphenols called curcuminoids, being curcumin, the one with the highest biological activity. This liposoluble polyphenol has antioxidant action and interacts with various gene transcription factors, enzymes, inflammatory cytokines, proteins, growth factors and receptors, and additionally, does not present toxicity when tested between the range of 500 mg/day to 6 g/day, as indicated by human studies. Aiming to contribute to the analysis of the efficacy of oral use of *Curcuma longa* and its curcuminoids in IBD, this dissertation initially presents a literature review, which describes the characteristics of IBD, the complementary conventional and alternative treatments, the characterization of antioxidant and anti-inflammatory activity of *Curcuma longa* compounds and the mechanisms of action in IBD. The original article is a systematic review with meta-analysis, whose objective was to identify the effects of *Curcuma longa*, curcumin or other curcuminoids on metabolic symptoms and alterations in patients and animal models of IBD. For this review, a search was carried out in the databases PubMed, Science Direct, LILACS, CENTRAL e Clinical Trials until January 2021. The following keywords were used:"inflammatory bowel disease", “ulcerative colitis", "colitis", "Crohn disease", "curcumin”, "curcuma", "turmeric" e "indian saffron". Articles with experimental models of colitis and randomized clinical trials (RCT) were eligible. The primary outcome was the clinical remission and the secondary one, the endoscopic remission. Of the 997 records found, 62 articles were included, 54 with animal models and 8 RCT, of which 5 were included in the meta-analysis. Fifty studies (92.59%) in animals, allow to observe the improvement in macroscopic, histological and/or functional activity and 81.48% (n = 44) identified a decrease in oxidative and/or inflammatory levels of biomarkers in animals treated with curcumin. Among the RCT, the analysis of intent to treat showed that oral curcumin, associated with traditional pharmacological treatment, was effective in inducing clinical remission (n=281, RR: 3,15 CI 95% [1,22 - 8,10] p = 0,0017; I^2 = 72,2%, p = 0,006) and clinical response (n=259, RR: 1,60 CI 95% [1,09 - 2,35] p = 0,0017; I^2 = 59,7%, p = 0,042); but not in endoscopic remission (n= 161, RR: 2,91 CI 95% [0,58 – 14,58] p = 0,195; I^2 = 72,7%, p = 0,026). The results confirm that the oral prescription of *Curcuma longa* or curcumin, when associated with drug therapy, is effective in the treatment of patients with IBD.

Keywords: Crohn’s disease. Ulcerative colitis. Turmeric. Antioxidants. Oxidative Stress.

LISTA DE FIGURAS

Revisão de literatura

Figura 1 - Formação das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio 27

Figura 2 - Folhas e inflorescência da *Curcuma longa* (A), rizoma fresco e pó obtido do rizoma seco (túrmerico) (B) 41

Figura 3 - Estrutura química dos principais curcuminóides 42

Figura 4 - Grupos funcionais da curcumina 43

Figura 5 - Mecanismos de ação da curcumina na doença inflamatória intestinal 60

Artigo original

Figura 1 - Fluxograma com os principais resultados da pesquisa nas bases de dados 117

Figura 2 - *Forest plot* para remissão clínica induzida pelo extrato *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B) 118

Figura 3 - *Forest plot* para resposta clínica induzida pelo extrato *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B) 118

Figura 4 - *Forest plot* para remissão endoscópica induzida por *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B) 119

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Revisão de literatura

Quadro 1 - Diferenças clínicas entre os tipos de doença inflamatória intestinal 21

Quadro 2 - Principais formulações com curcumina biodisponível e desenvolvimento de estudos clínicos/experimentais 47

Quadro 3 - Ações terapêuticas da cúrcuma/curcuminóides em diferentes condições clínicas 53

Artigo original

TABELAS

Tabela 1 - Efeito da suplementação de *Curcuma longa*/curcumina isolada ou combinada na doença niflamatória intestinal em modelos animais 93

Tabela 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos em animais, segundo a ferramenta da *Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE) 106

Tabela 3 - Efeito da suplementação *Curcuma longa*/curcumina oral isolada ou combinada na doença inflamatória intestinal em ensaios clínicos randomizados 109

Tabela 4 – Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados segundo a ferramenta da colaboração *Cochrane Collaboration tool* (RoB) 112

Tabela 5 - Resumo dos achados para avaliação da qualidade das evidências de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) 113

QUADROS

Quadro 1 - Ferramentas utilizadas por ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise para avaliar sinais e sintomas da colite ulcerativa e doença de Crohn: *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI), *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (Mayo/UCDAI) e *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) 114

Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas selecionadas 115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGPI - Ácidos graxos poli-insaturados

ALT – Alanina aminotransferase

AR – Artrite reumatóide

AST – Aapartato aminotransferase

AZA - Azatioprina

CA – Câncer

CAI – Índice de atividade clínica

CAT - Catalase

CCR - Câncer colorretal

CDAI – Índice de atividade da doença de Crohn

CDDS – Sistema de entrega de fármacos específicos para o cólon

CF - Calprotectina fecal

COX – Ciclooxigenase

CUI - Colite ulcerativa idiopática

DC - Doença de Crohn

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DII - Doença inflamatória intestinal

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DNB – Ácido dinitrobenzoico

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECR - Ensaio clínico randomizado

ERNs - Espécies reativas de nitrogênio

ERONs - Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

ERO_S - Espécies reativas de oxigênio

ET - Endotelina

GPx - Glutationa peroxidase

GS - Glicocorticosteróides

GSH - Glutationa reduzida

HHC - Hexa-hidrocurcumina

IFNγ - Interferon *gamma*

IGM – Imunoglobulina M

IL - Interleucina

iNOS - Óxido nítrico sintase induzível

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

LOX – Lipoxigenase

LPFI - Índice funcional de dor de Lequesne

MAC - Medicina alternativa complementar

MDA - Malondialdeído

MP - Mercaptopurina

MPO - Mieloperoxidase

MTX – Metotrexato

NF-κB - Fator nuclear *kappa* B

NGAL- Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica

NOX - NADPH oxidase

Nrf2 - Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2

OHC - Octa-hidrocurcumina

ON - Óxido nítrico

PBCA - Poli (butil-cianoacrilato)

PCR - Proteína C reativa

PLC - Policaprolactona

PLGA - Poli (lactídeo-co-glicolídeo)

PLT – Plaquetas

RECIST - Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

RNA - Ácido ribonucleico

SARA - síndrome da angústia respiratória aguda

SCCAI – Índice de atividade clínica simples da colite

SII - Síndrome do intestino irritável

SOD - Superóxido dismutase

SSD – Sulfato de sódio dextrana

TGI - Trato gastrintestinal

Th – Linfócito T auxiliar

THC - Tetra-hidrocurcumina

TNBS - Ácido trinitrobenzeno sulfônico

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

UCDAI – Índice de atividade da doença colite ulcerative

UVB - Ultravioleta B

VHS - Velocidade de hemossedimentação

VPM - Volume plaquetário médio

VS - Versus

XO - Xantina oxidase

WOMAC - Índice de osteoartrite das universidades de Western Ontario

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL 14
2. REVISÃO DE LITERATURA 18
2.1 Doença inflamatória intestinal 19
2.1.1 Conceito e tipos 19
2.1.2 Epidemiologia 21
2.1.3 Etiologia e mecanismos fisiopatológicos 24
2.1.4 Diagnóstico e monitoramento 29
2.1.5 Aspectos nutricionais 32
2.1.6 Tratamento da doença 33
2.2 Cúrcuma 40
2.2.1 Aspectos históricos 40
2.2.2 Composição 41
2.2.3 Características químicas 43
2.2.4 Biodisponibilidade alimentar e metabolismo 44
2.2.5 Toxicidade 49
2.2.6 Ações terapêuticas da cúrcuma em diferentes condições clínicas 50
2.2.7 Ações terapêuticas da cúrcuma na DII 57
3. ARTIGO ORIGINAL 62
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS 120
5. REFERÊNCIAS 122
APÊNDICES 148

1 INTRODUÇÃO GERAL

1 INTRODUÇÃO GERAL

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma manifestação inflamatória crônica, que se caracteriza por episódios de atenuação e agudização de sintomas, apresentando forte correlação com alterações imunológicas (HALPIN; FORD, 2012; LIMKETKAI et al., 2017). Compreende comumente a doença de Crohn (DC), que se manifesta em qualquer porção do trato gastrintestinal (TGI) e a colite ulcerativa idiopática (CUI) que ocorre essencialmente na porção do reto, com ascensão ou não, para a porção cólica (MAHDIPOUR et al., 2019; MOURA et al., 2015). A DC e a CUI apresentam características diferentes não apenas relacionadas à anatomia, mas também aos aspectos clínicos, fisiopatológicas e moleculares (BRUMATTI et al., 2014).

Embora sua etiologia não esteja totalmente esclarecida, supõe-se que a doença seja multifatorial, havendo contribuição de fatores ambientais, microbiota intestinal, susceptibilidade genética individual, fatores imunológicos e psicológicos (MOURA et al., 2015). Estudos apontam também para o impacto da inflamação e do desequilíbrio redox no surgimento e agravamento da DII. É válido ressaltar que a sinalização redox acompanha grande parte dos processos vitais, como bioenergética e metabolismo. Entretanto, desvios significativos em favor da oxidação, por exemplo, podem interromper a sinalização redox fisiológica (SIES; BERNDT; JONES, 2016). Nestes casos, ocorre o processo de estresse oxidativo, no qual há produção exarcebada de espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio (ERONs) e/ou atividade antioxidante reduzida (BALMUS et al., 2016; ROESSNER et al., 2008). ERONs são, por definição, moléculas que contém oxigênio e/ou nitrogênio em sua estrutura e que apresentam importante reatividade química. Estas moléculas estão implicadas em uma série de processos fisiológicos e ocorrem em todos os organismos vivos. A sua produção excessiva e consequente acúmulo estão associadas a processos patológicos agudos e crônicos (DENG; HU; LIU, 2017).

A DII encontra-se amplamente distribuída ao redor do mundo, estando concentrada especialmente nos países desenvolvidos, entretanto apresenta aumento importante do número de casos nos países em desenvolvimento (KAPLAN et al., 2019). Uma revisão sistemática desenvolvida por Calderón et al. (2018), incluiu estudos realizados no Brasil, Colômbia, Chile, Uruguai, México, Porto Rico, Cuba, Barbados e Argentina e apontou o aumento das taxas de incidência, prevalência e mortalidade na América Latina. O estudo de Parente et al., (2015) - incluído na referida revisão - mostrou que a prevalência de CUI no Brasil passou de 0,99 por 100.000 habitantes entre 1986 e 1990, para 12.8 por 100.000 em 2012. De maneira

similar, a prevalência da DC aumentou de 0,24 por 100.000 habitantes entre 1986 e 1990 para 5,65 por 100.000 entre 2001 e 2005 (PARENTE et al., 2015). A ocidentalização da DII aponta para a interferência de fatores ambientais e sociais no surgimento da doença (KAPLAN et al., 2019).

O tratamento adotado para a DII atualmente visa minimizar os sintomas e complicações da doença, melhorar a qualidade de vida e alcançar a remissão (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017; SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017). Clinicamente, são utilizadas algumas classes de medicamentos, que incluem aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos, imunomoduladores e terapia biológica (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017; SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017). Existem, entretanto, efeitos adversos potenciais, associados ao uso prolongado do tratamento (BARNES; ADCOCK, 2009) e casos de dependência aos medicamentos. Outra situação comum é a refratariedade ao tratamento convencional, quando o medicamento não exerce mais efeito sobre a atividade da doença (HVAS et al., 2018).

Levando em consideração o fato das ERONs estarem associadas à etiologia de doenças do TGI, especialmente por sua associação com desequilíbrio redox, inflamação e consequente aumento do dano tecidual, estudos em modelos animais (D'ARGENIO et al., 2012; DEGUCHI et al., 2007) e ensaios clínicos (HANAI et al., 2006; SAMSAMIKOR et al., 2016; SINGLA et al., 2014) têm mostrado que a utilização de compostos com efeito antioxidante e ação anti-inflamatória adicional pode ser positiva no tratamento da DII.

Neste contexto, destaca-se a *Curcuma longa*, um arbusto perene, cuja utilização para fins medicinais é registrada desde o século I antes da Era Comum (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). A planta é composta por folha, flores e rizoma, sendo este último o componente mais utilizado, especialmente na forma desidratada, para compor o condimento conhecido como cúrcuma, açafrão da terra ou açafrão da Índia (ESATBEYOGLU et al., 2012; SUETH-SANTIAGO et al., 2015). O rizoma, contém, entre outros compostos, substâncias denominadas curcuminóides, representadas por: desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, ciclocurcumina e a curcumina, sendo esta última, o composto com maior atividade biológica (ARAÚJO, 2019; KARZOWICZ-BODALSKA et al., 2017; SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

A curcumina (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) é um polifenol lipossolúvel responsável pela coloração amarela característica da cúrcuma e que compõe cerca de 2% do peso seco do rizoma (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). A curcumina é estudada como um composto com várias atividades farmacológicas, como ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, antifúngica, hipoglicemiante, cicatrizante,

antiproliferativa e anticarcinogênica, tendo interação com vários fatores de transcrição gênica, enzimas, citocinas inflamatórias, proteínas, fatores de crescimento e receptores (OHNO et al., 2017; SHEHZAD et al., 2017).

Tem sido evidenciado que a biodisponibilidade da curcumina é baixa, condição atribuída à má absorção, alta taxa de metabolismo e rápida eliminação no organismo (LIU et al., 2016). Mesmo com baixa biodisponibilidade, os efeitos no contexto das DII foram testados em estudos experimentais (OHNO et al., 2017, ZHANG et al., 2019) e com humanos (HANAI et al., 2006; LANG et al., 2015**)**, revelando resultados importantes. Até o momento, nenhum estudo clínico resultou em toxicidade com relação ao uso da curcumina, mesmo quando utilizada em doses até 6 g ao dia (RYAN et al., 2013).

Diante deste cenário, em que a DII se apresenta como causa importante de adoecimento e redução de qualidade de vida, e cujo tratamento que é inespecífico pode cursar com eventos adversos, torna-se importante analisar as informações publicadas sobre a cúrcuma e/ou curcuminóides na DII tanto em modelos animais, para investigação molecular mais detalhada, como em humanos, para avaliação da possibilidade de prescrição segura como terapia alternativa complementar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

2.1.1 Conceito e tipos

A Doença inflamatória intestinal (DII) caracteriza-se como um quadro inflamatório crônico, imunologicamente mediado e recidivante do intestino. As duas formas principais são a colite ulcerativa idiopática (CUI) e a doença de Crohn (DC), que podem ser diferenciadas por características clínicas, fisiopatológicas e moleculares (**Quadro 1**) (BRUMATTI et al., 2014). Uma terceira forma de DII é a Colite indeterminada, situação clínica na qual há dificuldade de distinguir sintomas e lesões intestinais, uma vez que o paciente apresenta características tanto da CUI, como da DC (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

A CUI é um distúrbio inflamatório limitado à porção cólica do intestino, cujo quadro engloba inflamação apenas da camada mucosa. Em adição, a doença se manifesta de forma contínua no tecido intestinal (MAHDIPOUR et al., 2019). O principal sintoma da CUI é a diarreia, que frequentemente aparece após as refeições ou no período noturno. A diarreia sanguinolenta pode surgir na maior parte dos pacientes e a gravidade do sangramento é diretamente proporcional à extensão do intestino acometida pela inflamação. De maneira rara, sangramentos mais graves podem ocorrer e evoluir para um quadro hemorrágico que demande procedimento cirúrgico (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

A constipação também é possível na CUI, especialmente na doença distal localizada. Embora rara, esta manifestação é acompanhada da passagem frequente de muco e sangue pela região anal. Outras características incluem: tenesmo e dor abdominal, que pode variar de leve a severa. Colite fulminante ou megacólon tóxico são quadros graves, para quais os pacientes com CUI podem evoluir. Eles acometem aproximadamente 15% dos pacientes, que podem cursar com quadro de perfuração intestinal e hemorragia, e consequentemente, necessidade de intervenção cirúrgica (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

A DC pode afetar qualquer porção do trato gastrintestinal (TGI), acometendo desde a boca até o ânus, embora seja mais frequente no íleo terminal, cólon ou região perianal. Todas as camadas do intestino podem estar envolvidas neste quadro, com inflamação transmural, e por se apresentar de maneira descontínua, é possível que partes saudáveis do intestino sejam encontradas entre as porções intestinais afetadas pela doença (BRUMATTI et al., 2014).

A gravidade e o local de manifestação da DC são fatores que implicam diretamente nos sinais e sintomas apresentados, entretanto, os sintomas clássicos da DC incluem dor abdominal, diarreia aquosa, anorexia e perda de peso (SAWCZENKO; SANDHU, 2003). A dor abdominal comumente é aguda e severa e se localiza no quadrante inferior, uma vez que a DC acomete com frequência a região do íleo terminal. A diarreia é um sintoma observado quando há acometimento do cólon e reto. Geralmente tem característica aquosa, mas pode apresentar-se com sangue. Os sangramentos mais graves, entretanto, não são comuns. A perda de peso ocorre como consequência de uma série de fatores, como: diarreia crônica, absorção comprometida e anorexia (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

O quadro inflamatório da DC pode evoluir com o aparecimento de fístulas ou fibroestenose. As fístulas intestinais são mais comuns, mas elas podem ocorrer em outros locais, incluindo bexiga, pele ou região vaginal (SCHWARTZ et al., 2002). Pode haver ainda, evolução para um quadro complexo que envolve o surgimento de abscessos intra-abdominais. O aparecimento de regiões de fibroestenose pode evoluir para um padrão obstrutivo, o que favorece o surgimento de sintomas como dor, náusea e vômitos (FLYNN; EISENSTEIN, 2019). Sabe-se ainda que a ocorrência de fibroestenose é um fator de risco independente para necessidade de realização de cirurgia. Além disso, para os pacientes que já foram submetidos ao tratamento cirúrgico, a ocorrência de fibroestenose anterior à cirurgia implica em maiores chances de recorrência da situação clínica (MAK ; NG, 2020).

A DC e a CUI compartilham a apresentação de manifestações extraintestinais e alguns sintomas sistêmicos como febre alta ou baixa (na presença de um processo inflamatório importante) e fadiga. Manifestações extraintestinais incluem sintomas dermatológicos como eritema nodoso, reumatológicos como artrite, oculares como conjuntivite e uveíte, hepatobiliares como colangite esclerosante primária, renais como nefrolitíase, cardiovasculares como endo e miocardite e ósseas como osteoporose e osteomalácia (FLYNN; EISENSTEIN, 2019). A probabilidade de desenvolver um evento extraintestinal é aumentada quando o paciente já apresenta uma destas manifestações, que podem, em muitos casos, responder positivamente ao tratamento escolhido para a doença de base (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

A DII tem impacto importante na qualidade de vida dos pacientes. Cenários cotidianos são comumente afetados e geram desconforto aos portadores da doença. Ambientes acadêmicos, laborais e sociais são exemplos destes cenários. Problemas de instabilidade financeira e de relações familiares contribuem para a dificuldade da situação. A principal causa associada a esta situação é o fato de que os sintomas da DII são recorrentes, crônicos e

geralmente são apresentados durante o período de maior produtividade da vida. Esta situação exige não somente tratamento médico, como também multidisciplinar (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

Quadro 1 - Diferenças clínicas entre os tipos de Doença inflamatória intestinal

	Doença de Crohn	Colite ulcerativa idiopática
Áreas afetadas	Pode afetar qualquer parte do trato gastrintestinal (boca até ânus)	Inicia no reto e pode ascender para o cólon
Achados endoscópicos	Lesões transmurais e descontínuas. Granulomas são comuns	Lesões restritas à camada mucosa e contínuas
Sintomas locais e sistêmicos	Dor e sensibilidade abdominal (frequentemente severa); diarreia aquosa (raramente sanguinolenta); anemia; anorexia; perda de peso; fissura anal; febre; fadiga.	Dor abdominal (menos comum); diarreia sanguinolenta; tenesmo; perda de peso (menos comum); febre; fadiga.
Manifestações extraintestinais	Mais comuns, geralmente acontecem alterações oculares, cutâneas e articulares	Menos comuns
Complicações	Abscessos intra-abdominais; fístulas (intestinais, na bexiga, cutâneas ou vaginais, perianais); fibroestenose intestinal	Megacólon tóxico; colite fulminante; perfuração intestinal.

FONTE: Adaptado de Bumatti et al., 2014; Flynn; Eisenstein, 2019; Sairenji; Collins; Evans, 2017

2.1.2 Epidemiologia

O padrão de distribuição da doença, que era essencialmente ocidental, passou por uma transição de modo que hoje se pode afirmar que a DII é uma doença global (KAPLAN et al., 2019). A transição é caracterizada por uma incidência estável em regiões desenvolvidas, como a Europa Ocidental, os Estados Unidos e Canadá, e importante aumento tanto na

incidência como prevalência em regiões recém industrializadas como Ásia, África, Europa Oriental e América do Sul (KAPLAN et al., 2019; SELVARATNAM et al., 2019).

Outro dado importante é que esse padrão epidemiológico observado nas regiões recém industrializadas e em regiões cuja imigração ocidental é frequente pode ser comparado ao que era visto nos países ocidentais há mais de 50 anos, época que coincide com um importante desenvolvimento socioeconômico (MOLODECKY et al., 2012). Estes dados epidemiológicos que explicitam a evolução da DII associada à urbanização de países em desenvolvimento, apontam para o provável envolvimento de fatores ambientais e interações do meio social na patogênese da doença (SELVARATNAM et al., 2019).

Os dados globais de distribuição da doença variam segundo a localização geográfica, etnia predominante da população, taxas de imigração e meio econômico social (MALIK, 2015). Isto pode ser observado em uma revisão sistemática desenvolvida por NG et al. (2017) que avaliou estudos entre 1990 a 2016, na qual foram encontradas taxas de incidência variantes para DC, sendo as menores em países asiáticos, Groenlândia e Uruguai (0,0 - 0,8/100.000 pessoas) e as maiores nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e parte da Europa (acima de 6,38/100.000 pessoas). Ao se avaliar a incidência de CUI, as taxas variaram de 0.0 - 1,85/100.000 pessoas em países asiáticos, parte da Oceania e Argentina, até acima de 7,71/100.000 pessoas nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Groenlândia e parte da Europa (NG et al., 2017).

Ainda segundo essa revisão, a prevalência de DC variou de 0.6 - 6,75/100.000 pessoas no Brasil, parte da Oceania, Eslováquia e Romênia a acima de 135,6/100.000 pessoas nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e parte da Europa. Para a CUI, a prevalência mais baixa foi encontrada na Argélia, Brasil, Romênia, Turquia e parte da Oceania (2,42 - 21,00/100.000 pessoas) e as maiores nos Estados Unidos, Canadá, e parte da Europa (> 198,00/100.000 pessoas) (NG et al., 2017). Observa-se que as taxas de prevalência de DII são significativamente maiores do que as de incidência, independentemente da localização geográfica, podendo resultar da natureza crônica da doença e baixa mortalidade, além do envelhecimento da população e aumento da incidência (MAK et al., 2020).

A DC e CUI podem ocorrer em qualquer idade, mas o pico de início da DC acontece geralmente entre 20 e 30 anos e da CUI, entre 30 e 40 anos. Um segundo pico pode ocorrer entre os 60 e 70 anos, embora mais estudos sejam necessários para confirmar este dado (COSNES et al., 2011; MALIK, 2015). Enquanto a CUI atinge mais frequentemente a população masculina (cerca de 60%), a DC acontece 20-30% mais frequentemente no sexo feminino, especialmente em áreas onde há alta incidência (COSNES et al., 2011). Em relação

à etnia, inicialmente associava-se maior frequência de DII entre as populações brancas, comparados aos afro-americanos. Entretanto, atualmente observa-se frequência semelhante entre estes grupos. A baixa incidência associada aos afro-americanos anteriormente pode estar relacionada a questões sociais, como pouco acesso aos serviços de saúde. Outro dado importante é que tem sido observada alta prevalência nas populações judaicas (COSNES et al., 2011).

Ainda são escassos os dados sobre a distribuição da doença na região da América do Sul. No Uruguai, entre 2007 e 2008, a incidência ajustada de CUI e DC foi de 4,26 e 0,74 por 100.000 habitantes por ano, respectivamente (BUENAVIDA et al., 2011). Em Cartagena, na Colômbia, a prevalência de CUI e DC foi de 22 e 7 por 100.000 habitantes, respectivamente (BARRETO et al., 2010). Quanto ao fenótipo prevalente na população sul-americana, uma revisão sistemática concluiu que há maior frequência de pacientes com CUI do que com DC (SELVARATNAM et al., 2019).

Os dados referentes à DII no Brasil apontam para elevação da incidência e prevalência da doença. Um estudo que foi realizado em quatro etapas de cinco anos ao longo de 20 anos (1986-2005) no estado de São Paulo, observou aumento da prevalência de CUI de 0,99/100.000 habitantes para 15,0/100.000 habitantes, e aumento da prevalência de DC de 0,24/100.000 habitantes para 5,7/100.000 habitantes (VICTORIA; SASSAKI; NUNES, 2009). Outro estudo realizado na região nordeste, também identificou crescimento das taxas ao longo dos anos. Em 1988, por exemplo, a incidência de DII era de 0,08 casos / 10^5 habitantes / ano, passando para 1,53 casos / 10^5 habitantes / ano em 2007 (PARENTE et al., 2015).

O perfil epidemiológico dos pacientes no estado de Alagoas foi avaliado por estudo cujo público-alvo era composto por pacientes em terapia biológica em um hospital público. Neste estudo foram avaliados 40 pacientes dos quais 70% eram do sexo feminino, 67,5% apresentavam DC e 32,5% CUI, com predominância de colite extensiva nestes últimos e localização íleo-cólica entre os primeiros. Estes pacientes tinham média de idade de 37,8 anos e eram em sua maioria da etnia branca (DE BARROS; DA SILVA; LINS NETO, 2014). O perfil de idade foi semelhante ao descrito na literatura para o cenário global de distribuição da doença.

As taxas de mortalidade associadas à DII não são elevadas e geralmente estão vinculadas a complicações da doença, como infecções, cirurgias e câncer colorretal (CCR). Um estudo realizado na Espanha com dados de pacientes com DII de 2011 a 2016 encontrou taxas de mortalidade ajustadas de 1,28 para CUI e 1,85 para DC (BRUNET et al., 2018). Em

outro estudo realizado em Taiwan, as taxas de mortalidade padronizadas de CUI e DC no período entre 2001 a 2015 foram respectivamente de 1,44 e 3,72 (LIN et al., 2019). Outro dado relevante trazido por alguns dos estudos supracitados é que as taxas de mortalidade diminuíram de maneira importante ao longo dos anos (LIN et al., 2019; OPSTELTEN et al., 2019). Melhor manejo clínico de infeções associadas e da assistência perioperatória podem ser alguns dos motivos pelos quais houve redução das taxas de mortalidade relacionadas à DII (OPSTELTEN et al., 2019).

2.1.3 Etiologia e mecanismos fisiopatológicos

A etiologia da DII permanece desconhecida, mas os estudos mais recentes apontam a origem de doença como multifatorial, com influência do ambiente externo, microbiota intestinal, susceptibilidade genética individual e imunidade. Hipotetiza-se que todos estes fatores agem de maneira consoante no surgimento da doença. Sabe-se ainda, que no âmbito molecular, o principal processo associado à gênese e sustentação da doença é o estresse oxidativo, que cursa associado à inflamação (BALMUS et al., 2016; SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

Fatores externos associados ao desenvolvimento da DII englobam o tabagismo, estresse psicológico, utilização de medicamentos, realização de apendicectomia, a composição dietética, entre outros (GUAN, 2019). Em relação à dieta, enquanto uma boa ingestão de ácido docasahexanóico (DHA) parece exercer proteção contra a DC (CHAN et al., 2014), o alto consumo de proteína de origem animal tem efeito contrário no risco de desenvolvimento da DII (JANTCHOU et al., 2010). Quanto à susceptibilidade genética, evidências apontam que existem cerca de 240 *loci* de risco para o desenvolvimento da DII, e entre estes, cerca de 30 são comuns entre a DC e a CUI. Os dados indicam que pode haver alteração de genes associados a vários fatores implicados na manutenção da homeostase intestinal, como funcionalidade de barreira epitelial e regulação imune (GUAN, 2019). A microbiota intestinal, está diretamente associada a fatores imunológicos e casos nos quais há desequilíbrio entre a quantidade de bactérias comensais e patogênicas em favor das últimas (disbiose), pode haver alteração do metabolismo hospedeiro e impacto negativo no desenvolvimento gastrointestinal. Adicionalmente, há a contribuição da desregulação imunológica, caracterizada por resposta imune exacerbada, grande infiltração e recrutamento celular e falha no controle da resposta inflamatória (GUAN, 2019).

2.1.3.1 Estresse oxidativo

Em condições fisiológicas, espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas (**Figura 1**), mas, controladas pelo sistema antioxidante composto por enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx), complexos de baixo peso molecular como a glutationa reduzida (GSH) e α-tocoferol, vitaminas A, C e β-caroteno. No contexto do desequilíbrio redox, entretanto, ocorre superprodução dessas espécies e/ou atividade antioxidante reduzida, levando ao estresse oxidativo e nitrosativo. Assim como em outras doenças, na DII, o desequilíbrio redox, é dentre os fatores imunoreguladores, um dos mais relevantes mecanismos etiopatogênicos (BALMUS et al., 2016).

As principais EROs incluem radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radical hidroxila ($OH^{\bullet}$) , peroxila ($ROO^{\bullet}$), alcoxila ($RO^{\bullet}$) e hidroperoxila ($HO_2\cdot$) e compostos reativos não radicalares, que incluem oxigênio singlete ($^1O_2$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl) e ozônio (O_3) (BEDARD; KRAUSE, 2007). Uma vez formados e não neutralizados pelo sistema antioxidante do organismo, observa-se alta reatividade, que é responsável pelo dano intracelular de lipídios, proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos, além da indução de morte celular programada (apoptose) e carcinogênese (TIAN; WANG; ZHANG, 2017). Como consequência da interação entre EROs e constituintes celulares, ocorre lesão, prejuízo da funcionalidade, aumento da permeabilidade e propagação de inflamação crônica na mucosa intestinal (BALMUS et al., 2016).

Representam as espécies reativas de nitrogênio (ERNs) principalmente o óxido nítrico ($^{\bullet}ON$), dióxido de nitrogênio, (NO_2) e compostos não radicalares como o peroxinitrito ($ONOO^-$) e o trióxido de dinitrogênio (N_2O_3) (TIAN; WANG; ZHANG, 2017). Estes compostos causam peroxidação lipídica do tecido intestinal, o que pode ocasionar a infiltração de leucócitos e neutrófilos, com produção de EROs e citocinas importantes no processo inflamatório, além de possível mecanismo de ruptura de junções intercelulares (DUDZIŃSKA et al., 2018), com posterior expansão e propagação no tecido, criando um ciclo oxidativo-inflamatório. O tecido que sofre com o processo de peroxidação lipídica tem sua estrutura física e funcional negativamente modificada, a partir da produção elevada de componentes reativos secundários e tóxicos que interagem com moléculas de proteína e com o ácido desoxirribonucleico (DNA) (CHEN et al., 2017).

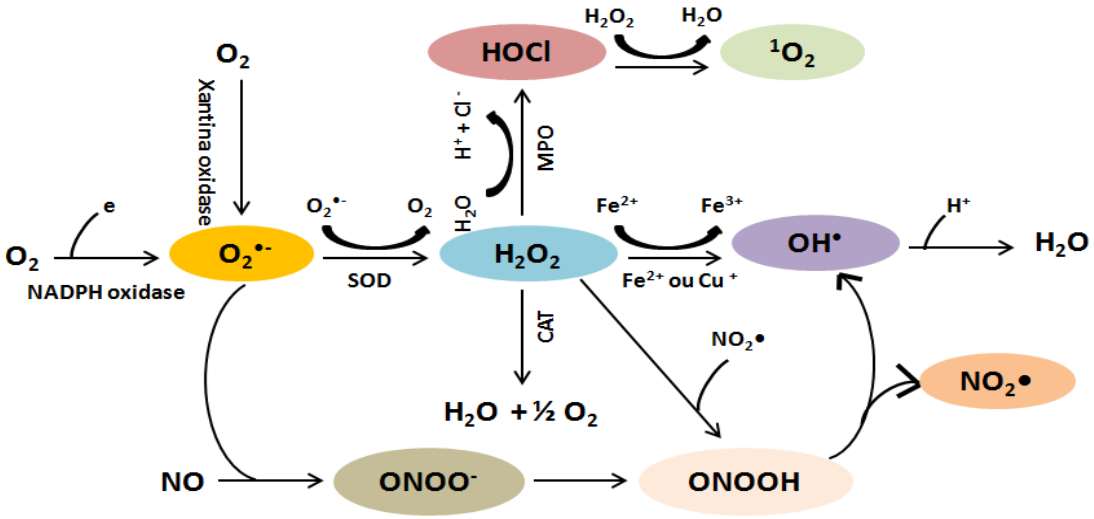
Algumas enzimas estão implicadas no processo de geração endógena das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs). São as peroxidases, xantina oxidase (XO),

lipoxigenases (LOXs), glicose oxidase, mieloperoxidase (MPO), óxido nítrico sintase (NOS), ciclooxigenases (COXs) e o complexo NADPH oxidase (NOX) (BALMUS et al., 2016). A XO atua especialmente na mucosa intestinal, favorecendo a geração de EROs e consequentemente de lesões teciduais (FANG; YANG; WU, 2002). A MPO está amplamente ativada em estudos experimentais de colite (TOPCU-TARLADACALISIR et al., 2013; ZHANG et al., 2016) e já foi identificada na progressão de processos neoplásicos em humanos (BALMUS et al., 2016). A NOS já foi associada ao processo de vasodilatação da mucosa, aumento da permeabilidade vascular e redução da motilidade, o que implica em amplificação dos efeitos tóxicos da vasodilatação. Em relação à COX-1 e COX-2, sabe-se que estão envolvidas em ulcerações e especialmente a COX-2, pode ser associada a processos inflamatórios na região cólica do intestino e alterações pré-cancerosas no TGI. As NOXs identificadas na região da mucosa, já foram implicadas como sendo fatores de risco para doenças intestinais, evidenciando de forma mais consistente o papel do desequilíbrio redox na patogênese da DII (BALMUS et al., 2016).

Além dos complexos enzimáticos, outras moléculas estão envolvidas no processo de estresse oxidativo. Podem ser citados, por exemplo, os fatores de trancrição. Entre eles, o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) desempenha um papel essencial na resposta antioxidante e anti-inflamatória. Quando ativado, o fator é responsável por induzir a transcrição de substâncias com ação antioxidante, como a GSH e as enzimas GPx, hemeoxigenase-1 (HO-1), SOD 1, 2 e 3, tiorredoxina redutase, tioredoxina, peroxirredoxina, catalase e outros. O Nrf2 sofre ação do estresse oxidativo de maneira contrária ao fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF-κB): tem sua atividade inibida e consequentemente a resposta inflamatória exarcebada (MOURA; GOULART, 2017). Estudos em modelos animais de colite comprovaram que enquanto a ativação da Nrf2 resultou em efeitos protetores do cólon (LI; SHEN; LUO, 2016), baixos níveis resultaram em aumento do dano ao cólon (OSBURN et al., 2007).

Outra ação do estresse oxidativo é a mutação no gene da proteína 53 (p53), um evento que pode indicar precocemente alterações celulares cancerosas em pacientes acometidos pela CUI (HAMOUDA et al., 2011). A p53 em condições fisiológicas tem capacidade ativadora da Nrf2 e inibidora do NF-κB, mas a ação do estresse oxidativo resulta em inversão da atividade deste mediador celular, que se encontra superexpresso em pacientes com DII. Os efeitos da mutação da p543 vão desde a inibição de Nrf2 e a ativação de NF-κB ao aumento da atividade antiapoptótica em células com material genético modificado (MOURA; GOULART, 2017; MOURA et al., 2020).

Figura 1 - Formação das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio



Legenda: CAT, catalase; Cl^-, cloreto; Cu^+, íon cobre; e, elétron; Fe^{2+}, íon ferroso; Fe^{3+}, íon férrico; H^+, próton; H_2O, água; H_2O_2, peróxido de hidrogênio; HOCl, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidase; NADH, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (reduzida); $NO_2\bullet$, dióxido de nitrogênio; $^1O_2$, oxigênio singlete; O_2, oxigênio; $O_2^{\bullet-}$, radical ânion superóxido; $OH\bullet$, radical hidroxila; $ONOO^-$, peroxinitrito; ONOOH, ácido peroxinitroso; SOD, superóxido dismutase.
Fonte: Aviello; Ulla, 2018; Bhattacharyya et al., 2014; Patlevic et al., 2016.

Biópsias do cólon permitiram identificarar que o estresse oxidativo pode estar associado à atividade da DII e os leucócitos fagocíticos quando em processo de infiltração na mucosa intestinal são os principais locais de produção de EROs (BALMUS et al., 2016). Também foi identificada a redução da capacidade antioxidante em pacientes com DII, em estudo no qual apresentaram reduzidos níveis séricos de antioxidantes exógenos como a vitamina C e o β-caroteno (HENGSTERMANN et al., 2008). Em estudos com modelos de colite animal, os achados indicam ainda, a diminuição dos níveis teciduais de antioxidantes endógenos como SOD, CAT e GPx (GOPU et al., 2015; SHEETHAL et al., 2020).

2.1.3.2 Inflamação

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos tanto da CUI quanto da DC envolve a desregulação da resposta imune contra antígenos oriundos do conteúdo luminal. Fisiologicamente, a resposta imune direcionada aos antígenos luminais desencadeia uma inflamação controlada, uma vez que após a eliminação do patógeno há uma regulação das

cascatas de sinalização do processo inflamatório. Em um hospedeiro geneticamente suscetível, como na DII, este cenário homeostático é perturbado, o que resulta em um estado de inflamação permanente (SANDS; KAPLAN, 2007).

Durante a ativação da cascata de inflamação, tipos celulares que exercem a função de apresentação de antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas, estimulam a ativação e diferenciação de linfócitos do tipo T CD4+. Estas se diferenciam especialmente em células T-helper (Th) 1, 2 e 17 que secretam diferentes tipos de citocinas. Enquanto as células Th-1 liberam interferon gamma (IFNγ) e interleucina (IL)-2, IL-12 e IL-18, as células Th-2 liberam IL-4, IL5, IL-6, IL-10 e IL-13 (LIM; HANAUER, 2004). O padrão inflamatório da DC se associa a uma resposta imune mediada por células Th-1 e na CUI há a predominância de respostas mediadas por células Th-2 (YAMAMOTO-FURUSHO, 2018). O IFNγ secretado pela Th-1 pode estimular células fagocíticas a produzir fator de necrose tumoral α (TNF-α) (SANDS; KAPLAN, 2007). Desta forma, a principal sinalização pró-inflamatória na DII é representada pela rede de citocinas e suas interações (FRIEDRICH; POHIN; POWRIE, 2019).

O NF-κB é um fator de transcrição essencial para a regulação da expressão de genes que codificam muitas citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros genes importantes para o desenvolvimento do sistema imunológico. A ativação do NF-κB, pela via canônica ou não-canônica, pode ocorrer por diferentes estímulos (MITCHELL; CARMODY, 2018). Estes estímulos, na DII, ocorrem principalmente pelo reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) por receptores celulares, como o receptor do tipo Toll 4 (TLR-4) (NI et al., 2015). Na DII, não há controle da ativação do NF-κB, o que incorre em atividade transcricional desregulada. A inflamação descontrolada é um mecanismo presente também em outras condições clínicas como doenças autoimunes e artrite reumatóide (MITCHELL; CARMODY, 2018).

As citocinas IL-6 e TNF-α são importantes sinalizadoras da inflamação intestinal crônica (NEURATH, 2019). O TNF-α é um mediador pró-inflamatório produzido por fogócitos que participa da inflamação intestinal exercendo multiplos efeitos sobre várias células intestinais. Estão incluídos nestes efeitos: ativação de macrófagos, aumento adicional da resposta celular T, expressão de moléculas de adesão, formação de granuloma, recrutamento de neutrófilos para locais de inflamação e outras. Além disso, outros mediadores de inflamação como IL-6 e IL1β, podem ser regulados pelo TNF-α, o que potencializa os efeitos da cascata inflamatória inicial (SANDS; KAPLAN, 2007). Atualmente, anticorpos que têm como alvo o TNF-α (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) são utilizados clinicamente nos esquemas terapêuticos medicamentosos para DII. A IL-6, produzida por

células mieloides, células Th-2 e células Th-17, tem ação fundamental na inflamação intestinal. Mecanismos envolvidos na sinalização inflamatória exercida por esta citocina incluem elevação da secreção de citocinas pró-inflamatórias e prevenção da apoptose de células do tipo T (NEURATH, 2019).

Citocinas da família IL-1, como IL-1α, IL-1β, IL-18 e IL-33, comumente produzidas após ativação do NF-κB, estão associadas aos quadros crônicos de inflamação intestinal. Estudo com modelo animal de DII demonstrou que a IL-1β pode induzir a colite estimulada por *Helicobacter hepaticus*, aumentando o recrutamento de granulócitos e o acúmulo e ativação de células linfóides inatas (ILCs). Este estudo revelou ainda que IL-1β promove respostas de células Th17 e ILCs, além de interagir sinergicamente com a IL-23, sustentando respostas inflamatórias inatas e adaptativas no tecido intestinal (COCCIA et al., 2012).

2.1.4 Diagnóstico e monitoramento

2.1.4.1 Avaliação clínica e endoscópica

O diagnóstico da DII considera várias avaliações. Inicialmente, a obtenção de uma história clínica detalhada, com investigação de sinais e sintomas e exame físico é necessária. A endoscopia é entretanto, a pricipal modalidade diagnóstica. Recomenda-se a realização de colonoscopia da região íleo terminal acompanhada de biópsia tecidual. Além da endoscopia tradicional, podem ser utilizadas a enterografia por ressonância magnética e a cápsula endoscópica. Embora possa ficar retida no TGI de alguns pacientes, a cápsula endoscópica é uma técnica capaz de identificar lesões não encontradas na ressonanância magnética em até 71% de pacientes com DC (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

2.1.4.2 Avaliação histológica

Embora o exame endoscópico configure a principal modalidade diagnóstica e de acompanhamento da evolução da doença, a avaliação do grau de atividade histológica tende a ser mais minuciosa, de modo que, remissão endoscópica não é sinônimo de remissão histológica (NERI et al., 2021). Um número reduzido de estudos aponta para a existência de associação entre remissão histológica e melhor desfecho clínico global (necessidade de corticosteroides, cirurgia e internação) quando comparado com a remissão endoscópica (BRYANT et al., 2016; MOJTAHED et al., 2014). Considerando este contexto, a cura

histológica - por refletir uma cicatrização “completa” - vem sendo apontada como um objetivo terapêutico promissor para os pacientes diagnosticados com DII. Apesar disso, os escores de avaliação histológica existentes são pouco utilizados na prática clínica e até o momento, não existem evidências suficientes para determinar qual é a melhor ferramenta para avaliar esse parâmetro (NERI et al., 2021).

A amostragem por meio de biópsia é a modalidade de avaliação do grau de atividade histológica mais frequentemente utilizada no manejo da DII, mas exige um padrão de execução. De acordo com diretrizes européias, são necessárias 2 ou mais biópsias de ao menos 5 regiões do segmento ileo-colônico para um diagnóstico adequado (MAGRO et al., 2013; MAGRO et al., 2020). Os principais escores histológicos para a DC são o *Ward & Webb score* (WARD; WEBB, 1997) e o *Global Histological Activity Score* (GHAS) (D’HAENS et al., 1998). Para a CUI existem as seguintes escalas: *Riley score* (RILEY et al., 1991), *Chicago Score* (RUBIN et al., 2013), *Gupta index* (GUPTA et al., 2007), *Nancy Histological Index* (GEBOES et al., 2000), *Robarts Histopathology Index* (FEAGAN et al., 2005) *e Extent, Chronicity, Activity, Plus additional findings* (ECAP) *score* (IACUCCI et al., 2007). Em comum, estas ferramentas avaliam a infiltração neutrofílica na camada mucosa e lâmina própria, alteração da arquitetura das criptas e/ou erosão e/ou ulceração tissular (NERI et al., 2021).

2.1.4.3 Exames bioquímicos

Exames bioquímicos são utilizados como ferramentas para diagnóstico, monitoramento da atividade da doença, acompanhamento do tratamento adotado e de possíveis complicações (CHEN et al., 2020). Alguns exames utilizados incluem: hemograma, avaliação da inflamação por meio da dosagem sorológica de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VSH) e calprotectina fecal (CF) e avaliação de anticorpos para diferenciação entre DC e CUI, como anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo (ANCA) (CHEN et al., 2020; LAMB et al., 2019). Enquanto os ANCAs são identificados em cerca de 65% dos pacientes com CUI, menos de 10% dos pacientes diagnosticados com DC apresentam estes anticorpos. Devido à baixa sensibilidade, estes não são amplamente utilizados na prática clínica (MAGRO et al., 2017).

A quantidade de plaquetas (PLT) geralmente está aumentada em pacientes com DII. O volume plaquetário médio (VPM), que indica o tamanho médio das plaquetas, está associado

à estimulação e à função plaquetária. Redução de VPM na DII pode indicar alterações no processo de trombopoiese, situação comum no início da inflamação (MATOWICKA-KARNA, 2016). Este marcador foi correlacionado negativamente com atividade endoscópica em pacientes com CUI (YÜKSEL et al., 2009) e com outros marcadores séricos de inflamação, como PCR, VHS e níveis de leucócitos (MATOWICKA-KARNA, 2016).

A alteração no exame de leucócitos também pode ser identificada nestes pacientes. Durante a fase ativa da doença, os monócitos, que configuram um subtipo de leucócitos, diferenciam-se em macrógafos e participam ativamente do processo inflamatório. Por isso, espera-se encontrar um estado de monocitose em casos ativos da doença. Um estudo realizado na China com 214 pacientes com DII, encontrou que a taxa aumentada de monócitos foi significativamente diferente entre pacientes com CUI na fase ativa e aqueles na fase de remissão (XU et al., 2019).

PCR e VHS são os marcadores sorológicos inflamatórios mais utilizados na prática clínica para monitoramento da atividade da DII (XU et al., 2019). A VHS é utilizada por estar diretamente associada aos níveis de proteína de fase aguda, e portanto, pode refletir quadros inflamatórios (LAPIĆ et al., 2020). A PCR é um proteína de fase aguda utilizada como medida geral de condições inflamatórias sistêmicas. Uma revisão sistemática com metanálise, identificou que uma concentração sérica de PCR superior a 5 mg/L apresenta alta especificidade na detecção de atividade endoscópica em pacientes com DII. Apesar disso, é importante considerar que a produção de PCR sofre variabilidade individual genética (MOSLI et al., 2015).

Mais recentemente, a CF vem despontando como um importante biomarcador na DII. Sua produção aumenta consideravelmente em condições inflamatórias e a eliminação fecal associa-se à inflamação intestinal ao refletir a excreção leucocítica. A CF tem demonstrado boa correlação com a atividade da doença medida por parâmetros clínicos e histopatológicos (MANCEAU et al., 2017).

2.1.4.4 Ferramentas para avaliação da severidade da doença

A severidade da CUI pode ser medida por diferentes escalas que avaliam os sintomas apresentados e/ou achados endoscópicos. O *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI) é uma ferramenta que investiga frequência e características das fezes, bem estar geral e manifestações extraintestinais por meio de seis questões (BEWTRA et al., 2014). Outras ferramentas importantes são o *Mayo Clinic Score* e o *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*

(UCDAI). Estas escalas incluem nos quesitos avaliados, sintomas e achados endoscópicos. São compostas por quatro questões, cada uma, e utilizadas comumente em ensaios clínicos. O *partial Mayo Score* é uma variação reduzida que inclui apenas itens não invasivos do *Mayo Clinic Score* (LEWIS et al., 2008). Para avaliar a atividade da DC, existe o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) que avalia o hematócrito, severidade e frequência de sintomas, sinais, alteração de peso corporal e bem estar geral (BEST, 2006; MAASER et al., 2019). Esta ferramenta entretanto, está sujeita à avaliação subjetiva de quem a preenche (BEWTRA et al., 2014).

Existem ainda, escores endoscópicos que auxiliam na determinação da severidade da doença, especialmente da CUI. Entre eles, destaca-se o *Baron Score.* Esta ferramenta foi a pioneira em ensaios clínicos com CUI ativa (VASHIST et al., 2018). Foi desenvolvido em um estudo conduzido por Baron et al. em 1968, no qual foi avaliada a variabilidade interobservador na análise do dano na mucosa do reto e cólon sigmóide. Posteriormente, foi validado o *Baron Score* modificado, composto por graduação de alterações vasculares, ulcerações macroscópicas e sangramento. Muito utilizado em ensaios clínicos, o *Mayo Endoscopic Subscore* foi desenvolvido em 1987 e é um componente do *Mayo Clinic Score.* O Índice Sutherland, um sub-escore endoscópico do UCDAI, foi desenvolvido em 1987 em estudo no qual foi observada correlação da atividade da doença com a escala endoscópica (LEE; KIM; MOON, 2019).

2.1.5 Aspectos nutricionais

O quadro nutricional da DII é complexo e sofre interferência de vários fatores. Comumente, o paciente diagnosticado com DII tende a apresentar perda de peso corporal, e em casos mais severos, evolui para estados de desnutrição (BALESTRIERI et al., 2020). A perda de peso pode ocorrer em até 80% e 18-62% dos indivíduos com DC e CUI respectivamente, percentuais que podem variar conforme a atividade da doença, tipo e extensão do TGI acometida (LOMER, 2011). A redução de peso, quando acompanhada por desnutrição, está associada diretamente a pior prognóstico da doença, ao maior tempo de internação, à redução na qualidade de vida e para os casos que exigem tratamento cirúrgico, mais chances de complicações no pós-operatório (CASANOVA et al., 2017).

O principal fator associado à desnutrição é a redução da ingestão oral. Afetam o consumo de pacientes com DII: a perda de apetite, que pode ser exarcebada pela ocorrência de sintomas como náuseas, vômitos, dores abdominais e ritmo intestinal acelerado; restrição

dietética adotada como tratamento adjuvante; efeitos adversos de medicamentos de uso prolongado, que também se manisfestam como náuseas e vômitos, podendo incluir o aparecimento de anorexia e o processo de hospitalização (BALESTRIERI et al., 2020).

Problemas absortivos decorrentes das alterações da mucosa são comumente identificados e contribuem para a alteração do estado nutricional. A injúria do epitélio intestinal pode comprometer a absorção de nutrientes, água e eletrólitos. Além deste, outro fator importante é a contribuição da inflamação crônica na perda intestinal de conteúdo proteico e de sangue. O supercrescimento bacteriano do intestino delgado, identificado em pacientes com DII, pode também contribuir para redução da absorção, uma vez que nesses casos há produção de metabólitos osmoticamente ativos que contribuem para exarcebação de quadros diarreicos. Não menos importantes, as ressecções cirúrgicas nos casos de complicações da doença, também podem reduzir a área absortiva, especialmente quando são ressectadas porções do intestino delgado (BALESTRIERI et al., 2020).

Dados mais recentes, entretanto, apontam também para uma provável associação entre a obesidade e a DII. Um estudo de base populacional realizado na Escócia demonstrou que cerca de 18% dos pacientes com DII apresentavam obesidade, com proporção semelhante entre DC (18%) e CUI (17,5%). Além disso, 38% dos pacientes estavam com sobrepeso (STEED; WALSH; REYNOLDS, 2009). Outro dado importante refere-se ao fato da obesidade do tipo visceral estar mais vinculada ao desenvolvimento da DII do que a obesidade geral (SINGH et al., 2017). Em um estudo de coorte, a medida da relação cintura/quadril elevada, que associa-se à obesidade visceral, esteve vinculada ao aumento do risco de DC, embora o mesmo resultado não tenha sido encontrado para a CUI (KHALILI et al., 2015).

Entre os mecanismos envolvidos na interação entre adiposidade e DII, destaca-se o fato da obesidade ser considerada um estado de inflamação crônica de baixo grau. Neste condição fisiopatológica, os níveis de moléculas pró-inflamatórias circulantes são maiores e estão associadas à produção de citocinas, quimiocinas e adipocinas pelo tecido adiposo. Uma interação sistêmica contribui para o desenvolvimento de respostas imunes no organismo afetado. Apesar dos dados encontados até o momento, estudos epidemiológicos que comprovem o papel da obesidade como fator para desenvolvimento de DII ainda são insuficientes (SINGH et al., 2017).

2.1.6 Tratamento da doença

A DII não é uma doença com cura estabelecida, logo, o tratamento adotado nos protocolos atuais é inespecífico e visa minimizar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, alcançar a remissão e minimizar complicações da doença (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017; SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017). Este tratamento envolve abordagens clínicas e em casos mais complicados, cirúrgicas**.** A abordagem clínica envolve a utilização de algumas classes de medicamentos, escalonados em protocolos diferentes que dependem da gravidade e fase da doença. São os aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos, imunomoduladores e a terapia biológica. Esta última classe de medicamentos, como falado anteriormente, inclui principalmente drogas com ação anti-TNF-α como Infliximabe e Adalimumabe. O tratamento cirúrgico, quase sempre, é necessário para corrigir quadros de doença refratária aos medicamentos ou que evoluíram com complicações (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017; SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

2.1.6.1 Tratamento para inflamação

Embora os aminossalicilatos (sulfassalazina, mesalazina) tenham seu mecanismo de ação parcialmente compreendido (HAUSO; MARTINSEN; WALDUM, 2015), parece que estes agem por meio dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPARγ), expressos nas células epiteliais do cólon com CUI (DESREUMAUX; GHOSH, 2006). A interação entre essa classe de medicamentos e os receptores resulta, após ligações e complexações, em alteração da transcrição de genes envolvidos na inflamação, o que atenua a propagação da doença (ROUSSEAUX et al., 2005).

Os glicocorticosteróides (GS) como hidrocortisona, prednisona e metilprednisolona, se ligam ao receptor glicocorticóide no citosol das células imunes. Esta ligação ocasiona uma mudança de conformação que envia o complexo formado para o núcleo celular. Já no núcleo, o complexo se liga ao DNA, o que resulta na supressão de genes envolvidos no processo inflamatório (OPPONG; CATO, 2015; RATMAN et al., 2013). Outro mecanismo de atuação acontece por meio da mudança da expressão gênica de importantes fatores de transcrição de controle imune, como NF-κB (RATMAN et al., 2013). Os glicocorticosteróides ainda têm efeitos na supressão da diferenciação e ativação celular, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, indução de apoptose em células dendríticas e células T (OPPONG; CATO, 2015).

Medicamentos da classe dos antibióticos também são utilizados no tratamento da DII, sobretudo o metronidazol, ciproxacino e rifaximina (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017). Ao

Metronidazol é associada atividade antimicrobiana, uma vez que é capaz de diminuir bactérias anaeróbicas e ter ação antiiflamatória, pois se supõe que pode bloquear a função imune celular (STEIN; HANAUER, 2000). Ciprofloxacina é um antibiótico que age contra bactérias aeróbias gram-negativas (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017). O Metronidazol e o Ciprofloxacino mostraram-se benéficos no tratamento da DC fistulizante perianal (KHAN et al., 2011). Na prevenção de reincidência pós-operatória em DC, o Metronidazol também comprovou eficácia (RUTGEERTS et al., 1995). Estudos também evidenciaram que a rifaximina pode ser considerada eficaz contra a CUI que evolui com complicações. A bolsite é a inflamação de uma bolsa ileal construída por meio de procedimento cirúrgico, para reestabelecimento do trânsito intestinal após retocolectomia total resultante do agravamento da CUI (LEAL et al., 2008). Um estudo apontou para a eficácia da rifaximina contra casos de bolsite crônca ou aguda, que tenham apresentado resistência, sem registro de efeitos adversos consideráveis (GIONCHETTI et al., 1999; ISAACS et al., 2007).

2.1.6.2 Tratamento com alvos imunológicos

As tiopurinas azatioprinas (AZA) e mercaptopurina (MP) são comumente utilizadas. O mecanismo de atuação na DII não está totalmente esclarecido. Uma explicação provável envolve a formação de purina análoga à guanina (6-TGNs) durante o metabolismo de AZA e MP por várias etapas enzimáticas. A 6-TGN é então capaz de inibir a síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA) levando à imunossupressão por impedir a proliferação de células, incluindo linfócitos (MOON; LOFTUS, 2016).

Metotrexato (MTX), medicamento originalmente utilizado em altas doses na oncologia, é prescrito em doses mais baixas para tratamento da DII (BROWN, 2016; VAN DIEREN et al., 2006). Um dos mecanismos de ação deste medicamento é o aumento de adenosina, que parece ativar os receptores específicos para este nucleosídeo e estes por sua vez, reduzem a ativação de células T (BROWN, 2016). Também foi demonstrado que o MTX é um supressor da ativação do NF-κB, mecanismo que pode ser associado ao seu poder imunomodulador (HVAS et al., 2018).

Quanto aos agentes biológicos, vários mecanismos de ação estão associados ao efeito destes medicamentos. Os anticorpos anti-TNF-α (Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe) têm na indução de apoptose das células T da mucosa, o principal efeito imunológico do tratamento na DII (HVAS et al., 2018). Os efeitos indutores de apoptose além de envolver as células T, promovem efeitos de apoptose também em outras células importantes como

macrófagos e monócitos (LÜGERING et al., 2001). Outros mecanismos de ação incluem: modulação de função dos fibroblastos e redução da migração de leucócitos (HVAS et al., 2018).

Existem alternativas ao tratamento anti-TNF-α na DC, cujas respostas são equivalentes mesmo naqueles pacientes que não responderam satisfatoriamente a este tratamento (FEAGAN et al., 2016). É o caso do Ustequinumabe, um tipo de anticorpo que tem como alvos principais as células Th1 e Th17 e é capaz de bloquear a subunidade p-40 da IL-12 e IL-23. Uma alternativa à terapia anti-TNF-α é Vedolizumabe, medicamento que age inibindo o retorno das células T à mucosa intestinal, controlando assim, o fluxo migratório para o local acometido e consequentemente reduzindo o processo inflamatório. O medicamento leva a estes efeitos, pois é capaz de se ligar a integrinas de leucócitos circulantes (HVAS et al., 2018).

2.1.6.3 Falhas do tratamento convencional

Ainda que o tratamento medicamentoso tradicional tenha um efeito importante no controle da DII, há de se considerar, que existem falhas nesta abordagem terapêutica. As falhas estão associadas especialmente a alguns fatores: os potenciais efeitos adversos decorrentes do uso prolongado, que podem evoluir com gravidade (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017); a possível refratariedade da DII, casos nos quais não há efeito dos medicamentos utilizados sobre a atividade da doença e a dependência, quando existe a necessidade de terapia contínua para controlar a atividade da doença, estes dois últimos, especialmente em relação aos GS (HVAS et al., 2018)**.**

Os aminossalicilatos podem ocasionar efeitos adversos que afetam o TGI, como dispepsia, náusea, dor abdominal e diarreia. Miocardite idiossincrática, pericardite e nefrite intersticial são manifestações mais graves que também podem acometer os pacientes tratados com esta classe medicamentosa, embora sejam efeitos muito raros (BROWN, 2016; TRONCONE; MONTELEONE, 2017).

Os GS podem ter efeito terapêutico afetado pela DII refratária ao tratamento e também podem causar dependência, relacionadas a variações genéticas dos receptores de GS (HVAS et al., 2018). A terapia sistêmica com glicocorticosteróides se associa também a várias reações adversas metabólicas, como aumento de peso, alteração da distribuição de gordura, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diminuição da massa muscular e alterações ósseas, que variam desde diminuição da massa óssea, passando por casos de

osteoporose e fraturas. Há ainda a possibilidade de aumento da acne, surgimento de catarata, glaucoma e rebaixamento de humor. Infecções oportunistas também são notificadas, especialmente quando há tratamento simultâneo com GS e imunomoduladores como tiopurina, MTX ou terapia biológica (TRONCONE; MONTELEONE, 2017).

As tiopurinas além de poderem causar efeitos adversos como náusea, febre, pancreatite aguda, hepatite ou artralgia, levam a outras manifestações dose-dependentes, entre as quais estão incluídas: elevação de enzimas hepáticas ou mielossupressão com leucopenia (TRONCONE; MONTELEONE, 2017). É importante destacar que há a necessidade de conhecer o fenótipo da S-metiltransferase da tiopurina (TPMT) nos pacientes que utilizarão as tiopurinas para evitar mielotoxicidade grave com o uso de AZA / MP. O risco relativo para desenvolvimento de malignidade, linfoma e câncer de pele não melanoma é triplicado com o uso de tiopurinas na DII (MOON; LOFTUS, 2016). O mesmo acontece com quadros infecciosos, cujo risco relativo de desenvolvimento também é triplicado durante o tratamento com tiopurina na DII, risco este, que pode aumentar, caso o tratamento seja realizado associado à terapia com GS (COHN; DAVE; LOFTUS, 2017).

O MTX causa, com frequência elevada, efeitos gastrintestinais que respondem positivamente à suplementação de folato. Efeitos mais graves, porém, raros, incluem pneumonite por hipersensibilidade e toxicidade hepática que pode culminar em fibrose e cirrose. Mulheres que planejam a gravidez precisam ter atenção especial ao uso do MTX, pois o medicamento é um potencial teratogênico. Recomenda-se nestes caso, a suspensão da terapia 6 meses antes da concepção (HVAS et al., 2018).

Quanto ao tratamento com anti-TNF-α**,** o efeito mais comum é o surgimento de infecções, que se justifica pelas propriedades imunomoduladoras desta classe de medicamentos. Dessa forma, a investigação sobre infecções latentes nos pacientes torna-se essencial para início da terapia (ANDERSEN et al., 2015). Outro efeito não menos importante, é o risco aumentado para desenvolvimento de distúrbios linfoproliferativos, especialmente, se combinados com tiopurinas (JESS et al., 2013).

Alguns efeitos colaterais no TGI comuns da terapia com antibióticos, especialmente associadas ao metronidazol, são náuseas, gosto metálico e glossite. Outros sistemas também podem ser afetados, uma vez que manifestações como urticária, queimação nas regiões vaginal e uretral, escurecimento da urina e neutropenia reversível também são comuns (HANAUER; STATHOPOULOS, 1991). Efeitos como neuropatia e disgeusia também foram relatados (SHEN et al., 2007).

2.1.6.4 Tratamento alternativo

A medicina alternativa complementar (MAC) está relacionada ao uso de terapias que extrapolam a medicina alopática ocidental. Cerca de 30 - 56% dos pacientes com DII ao redor do mundo utilizam a MAC de modo regular e por diversos motivos (DUFF et al., 2018). A utilização terapêutica de *Cannabis*, manipulação dietética por meio de exclusão de nutrientes, suplementação de vitaminas e minerais, oferta de probióticos, prebióticos e simbióticos e uso de componentes alimentares bioativos, além de psicoterapia, hipnose e terapia cognitivo comportamental são exemplos de tratamentos alternativos para manejo da DII (AL MIJAN; LIM, 2018; TORRES et al., 2019).

2.1.6.5 Suplementação de compostos biativos como tratamento alternativo na DII

A dieta pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DII. Entretanto, pode também compor um tratamento alternativo ou complementar para a doença. Embora não exista até o momento evidência consistente para a recomendação de uma dieta específica, estratégias que incluam a restrição ou maior aporte de um determinado nutriente costumam ser intervenções dietéticas eficazes. Mais recentemente, tem sido estudada a possibilidade de componentes alimentares específicos, os compostos bioativos, serem utilizados como opções terapêuticas (AL MIJAN; LIM, 2018; KIKUT et al;, 2021).

Os compostos bioativos são nutrientes ou não nutrientes que têm ação metabólica ou fisiológica específica. Presentes nos alimentos, esses compostos podem atingir alvos moleculares e apresentar mecanismos de ação diversos, sendo por isso, estudados como terapias potenciais para uma gama de condições clínicas (BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009). Na DII, evidências mostram que estas substâncias podem ser capazes de atuar na redução do processo inflamatório e do dano oxidativo, bem como podem interagir com o sistema imunológico (AL MIJAN; LIM, 2018). Extratos oriundos de plantas e ácidos graxos são exemplos de componentes testados que obtiveram efeitos importantes na atenuação da colite em modelos animais (CAMUESCO et al., 2006; D'ARGENIO et al., 2012; ROSILLO et al., 2011).

O extrato de gengibre, alimento comumente utilizado como tempero, demonstrou atividade anticolítica quando administrado diretamente no cólon dos animais testados. A atividade anti-inflamatória deu-se por meio da modulação da atividade do NF-κB e da via de sinalização da IL-1β e de maneira dose dependente (HSIANG et al., 2013). O extrato aquoso

da casca de romã (*Punica granatum*) foi capaz de induzir melhora clínica entre pacientes com CUI, quando comparado aos que receberam placebo. Neste ECR, a administração aconteceu por via oral e associada a medicamentos convencionalmente utilizados para o manejo da doença (KAMALI et al., 2015). A administração oral de extratos de mirtilo apresentou ação anti-inflamatória e antioxidante em modelos de colite animal. Os ratos do grupo intervenção apresentaram redução na acumulação tecidual de MDA, redução da atividade tecidual de MPO e aumento dos níveis sorológicos de SOD e CAT em comparação com o grupo colite que não recebeu tratamento (PERVIN et al., 2016).

Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) são nutrientes com importante atividade anti-inflamatória e modulação de resposta imune. A suplementação com AGPI apresenta efeitos terapêuticos também na DII em modelos animais (AL MIJAN; LIM, 2018). Em modelo animal de colite, óleo de peixe rico em ácidos graxos ômega-3 (eicosapentanoico e docosahexanoico) associado ao azeite de oliva e quercitrina foram capazes de reduzir em nível tecidual, a expressão de iNOS e COX-2 e os níveis de TNF-α e IL-1β (CAMUESCO et al., 2006). Achados semelhantes foram encontrados em outro estudo cuja suplementação dietética de ômega-3 foi realizada em momento anterior à indução da colite por ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS). Os resultados indicaram atividade anti-inflamatória e antioxidante por meio da redução da expressão de iNOS e COX-2 e produção de IL-6 no cólon (CHARPENTIER et al., 2018).

Entre os fitoquímicos, destaca-se o resveratrol, um importante polifenol encontrado em diferentes alimentos como uvas vermelhas, que apresenta atividade antioxidante e é capaz de modular vias inflamatórias (AL MIJAN; LIM, 2018). Em modelo de colite animal, a administração intraperitoneal de resveratrol reduziu os níveis de MDA e aumentou a atividade de GPx e CAT na mucosa colônica em comparação aos grupos que não receberam a substância (YILDIZ et al., 2015). Em pacientes com CUI, a suplementação com o composto aumentou a capacidade antioxidante total e CAT e reduziu MDA sorológico. Além disso, reduziu a atividade da doença e aumentou a qualidade de vida quando comparada ao placebo (SAMSAMIKOR et al., 2016). O polifenol presente na maçã (catequina), quando administrado via retal em modelo de colite induzida por TNBS, reduziu a degradação da proteína transglutaminase tecidual e neutralizou a regulação positiva de COX-2 e TNF-α teciduais (D'ARGENIO et al., 2012).

Os curcuminóides, polifenóis oriundos da cúrcuma (*Curcuma longa)*, são importantes componentes estudados como opção terapêutica para DII (AL MIJAN; LIM, 2018). Em modelos experimentais, a suplementação foi capaz de melhorar a colite induzida, atenuando

mudanças histológicas e anatômicas características da doença (GOPU et al., 2015; ZHANG et al., 2019). Os mecanismos de ação por trás dos efeitos analisados envolvem essencialmente a ação antioxidante, explicada pelo potencial redox apresentado pelas moléculas dos curcuminóides, e ainda, à modulação da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas no processo inflamatório (COONEY et al., 2016; KOCAADAM; ŞANLIER, 2017; NONES et al., 2009; SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

No cenário de pesquisas atuais, a cúrcuma configura-se também como uma das poucas substâncias testadas em ensaios clínicos randomizados com humanos. Alguns destes estudos encontraram resultados compatíveis com redução da atividade da doença medidos por avaliações endoscópicas (LANG et al., 2015), parâmetros clínicos – como sinais e sintomas (MASOODI et al., 2018) - avaliação histológica de porções cólicas (KUMAR et al., 2019) e análise de biomarcadores de inflamação séricos (SADEGHI et al., 2020) ou fecais (KUMAR et al., 2019). Outro dado importante sobre a utilização da cúrcuma é que a sua suplementação não foi associada a efeitos adversos graves ou toxicidade (HANAI et al., 2006; SOLEIMANI; SAHEBKAR; HOSSEINZADEH, 2018). Estes dados apontam a suplementação do composto como uma alternativa terapêutica promissora.

2.2 CÚRCUMA

2.2.1 Aspectos históricos

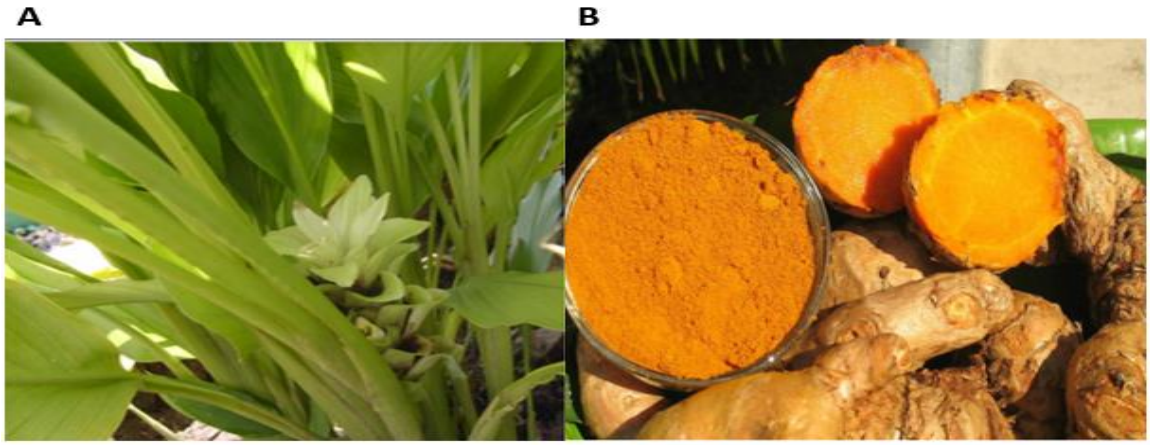
A *Curcuma longa Linn (C. longa*) classifica-se como uma planta da classe *Liliopsida* e família *Zingiberaceae*. É uma herbácea perene, tuberosa, com flores amarelas e folhas largas. Faz parte da família do gengibre, cresce em clima tropical e tem origem registrada na Índia (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017; SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Mundialmente, a cúrcuma também é conhecida como açafrão, sendo que no Brasil pode ser encontrada com a denominação de açafrão-da-terra. Este nome mais popular pode estar associado à origem da palavra, uma vez que em latim o nome *Curcuma* é derivado da palavra árabe *Kourkoum:* nomenclatura original para o açafrão (TRUJILLO et al., 2013).

A utilização da planta data de cerca de 4000 anos, especialmente como artigo religioso e condimento (SALEHI et al., 2019). Para fins medicinais, a aplicação acontece há pelo menos 2500 anos na medicina tradicional chinesa e indiana (*Ayurveda*), como agente preventivo e curativo (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017). A utilização medicinal da planta ainda permanece nos dias atuais, especialmente na Índia. Nas formas de pasta, tônico e

cataplasma é utilizada terapeuticamente para uma série de condições clínicas. Nestas condições estão incluídas cicatrização de lacerações pós-parto, infecções do trato respiratório, desordens digestivas, problemas de saúde bucal e efeitos alucinógenos de drogas psicotrópicas (HATCHER et al., 2008).

A planta apresenta três estruturas principais: folha, flores e rizoma (**Figura 2**). A parte mais comumente utilizada é o rizoma, que é consumido nas formas fresca e seca. O rizoma pode passar por métodos de conservação como desidratação e moagem, o que gera um pó também chamado de turmérico. O pó é utilizado como condimento puro ou componente de outros temperos como *curry spice.* Confere coloração amarela característica às preparações nas quais é utilizado, especialmente na região continental da Índia (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Outros países nos quais é utilizado rotineiramente incluem Irã, Malásia, China, Polinésia e Tailândia, além de países ocidentais. Nestes últimos, é utilizado também como componente de molhos e mostardas (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017).

Figura 2 - Folhas e inflorescência da *Curcuma longa* (A), rizoma fresco e pó obtido do rizoma seco (túrmerico) (B).



Fonte: A- Site oficial da EMBRAPA[1]; B - Fontes, 2018

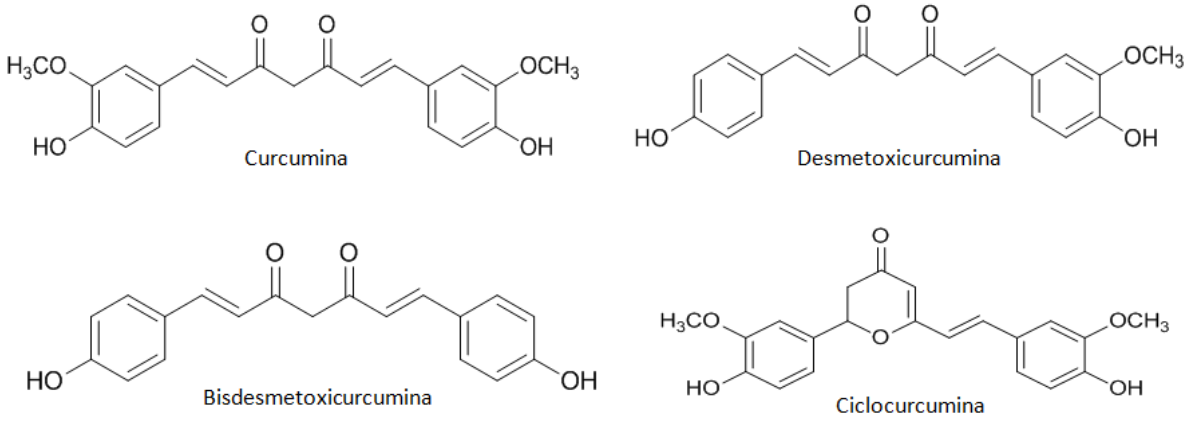
[1]Disponível em: < https://www.embrapa.br/busca-de-imagens/-/midia/3612001/curcuma-ou-acafrao-da-india >. Acesso em 29 abr. 2021.

2.2.2 Composição

As condições geográficas e composição do solo dos locais onde é cultivada interferem no desenvolvimento e na composição nutricional da planta (ESATBEYOGLU et al., 2012). Geralmente a *Curcuma longa* é composta por cerca de 60 a 70% de carboidratos, 6 a 8% de proteína, 5 a 10% de lipídios, sendo que até 2% dos lipídios são compostos de óleos

essenciais como turmerona, atlantona e zingiberona. Resinas, fibras e compostos químicos como curcumina, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, zinzibereno, curcufenol, curlona, linalol, curcumenos e ciclocurcumina também estão incluídos na constituição desta planta (BALIGA et al., 2012; JURENKA, 2009; TRUJILLO et al., 2013). De 3 a 5% - podendo variar entre 2 e 9% - da cúrcuma é composto pelos curcuminóides. Estes compostos pertencem ao grupo dos diarilpentanóides e são os pigmentos polifenólicos lipossolúveis responsáveis por conferir a cor amarela ao rizoma. Os curcuminóides incluem a curcumina, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina e ciclocurcumina nas proporções aproximadas de 70%, 17%, 3% e 10% respectivamente (**Figura 3**) (JURENKA, 2009; STANIĆ, 2017; TRUJILLO et al., 2013).

Figura 3 - Estrutura química dos principais curcuminóides



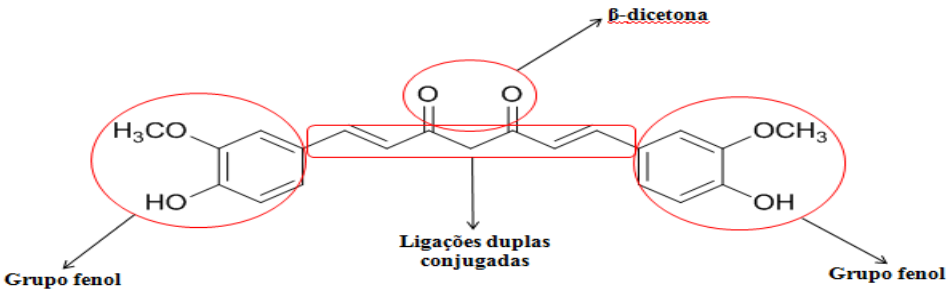
Fonte: autora

Os efeitos da cúrcuma podem ser associados aos compostos bioativos que a compõem, especialmente aos curcuminóides. Grande parte dos estudos indica a curcumina como o componente mais ativo da *Curcuma longa*, com expressiva atividade antioxidante, dada a sua natureza fenólica (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017; SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Em 1842 foi isolada pela primeira vez por Vogel e em 1910 teve sua estrutura caracterizada por Lampe and Milobedeska (HATCHER et al., 2008; JURENKA, 2009). Foi apenas em meados de 1900 que sua capacidade bioativa foi identificada, após experimentação de eficácia antibacteriana (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017). Pesquisas posteriores atribuíram outra série de efeitos biológicos importantes, como ações antioxidante, anti-inflamatória, quimiopreventiva e quimioterapêutica (HATCHER et al., 2008).

2.2.3 Características químicas

A curcumina, cuja nomenclatura da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) é 1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6- heptadieno-3,5-diona, é um polifenol lipofílico que apresenta propriedades físico-químicas e biológicas peculiares (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). Estruturalmente, é composta por dois anéis aromáticos ligados por uma cadeia com sete carbonos e sua fórmula química é $C_{21}H_{20}O_6$. Possui três grupos funcionais: dois grupos fenólicos, duas ligações duplas conjugadas e uma porção β-dicetona (**Figura 4**) (PRIYADARSINI, 2014). Em soluções aquosas com pH neutro e ácido e à temperatura ambiente, a curcumina é praticamente insolúvel. Entretanto, é solúvel em alguns solventes orgânicos tais como: metanol, etanol, acetona, e dimetilsulfóxido (KOTHA; LUTHRIA, 2019).

Figura 4 - Grupos funcionais da curcumina



Fonte: Adaptado de Araújo, 2019.

A porção β-dicetona apresenta tautomerismo ceto-enólico e isomerismo *cis-trans* que pode existir em diferentes tipos de conformidades que dependem da interação com características do meio (SLIKA; PATRA, 2020). Em meios com pH ácido e neutro (faixa entre 3 e 7), o equilíbrio ceto-enólico tende a deslocar-se para o sentido do enol. Isso acontece porque além da molécula apresentar maior planaridade, há uma ligação de hidrogênio intramolecular que ajuda na conjugação na cadeia carbônica. Na forma ceto, a substância torna-se capaz de doar hidrogênio com facilidade, uma vez que apresenta um metileno eletrodeficiente em função da vizinhança eletrofílica. Esta capacidade de doar hidrogênio é provavelmente o mecanismo por trás das propriedades antioxidantes da curcumina (SUETH-SANTIAGO et al., 2015). A presença de dois grupos fenólicos também pode ser relacionada às atividades biológicas desta substância (SLIKA; PATRA, 2020).

Pela presença de grupos fenólicos, associada à influência do solvente, a curcumina apresenta absorção em um amplo espectro na região ultravioleta-visível de 300 a 500 nm. Geralmente, uma banda larga com máximo de absorvância em ~ 425 nm é observada em solvente orgânico (VAN NONG et al., 2016). A estabilidade da curcumina em meio aquoso depende do pH. Exatamente por isso, é possível observar mudanças na coloração da substância em soluções com pHs diferentes. Quando o pH é inferior a 1, devido à sua forma protonada, a substância assume a cor vermelha. Quando o pH encontra-se em um intervalo de 1 a 7, a curcumina é amarela e assume sua forma neutra. A cor laranja é exibida quando o pH da solução encontra-se em valores acima de 7,5 (SLIKA; PATRA, 2020).

A curcumina sofre degradação química por diversas rotas. Em meio tamponado, o processo de autoxidação forma a biciclopentadienona. A solvólise em pH alcalino resulta na formação dos compostos vanilina, ácido ferúlico e feruloilmetano. Na forma cristalina e dissolvida em solvente orgânico, pode acontecer o processo de fotodegradação que também gera vanilina, ácido ferúlico, aldeído ferúlico e ácido vanílico. O processo de degradação térmica pode acontecer e mostra-se independente do solvente e do pH. Até 70 °C a curcumina permanece estável por 10 minutos, sendo que o processo de degradação se inicia quando esta temperatura é ultapassada. A taxa de decomposição do composto aumenta quando submetida à temperatura de 100° C. Parece que a porção β-dicetona configura, entre todas, a função química com maior vulnerabilidade, especialmente ao calor (MONDAL; GHOSH; MOULIK, 2016).

2.2.4 Biodisponibilidade alimentar e metabolismo

A despeito de todas as propriedades destacadas, a curcumina apresenta reduzida biodisponibilidade, uma vez que o composto é absorvido de maneira precária, é rapidamente metabolizado e eliminado do organismo (LIU et al., 2016). A reduzida solubilidade em meio aquoso contribui com este processo (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014). Alguns estudos avaliaram os níveis séricos de curcumina após administração por diferentes vias (CHENG et al., 2019; SUN et al; 2013; YANG et al, 2007). Enquanto a administração oral resultou em concentrações séricas reduzidas em modelos animais (YANG et al., 2007) e em humanos (CHENG et al., 2019), a administração intravenosa em ratos resultou em concentrações séricas mais elevadas (SUN et al., 2013). Esses estudos apontam para a influência da via de administração na biodisponibilidade desse polifenol (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014).

Se administrada pela via oral, é em sua maior parte eliminada pelas fezes, sendo uma pequena parte absorvida no intestino e em seguida metabolizada pelo fígado. Uma quantidade muito pequena permanece viável nos tecidos corporais (LIU et al., 2016). A curcumina é metabolizada em duas fases – redução e conjugação – resultando em diferentes metabólitos (KOTHA; LUTHRIA, 2019; KUNNUMAKKARA et al., 2017). A redução é mediada por enzimas, como a redutase dependente de NADPH, álcool desidrogenase e uma enzima microssomal desconhecida. Este processo resulta em di-hidrocurcumina, tetra-hidrocurcumina (THC), hexa-hidrocurcumina (HHC) e octa-hidrocurcumina (OHC). O processo de conjugação também ocorre por meio de reações enzimáticas e resulta em sulfato e glicuronídeo de curcumina (KOTHA; LUTHRIA, 2019).

A atividade biológica dos metabólitos da curcumina ainda segue sendo explorada. Alguns estudos relatam atividades biológicas notáveis, incluindo os mesmos ou outros efeitos, mas em potências diferentes da curcumina sem biotransformação (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014; TSUDA, 2018). Ao metabólito THC já foram associadas atividades antioxidantes *in vitro* (OKADA et al., 2001); quimiopreventivas em modelos animais (LAI et al., 2011) e antineoplásicas (via aumento de autofagia de células cancerígenas) em humanos (WU et al., 2011). O HHC mostrou-se eficaz contra o câncer colorretal (CHEN; YANG; KUO, 2011), além de apresentar atividades anti-inflamatórias (IRESON et al., 2001). O OHC também apresentou atividades antioxidantes superiores à da própria curcumina (SOMPARN et al., 2007).

Visando aumentar a biodisponibilidade, o composto tem sido manipulado em diferentes formulações que modificam solubilidade, tempo de circulação, permeabilidade e até resistência ao processo metabólico. Essas formulações incluem: associação com adjuvantes, polímeros, nanopartículas, associação com lipossomas, complexação com micelas e fosfolipídios, complexação com metais e utilização de derivados e análogos (KOTHA; LUTHRIA, 2019; PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014). Recentemente, tem sido explorada a aplicação da nanotecnologia como sistema de entrega de drogas para agentes terapêuticos que apresentam problemas de biodisponibilidade, como a curcumina. Podem ser citados como exemplos nanoparticulas de poli (butil-cianoacrilato) (PBCA), de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), de quitosana, de albumina e de lipídios sólidos (SLIKA; PATRA, 2020).

2.2.4.1 Formulações com curcumina

Diferentes modificações químicas foram desenvolvidas e experimentadas para melhorar a biodisponibilidade, solubilidade, tempo de circulação no organismo, especificidade do alvo terapêutico e os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de fármacos e/ou substâncias naturais (KOTHA; LUTHRIA, 2019) (**Quadro 2**). Uma estratégia utilizada nas formulações envolve a associação de curcumina com substâncias lipídicas. Esta modificação é justificada pela natureza lipossolúvel do composto, de modo que a associação com uma fonte de gordura poderia melhorar a absorção. A formulação BioCurcumax™ (BCM-95®), por exemplo, foi desenvolvidas a partir da adição de óleo essencial de cúrcuma ao polifenol (JAMWAL, 2018; STOHS et al., 2020).

Utiliza-se também, a associação com compostos que favorecem a biodisponibilidade, como a piperina. Esta, interfere na metabolização e absorção da curcumina, pois age inibindo a ação de enzimas que metabolizam drogas e a síntese de ácido glucurônico a nível intestinal. Um estudo *in vitro* com modelos celulares e não-celulares demonstrou que o extrato de piperina é capaz de potencializar as atividades antioxidantes do extrato de curcumina (LUCAS et al., 2021). A utilização da fórmula Curcumin C3 Complex® com BioPerine® é um exemplo desta associação (JAMWAL, 2018; STOHS et al., 2020). Formulações mais recentes, introduzem a utilização de adsorção e dispersão de curcumina em várias matrizes como estratégia para aumento da biodisponibilidade. Estão incluídas nestas categorias a Cavacurmin® (ɣ-ciclodextrina), Meriva® (lecitina de soja associada com celulose microcristalina) e CurcuWin® (polivinil pirrolidina combinada com derivados celulósicos e antioxidantes naturais) (STOHS et al., 2020).

Diferentes técnicas na elaboração de fórmulas mais biodisponíveis visam ainda reduzir o tamanho das partículas ircorporadas com curcumina, o que pode aumentar a captação celular (KOTHA; LUTHRIA, 2019). Um estudo *in vitro* com células cancerosas da próstata comparou a biodisponibilidade entre a curcumina livre e formulações contendo a substância em partícula menores. Os resultados indicaram que a captação celular da curcumina em todas as formulações foi significativamente superior quando comparada à curcumina na forma livre (YALLAPU et al., 2012). Exemplos de formulações que utilizam redução de partículas são: CurQfen™ (galactomanano derivado da fibra de feno-grego), Theracurmin™ (dispersões coloidais utilizando goma ghatti e glicerina) e Longvida® (partículas sólidas de curcumina lipídica) (JAMWAL, 2018; STOHS et al., 2020). Outra maneira de aumentar a captação celular inclui a conjugação de carreadores com afinidade celular às nanopartículas utilizadas. Alguns exemplos são a utilização de PLGA, quitosana, policaprolactona (PCL),

galactomananos, alguns derivados de celulose, e albumina humana (KOTHA; LUTHRIA, 2019).

Para a DII, têm sido desenvolvidas formulações que utilizam o sistema de entrega de medicamentos com destino ao cólon (CDDS). O objetivo desta estratégia envolve a entrega com máxima liberação da substância ativa no local alvo, o que pode aumentar a eficácia e reduzir os efeitos adversos decorrentes da liberação de medicamentos no TGI. Um exemplo desta tecnologia é o pellet bioadesivo carregado com curcumina e ciclosporina, cuja liberação específica para o cólon é controlada pelo polímero sensível ao pH Eudragit® S100. No estudo em que foi testado, o pellet mostrou-se eficaz na atenuação da colite animal (DESAI; MOMIN, 2020). Outra fórmula que apresentou efeitos positivos contra a colite animal e que objetivou a entrega da droga diretamente na região do cólon foi a Ora-Curcumin-S. Esta foi desenvolvida também pela complexação molecular da curcumina com Eudragit® S100 (KESHARWANI et al., 2018).

Quadro 2 - Principais formulações com curcumina biodisponível e desenvolvimento de estudos clínicos/experimentais.

Estratégia utilizada para aumento da biodisponibilidade	**Caracteríscas técnicas das formulações**	**Nome comercial**	**Estudos clínicos/experimentais desenvolvidos**
Adição de substâncias lipídicas	Associação de curcumina com óleo essencial de cúrcuma contendo 45% de Ar-tumerona	BioCurcumax™ (BCM-95®)	**CLÍNICOS** - Osteoartrite do joelho (SHEP et al., 2019); - Câncer cervical (PURBADI et al., 2020) - Mucosite oral induzida por radiação (SONI et al., 2021). - Diabetes tipo 2 (ADIBIAN et al., 2019); - Depressão (LOPRESTI; DRUMMOND, 2017).
Associação com piperina	Associação de piperina com curcuminóides (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina)	Curcumin C3 Complex® + BioPerine®	**CLÍNICOS** - Síndrome metabólica (PANAHI et al., 2014a); - Diabetes tipo 2 (PANAHI et al., 2017).

Redução do tamanho das partículas	Associação de curcumina (40%) com fibras dietéticas solúveis (galactomananas) derivadas do feno grego (*Trigonella foenum-graecum).*	CurQfen™	**CLÍNICOS** - Estresse ocupacional (SUDHEERAN et al., 2016); - Osteoartrite de joelho (THOMAS et al., 2021); - Doença cardiovascular e função endotelial (CAMPBELL et al., 2019).
	Nanopartículas coloidais contendo 12% curcuminoides, 46% glicerina, 4% de goma ghatti e 38% de água	Theracurmin™	**CLÍNICOS** - Osteoartrite (NAKAGAWA et al., 2014); - Doença de Crohn (SUGIMOTO et al., 2020); - Diabetes Mellitus não insulino-dependente (FUNAMOTO et al., 2019); - Memória e amiloidose cerebral (SMALL et al., 2017).
	Tecnologia SLCP™ (curcumina lipídica sólida + partículas lipídicas + fosfatidilcolina)	Longvida®	**CLÍNICOS** - Disfunção endotelial vascular (SANTOS-PARKER et al., 2017); - Fibrose submucosa oral (HAZAREY; SAKRIKAR; GANVIR, 2015).
Adsorção e Dispersão em Matrizes	ɣ-ciclodextrina com aproximadamente 15% de curcuminóides totais (w/w)	Cavacurmin®	**CLÍNICOS** - Saúde cardiovascular (BIRUDARAJU et al., 2020).
	Associação de lecitina de soja, celulose microcristalina e 18%-20% curcuminoides	Meriva®	**CLÍNICOS** - Dor muscular (DROBNIC et al., 2014); - Psoríare (ANTIGA et al., 2015); - Osteartrite (BELCARO et al., 2010).

	Polivinil pirrolidina (63%-75%) com derivados celulósicos (10%-40%), antioxidantes naturais (1%-3%) e extrato de cúrcuma (20%-28%).	CurcuWin®	**CLÍNICOS** - Desempenho esportivo (JÄGER; PURPURA; KERKSICK, 2019).
CDDS	Dispersão sólida de curcumina com Eudragit® (polímero sensível a pH)	Ora-Curcumin-S	**EXPERIMENTAIS** - Colite animal (KESHAWANI et al., 2018; DESAI; MOMIN, 2020)

CDDS, sistema de entrega de medicamentos com destino ao cólon; SLCP, Partículas sólidas de curcumina lipídica

2.2.5 Toxicidade

A utilização terapêutica de cúrcuma/curcuminóides é segura, uma vez que efeitos compatíveis com toxicidade não foram evidenciados até o momento, mesmo quando houve a administração da substância em altas doses (SOLEIMANI; SAHEBKAR; HOSSEINZADEH, 2018). É o caso de um ensaio clínico cuja admnistração de 6g de curcumina por via oral foi testada para o câncer de mama e não houve identificação de toxicidade considerando um período de 4-7 semanas de estudo (RYAN et al., 2013). Outros estudos que testaram doses menores, também não encontraram sinais de toxicidade a partir da suplementação. Entre eles estão incluídos os estudos de Hanai et. (2006), Bergman et al. (2013) e Sudheeran et al. (2016) que testaram as doses orais de 2 g/dia por 6 meses, 500 mg/dia por 5 semanas e 1 g/dia por 30 dias, respectivamente. Estudos com animais, cujos protocolos experimentais testaram diferentes doses orais corroboram com esses achados, uma vez que não identificaram toxicidade decorrente da suplementação (AGGARWAL; CHACKO; KURUVILLA, 2016; GANIGER et al., 2007).

Apesar disso, em humanos, alguns efeitos adversos foram identificados como: flatulência, náuseas, constipação, diarreia e dores estomacais (CHUENGSAMARN et al., 2014; HANAI et al., 2006; LOPRESTI et al., 2014; YANG et al., 2014). Efeitos importantes em animais como alteração hepática (necrose hepática) e alteração de células sanguíneas, além de mudanças no peso dos órgãos vitais como coração e pulmão, também foram encontrados (DESHPANDE et al., 1998; QURESHI; SHAH; AGEEL, 1992).

Foi demonstrado também que uma formulação contendo curcuminóides com melhor permeabilidade da barreira hematoencefálica e melhor distribuição tecidual na dose de 500 mg, duas vezes/dia e por um período de 30 dias não gerou efeitos tóxicos (SUDHEERAN et al., 2016). Entretanto, mais estudos que explorem formulações semelhantes são necessários para avaliação de segurança. Quanto à toxicidade na gestação, também não existem evidências de que a curcumina possa alterar parâmetros reprodutivos. Um estudo experimental que testou a suplementação da curcumina misturada na dieta nas concentrações de 1.500, 3.000 e 10.000 ppm por duas gerações sucessivas, não provocou toxixidade reprodutiva. O único desfecho desfavorável encontrado referiu-se à admnistração de 10.000 ppm, que gerou uma mínima redução no ganho de peso corporal de filhotes da segunda geração antes do desmame (GANIGER et al., 2007).

2.2.6 Ações terapêuticas da cúrcuma em diferentes condições clínicas

Existe uma grande variedade de condições clínicas para as quais a curcumina tem sido estudada como terapia alternativa. Estão incluídas nestas condições alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares, metabólicas e renais, desordens neurológicas, autoimunes, gastrintestinais, doenças de pele, respiratórias e infecciosas (**Quadro 3**) (PATEL et al., 2020). A terapêutica para diversas situações clínicas parece decorrer da atividade biológica apresentada pela substância, especialmente os efeitos antioxidante e anti-inflamatório. Outros mecanismos de ação incluem atividades antimicrobianas, antiproliferativas, pró-apoptóticas, anti-angiogênese e anti-metástase (HAY et al., 2019).

Como falado anteriormente, a curcumina vem sendo estudada em diversos tipos de câncer. No câncer de mama é provável que sinalizações moleculares que integrem vias do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) sejam afetadas (YIM-IM et al., 2014). Em ensaio clínico de câncer de mama avançado, a curcumina intravenosa aumentou a taxa de resposta objetiva, isto é, a proporção de pacientes com diminuição do tumor (SAGHATELYAN et al., 2020). Em uma pesquisa cujo objeto de estudo foi o câncer de pulmão, a curcumina conseguiu inibir a proliferação celular e favorecer o processo apoptótico de células alteradas (JIN et al., 2015). O composto já apresentou efeitos benéficos também em cânceres hematológicos, como o linfoma, mieloma múltiplo e leucemia. Nos cânceres de TGI, a curcumina já foi testada terapeuticamente no câncer gástrico, pancreático hepático e no CCR (GIORDANO; TOMMONARO, 2019). Neste último, esse polifenol mostrou ter ações benéficas por alterar vias de sinalização celulares, inibindo o crescimento

tumoral (GOEL; BOLAND; CHAUHAN, 2001). Além disso, em ensaio clínico de CCR metastático, foi associada a melhora da sobrevivência geral dos pacientes incluídos (HOWELLS et al., 2019).

Um ECR placebo controlado duplo-cego realizado no Irã com 77 pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), concluiu que a curcumina formulada reduziu os parâmetros de glicose, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos, quantidade de gordura hepática, índice de massa corporal (IMC), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (RAHMANI et al., 2016). Outros estudos também já demonstraram o papel benéfico do composto na alteração do perfil lipídico (COX; PIPINGAS; SCHOLEY, 2015; PANAHI et al., 2017), peso corporal (CHUENGSAMARN et al., 2014) e na disfunção endotelial (OLIVER et al., 2016; USHARANI et al., 2008). Em modelos animais de doença renal crônica induzida por adenina, a curcumina demonstrou melhorar a função renal por meio do aumento de substâncias antioxidantes como SOD e Nrf2 renais e diminuição de substâncias como adiponectina, ureia e creatinina plasmáticas (ALI et al., 2017).

As desordens neurológicas englobam doenças que atingem os sistemas nervosos central e periférico, nesse contexto diversos estudos evidenciaram a ação benéfica da curcumina. Além de efeito preventivo para doenças neurodegenerativas (BHAT et al., 2019), esse polifenol foi capaz de modular a agregação de α-sinucleína (SHARMA; NEHRU, 2018), inibir o processo de apoptose (CHONGTHAM; AGRAWAL, 2016) e reduzir o estresse oxidativo intracelular (LIU et al., 2011), que são alguns dos mecanismos celulares envolvidos na Doença de Parkinson (DP). Reduziu também, a progressão da Doença de Alzheimer, pelos processos de ligação ao beta-amiloide (Aβ), além de reduzir a agregação proteica, a peroxidação lipídica (BAUM; NG, 2004), aumentar o números de novas células-tronco neurais e neurônios recém-nascidos na região do hipocampo e reduzir o número de neurônios apoptóticos (LI et al., 2019). Também são citados resultados promissores no acidente vascular encefálico (AVE), desordem do espectro autista, ansiedade, depressão (BHAT et al., 2019) e esclerose múltipla (TEGENGE et al., 2014).

A curcumina parece exercer efeitos benéficos também para doenças auto-imunes tais como artrite reumatóide (AR), osteoartrite e lúpus eritematoso sistêmico (LES) (FUNK et al., 2006; MOMTAZI-BOROJENI et al., 2018; PANAHI et al., 2014b). Na AR, esse curcuminóide reduz a expressão de citocinas envolvidas no processo inflamatório das articulações (FUNK et al., 2006). Na osteoartrite, também age no processo inflamatório modulando substâncias importantes na inflamação, como TNF-α, IL-1β, prostaglandina E2 e

proteína ativadora-1 (PANAHI et al., 2014b). No estudo de Panahi et al. (2014b), que avaliou pacientes com osteoartrite de joelho, a suplementação com curcuminóides melhorou escores de dor e funcionalidade em comparação ao placebo. No LES a curcumina conseguiu modular células dendríticas, Th1, Thr17, T CD4+, IFN-γ positivas, Treg, e Treg-CD4+, células estas envolvidas no mecanismo patológico da doença (MOMTAZI-BOROJENI et al., 2018). Em modelo animal de nefrite lúpica, a suplememtação oral reduziu a ativação do inflamassoma NLRP3 (NOD-, LRR- e proteína 3 contendo domínio pirina), diminuindo de maneira importante a proteinúria e a inflamação renal (ZHAO et al., 2019).

Entre as doenças que afetam o TGI, DII, a síndrome do intestino irritável (SII) e úlcera péptica (PATEL et al., 2020) apresentaram melhoras clínicas com a suplementação da *Curcuma longa* ou da curumina. Em estudo conduzido com pacientes com CUI, a administração de curcumina associada à terapia convencional foi capaz de reduzir os episódios de recorrência da doença, além de melhorar índices clínicos e parâmetros endoscópicos (HANAI et al., 2006). Entre portadores de SII, a administração oral de curcumina com óleo essencial de funcho (popularmente conhecido como erva-doce) melhorou de maneira significativa os sintomas e a qualidade de vida destes pacientes (PORTINCASA et al., 2016). Na úlcera péptica, um estudo randomizado placebo controlado revelou que o uso da curcumina como terapia alternativa, associada a outras intervenções, foi capaz de melhorar a dispepsia, um sintoma característico dessa doença (KHONCHE et al., 2016).

Evidências crescentes revelam que a curcumina pode ser utilizada para tratar terapeuticamente uma variedade de doenças de pele, como psoríase, dermatites e vitiligo, além de agir na cicatrização de feridas (PATEL et al., 2020). Em modelos de camundongo transgênico de psoríase, com lesões na região da orelha, o uso tópico da substância melhorou parâmetros como vermelhidão, espessura, peso da orelha e peso do linfonodo, além de interferir na redução de níveis séricos de biomarcadores de inflamação (KANG et al., 2016). Na dermatite, o tratamento com curcumina oral diminuiu a gravidade da doença induzida pela radiação em pacientes oncológicos (RYAN et al., 2013). Em estudo com humanos com vitiligo, um protocolo envolvendo a combinação tópica de raio ultravioleta B (UVB) de banda estreita ao metabólito da curcumina tetra-hidrocurcumina (THC) mostrou-se ligeiramente superior em repigmentar a pele, em comparação ao UVB de banda estreita sozinho (ASAWANONDA; KLAHAN, 2010). Parece também, que a curcumina melhora feridas crônicas, uma vez que impede a progressão do dano tecidual mediado por EROs e estimula a miodiferenciação e proliferação de fibroblastos (SHAH; AMINI-NIK, 2017).

Em doenças respiratórias, a curcumina mostrou-se benéfica para asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e lesão pulmonar aguda (LELLI et al., 2017). Em modelos animais de asma, a curcumina foi associada á alteração de parâmetros histopatológicos, de modo a diminuir a remodelação das vias aéreas (KARAMAN et al., 2011; ZENG et al., 2013). Em crianças e adolescentes, a dose de 30 mg/dia por 6 meses, reduziu episódios de despertares noturnos e contribuiu para a diminuição do uso de agonistas β-adrenérgicos (MANARIN et al., 2019). Na DPOC, a administração oral de curcuminóides melhorou sintomas respiratórios e a qualidade de vida, reduziu níveis séricos de MDA e aumentou os níveis de CAT e GSH. Neste ensaio clínico, os pacientes incluídos apresentavam sintomas crônicos de DPOC por exposição ao "gás mostarda", durante período de guerra anterior, sendo este público caracterizado especialmente por veteranos do sexo masculino (PANAHI et al., 2016). Finalmente, a utilização do composto em modelo animal de Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), foi capaz de reduzir a inflamação por modular a expressão de moléculas pró-inflamatórias como IL-6, IFNγ e MCP-1 e reduzir o processo de fibrose pulmonar (AVASARALA et al., 2013).

Em infecções bacterianas, parasitárias, fúngicas e virais, a curcumina também se mostrou como um bom agente terapêutico. Esse curcuminóide apresentou efeitos antibacterianos contra uma gama de microrganismos, como *Bacillus subtilis, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Helicobacter pylori, Staphylococcus intermedius, Sarcina lutea, Sarcina lutea* e *Neiserria gonorrhoeae* (MARATHE et al., 2011; TYAGI et al., 2015). Esse polifenol também apresentou atividades contra parasitas como *Trypanosoma, Plasmodium* e *Giardia* (CUI; MIAO; CUI, 2007). Em estudos com modelo animal, a aplicação tópica e a administração oral de curcumina foram capazes de agir terapeuticamente na candidíase oral e na candidíase orofaríngea, respectivamente (DOVIGO et al., 2013; KARAMAN et al., 2011). Além de atividades já mencionadas, a curcumina também apresentou efeito terapêutico contra o citomegalovírus humano em estudo experimental com camundongos (LV et al., 2014).

Quadro 3 - Ações terapêuticas da cúrcuma/curcuminóides em diferentes condições clínicas

Condição clínica	Tipo de estudo	Características da intervenção	Principais resultados	Autor(es)
Doenças cardiovasculares e metabólicas				
Doença hepática gordurosa	ECR	Formulação de curcumina (500 mg/d equivalente a 70 mg	Reduziu oconteúdo de gordura do fígado, índice de massa corporal, níveis	Rahmani, et al., 2016

Condição clínica	Tipo de estudo	Características da intervenção	Principais resultados	Autor(es)
não alcoólica (DHGNA)		curcumina) *vs* placebo por 8 semanas, via oral	séricos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos, AST, ALT, glicose e hemoglobina glicada	
Diabetes tipo 2	ECR	Curcuminóides (1.500 mg/dia) *vs* placebo, por 6 meses, via oral.	Reduziu a velocidade da onda de pulso, nível de leptina sérica, HOMA-IR, triglicerídeos, ácido úrico e obesidade abdominal	Chuengsamarn et al., 2014
Diabetes tipo 2	ECR	NCB-02 (preparação padrão de curcuminóides) 600 mg/d *vs* atorvastatina *vs* placebo por 8 semanas, via oral	Reduziu ET-1, IL-6, TNF-α e MDA sorológicos e disfunção endotelial medida pelo índice de reflexão (IR).	Usharani et al., 2008
Doenças renais				
Doença renal crônica	Modelo animal	Curcumina, nas doses 37.5, 75 e 150 mg/kg, por 35 dias, via gavagem	Todas as doses reduziram albumina urinária, creatinina, ureia, adiponectina e NGAL plasmáticas e aumentaram Nrf2 renais. As doses 75 e 150 mg/kg/d aumentaram SOD renal.	Ali et al., 2018
Desordens neurológicas				
Doença de Parkinson	Modelo animal	Curcumina na dose de 40 mg/kg/d, por 21 dias, via intraperitoneal	Preveniu a regulação positiva de TNF-α, IL-1α e IL-1β, iNOS e moléculas reguladoras da via intrínseca apoptótica; modulou a agregação de α-sinucleína em neurônios dopaminérgicos.	Sharma; Nehru, 2017
Alzheimer	Modelo animal	Curcumina na dose de 150 mg/kg/d, por 42 dias, via gavagem	Melhorou a aprendizagem e memória via aumento do número de novas células tronco	Li et al., 2019

Condição clínica	Tipo de estudo	Características da intervenção	Principais resultados	Autor(es)
			neurais e neurônios recém-nascidos na região do hipocampo e redução do número de neurônios apoptóticos.	
Esclerose múltipla	*In vitro*	Curcumina 10 mM. pré-incubação dos axônios realizada por 1 h antes da adição do agente indutor	Protegeu contra degeneração de axônios mediada por óxido nítrico	Tegenge et al., 2014
Doenças dermatológicas				
Psoríase (região da orelha)	Modelo animal	Curcumina na dose de 40 mg/kg/d, por 20 dias, via oral	Reduziu vermelhidão, peso e espessura da orelha, peso dos linfonodos e níveis sorológicos de TNF-α, IFNγ, IL-2, IL-12, IL-22 e IL-23.	Kang et al., 2016
Vitiligo	Ensaio clínico	GPO *curmin* (Tetrahidrocurcumina em creme) + UVB de banda estreita vs UVB de banda estreita, 2 vezes por semana, por 12 semanas, aplicação tópica	Melhorou ligeiramente a repigmentação da pele	Asawanonda; Klahan, 2010.
Doenças respiratórias				
Asma	ECR	*Curcuma longa* em pó (rizoma) *vs* placebo, na dose de 30 mg/kg/d, por 6 meses, via oral	Reduziu episódios de despertares noturnos e uso de agonistas β-adrenérgicos; melhorou o controle da doença	Manarin et al., 2019
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	ECR	Curcumina C3[1] associada à piperina + fármacos convencionais *vs* placebo + fármacos convencionais por 4 semanas	Reduziu malondialdeído sorológico e pontuação na sub-escala do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ); aumentou GSH e catalase sorológicas;	Panahi et al., 2016
Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)	Modelo animal	Curcumina na dose de 50 mg /kg/d inciando 5 dias antes da inocução nasal do vírus causador da doença, via intraperitoneal	Reduziu a inflamação via modulação da expressão de IL-6, IFNγ e proteína quimioatraente de monócitos-1; modulou a a fibrose via inibição da	Avasarala et al., 2013

Condição clínica	Tipo de estudo	Características da intervenção	Principais resultados	Autor(es)
			expressão de α-actina de músculo liso e tenascina-C ne tecido pulmonar	
Desordens do trato gastrintestinal				
Colite ulcerativa idiopática (CUI)	ECR	Curcumina + fármacos convencionais *vs* placebo + fármacos convencionais, na dose de 2 g/dia, por 6 meses, via oral	Reduziu taxas de recorrência da doença, índice de atividade clínica (CAI) e melhorou escores de avaliação endoscópica	Hanai et al., 2006
Síndrome de intestino irritável (SII)	Ensaio clínico	Curcumina + óleo essencial de funcho *vs* placebo, na dose de 84 mg/dia, por 30 dias, via oral	Reduziu a severidade da dor abdominal, distensão abdominal, insatisfação com hábito intestinal e escore de severidade dos sintomas da SII e aumentou o escore de avaliação de qualidade de vida	Portincasa et al., 2016
Úlcera péptica	ECR	Curcumina C3[1] associada à piperina, + fármacos convencionais *vs* placebo associado à piperina + fármacos convencionais, na dose de 500 mg/d, por 4 semanas, via oral	Reduziu a dor no abdômen superior, dor estomacal anterior às refeições, eructações e pontuação total do Índice de dispepsia de Hong Kong	Khonche et al., 2016
Doenças infecciosas				
Candidíase oral *(Candida albicans)*	Modelo animal	Curcumina nas doses 20, 40 e 80 μM + luz LED, 1 única aplicação anterior ao tratamento com LED, tópica	Todas as doses resultaram em redução na contagem de colônias fúngicas	Dovigo et al., 2013
Infecção por citomegalovírus humano	Modelo animal	Curcumina nas doses 2,5, 25 e 50 mg/kg/d, por 10 dias, via gavagem	Reduziu o nível de CMV IgM e a carga de DNA de CMV; níveis sorológicos de AST, ALT, creatina quinase, lactato desidrogenase, TNF-α e MDA; regulou positivamente GSH sorológico; preveniu alterações patológicas do pulmão, rim, fígado e	Lv et al., 2014

Condição clínica	Tipo de estudo	Características da intervenção	Principais resultados	Autor(es)
			coração.	
Doenças autoimunes				
Artrite reumatoide	Modelo animal	Extrato de açafrão na dose de 23 mg/kg/d u curcuminóides purificados, começando 4 dias antes da indução da artrite, via intraperitoneal	Inibiu a inflamação das articulações nas fases inflamatória aguda e destrutiva crônica da artrite	Funk et al., 2006
Osteoartite de joelho	ECR	Curcuminóides na dose de 1500 mg/d *vs* placebo por 3 semanas, via oral	Melhorou a dor, função física e escala global WOMAC, melhorou LPFI, reduziu escore de autopercepção de dor durante o movimento	Panahi et al., 2014b
Lúpus eritematoso sistêmico (nefrite)	Modelo animal	Curcumina na dose de 200 mg/kg/dia, por 8 semanas, via gavagem	Diminuiu proteinúria, inflamação renal, níiveis séricos de anti-dsDNA e tamanho do baço	Zhao et al., 2019
Cânceres				
Mama metastático	ECR	Paclitaxel + placebo *vs* Paclitaxel + curcumina (CUC-1®, solução de 300 mg), 1 vez/semana, por 12 semanas, via intravenosa	Aumentou a taxa de resposta objetiva[2] medida pelo RECIST	Saghatelyan et al., 2020 .
Pulmão	*In vitro*	Curcumina, nas concentrações de 5, 10, 20 e 40 µM nos períodos de tempo 12, 24 ou 36h	Inibiu proliferação celular; induziu apoptose de células humanas de câncer de pulmão.	Jin et al., 2014
Linfoma	Modelo animal	50, 100 ou 150 mg/kg de curcumina intraperitoneal por 9 dias	Todas as doses regularam negativamente a IL-1α e IL-1β	Das; Vinayak, 2014
Colorretal metastático	ECR	Curcumina C3[1], 2 g/dia + FOLFOX *vs* FOLFOX, 1vez a cada 2 semanas por ≤12 ciclos, via oral	- Substância segura e tolerável; - Melhorou a sobrevida global	Howells et al., 2019

[1]80% curcumina e 20% de desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina; [2]Proporção de pacientes com diminuição do tumor

Abreviações: ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, DNA: ácido desoxirribonucleico; ECR: ensaio clínico randomizado; ET-1: endotelina 1; FOLFOX: quimioterapia com ácido folínico / 5-fluorouracil / oxaliplatina; GSH: glutationa reduzida; IFNγ: interferon gama; IgM: imunoglobulina M, IL: interleucina, iNOS: óxido nítrico sintase induzível, LPFI: Índice funcional de dor de Lequesne, MDA: malondialdeído; NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; Nrf2: fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2, RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; SOD: superóxido dismutase, TNF-α*:* fator de necrose tumoral alfa*;* UVB: ultravioleta B, *vs: versus,* WOMAC: Índice de osteoartrite das universidades de Western Ontario e McMaster

2.2.7 Ações terapêuticas da cúrcuma na DII

Estudos em modelos animais têm comprovado a eficácia da curcumina em suprimir a ação de ERONs e modular o processo inflamatório da DII por diversas vias, culminando em melhora dos sintomas característicos, melhora das avaliações macroscópicas e histológicas, modulação de marcadores de inflamação e estresse oxidativo teciduais e séricos e integridade da barreira mucosa (**Figura 5**) (ARAFA et al., 2009; BASTAKI et al., 2016; COONEY et al., 2016; LI et al., 2015; YUE et al., 2019).

O cólon dos animais com colite induzida apresenta alterações morfológicas caracterizadas por um ou mais dos seguintes itens: espessamento, aumento da rigidez da parede do órgão, mucosa hiperêmica e ulcerada e em algumas situações, aderência a órgãos adjacentes. Em estudos animais que avaliaram alterações macroscópicas decorrentes da inflamação cólica, o tratamento com curcumina oral mostrou-se capaz de evitar e/ou atenuar os danos quando admnistrada de maneira preventiva ou curativa. A intervenção, além de inteferir na macroscopia, alterou também a morfologia do órgão e resultou em redução dos parâmetros de peso/peso úmido do cólon, índice de peso do cólon, aderência a órgãos adjacentes e em aumento do comprimento do cólon. As ações anti-inflamatória e imunomoduladora da curcumina estão associadas à atenuação da injúria tecidual visualizada macroscopicamente (BASTAKI et al., 2016; CAMACHO-BARQUERO et al., 2007; SALH et al., 2003; TOPCU-TARLADACALISIR et al., 2013).

A inflamação intestinal crônica é mediada por respostas imunes estimuladas por antígenos de diferentes naturezas. Tais respostas são mediadas em sua maioria, pela sinalização disparada pelas citocinas pró-inflamatórias. Fatores nucleares como o NF-κB, regulam a transcrição de genes destas citocinas (JIAN et al., 2005). Um provável mecanimo de ação da curcumina envolve a inibição ou redução da ativação do NF-κB. Estudos com modelos murinos que testaram a curcumina por via oral, encontraram redução da expressão ou ativação de NF-κB no tecido colônico (COONEY et al., 2016; KESHARWANI et al., 2018). Outro mecanismo pode envolver o estímulo à produção de citocinas com atividade anti-inflamatória, como a IL-10 (CAMACHO-BARQUERO et al., 2007; CHEN et al., 2019).

Como discutido anteriormente, o processo de estresse oxidativo pode ser caracterizado pelo aumento da produção de ERONs e/ou redução da capacidade antioxidante. Este desequilíbrio redox é um dos principais mecanismos na iniciação e propagação da inflamação intestinal (BALMUS et al., 2016). Comumente, a desregulação da expressão gênica da iNOS e consequente aumento da produção de N•O é uma das alterações que acontecem quando o processo patológico é estabelecido (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). Por sua vez, a COX-2 está diretamente envolvida na inflamação colônica e pode ser associada à formação de úlceras (BALMUS et al., 2016). Nesse contexto, a suplementação da curcumina apresentou efeito em reduzir a atividade de iNOS e COX-2 em modelos animais (CAMACHO-BARQUERO et al., 2007). Adicionalmente, estudos experimentais mostram que o conteúdo elevado de MDA colônico – metabólito produzido pela peroxidação lipídica – em consequência da colite induzida, pode ser atenuado pela curcumina (QIAO et al., 2017; TOPCU-TARLADACALISIR et al., 2013).

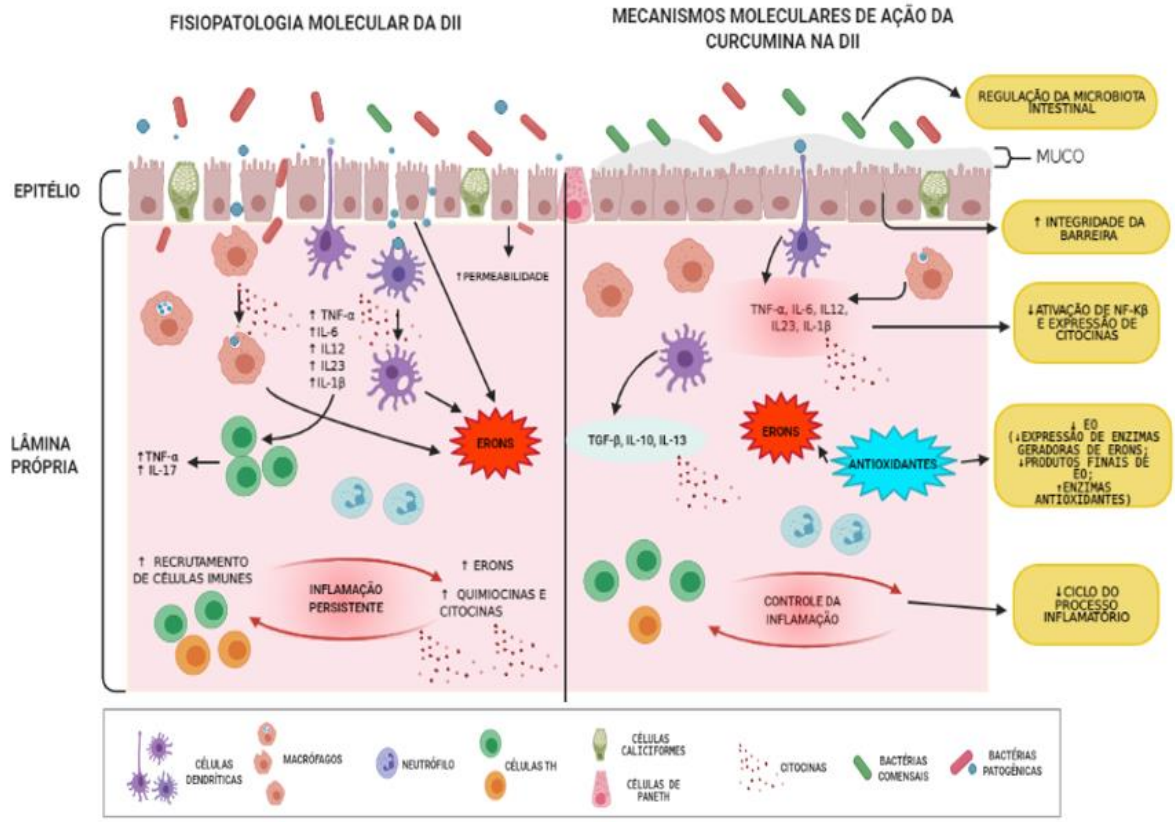
O sistema antioxidante endógeno é composto por diversas enzimas representadas pela SOD, CAT e GPx, substâncias não enzimáticas como a GSH. A SOD é uma enzima que catalisa a conversão de $O_2^{\bullet-}$ para O_2, enquanto a CAT converte H_2O_2 em H_2O e O_2 (GUAN; LAN, 2018; SZCZEKLIK et al., 2018). Estudos em humanos demonstram níveis reduzidos destas enzimas na doença ativa (GUAN; LAN, 2018; SZCZEKLIK et al., 2016). Em modelo animal de colite, o grupo de animais suplementado com curcumina apresentou maiores níveis de SOD e CAT quando comparados aos grupos que não receberam a suplementação (SHEETHAL et al., 2020).

Existem evidências sobre o efeito da alteração da permeabilidade da barreira epitelial intestinal na fisiopatologia da DII (VIVINUS-NÉBOT et al., 2014). No estudo realizado por Cooney et al. (2016), a comparação das análises transcriptômicas e proteômicas do cólon de camundongos suplementados e não suplementados com curcumina identificaram que a expressão de α-catenina foi ativada naqueles animais que receberam suplementação. A α-catenina desempenha atividade importante na regulação da integridade da barreira epitelial intestinal, sendo essencial para fortalecer a adesão célula-célula mediada pela molécula de caderina (VIVINUS-NÉBOT et al., 2014). Expressão reduzida de α-catenina foi identificada em biópsias do tecido intestinal de pacientes com DII, o que se correlaciona com alteração da permeabilidade e fenótipo inflamatório (COONEY et al., 2016; VIVINUS-NÉBOT et al., 2014). Parece que a curcumina pode interferir positivamente na regulação da integridade, remodelação e reparo da barreira intestinal via aumento da expressão de α-catenina.

Alteração na microbiota intestinal é um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da DII (GUAN, 2019). Em estudo com modelo animal, a administração de nanopartículas de curcumina esteve associada à modificação da microbiota, com proliferação das bactérias *Clostridium cluster* IV e XIVa, que são produtoras de butirato, o que foi acompanhado pelo aumento dos níveis de butirato fecal nos animais analisados (OHNO et al., 2017). Outros estudos realizados com modelos experimentais obtiveram resultados semelhantes. Neles, houve redução de bactérias patogênicas e aumento da quantidade de cepas de bactérias benéficas como *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* e bactérias produtoras de butirato (MCFADDEN et al., 2015; SHEN; LIU; JI, 2017).

Quanto às evidências em humanos, um ECR desenvolvido por Hanai et al. (2006) no Japão, com 89 indivíduos, observou que a suplementação de 2 g/dia de curcumina oral associada à sulfassalazina ou mesalazina por 6 meses foi capaz de manter o quadro de remissão da CUI medido por meio do Índice de Atividade Clínica (CAI) (HANAI et al., 2006). Adicionalmente, o ECR conduzido pro Singla et al. (2014), com 55 pacientes com CUI leve a moderada e de localização distal, observou que 140 mg de curcumina via enema por 8 semanas, também associada à administração oral de fármaco convencional, aumentou as taxas de remissão clínica e taxas de melhora na avaliação endoscópica (SINGLA et al., 2014).

Figura 5 - Mecanismos de ação da curcumina na doença inflamatória intestinal



LEGENDA: DII, doença inflamatória intestinal; EO, estresse oxidativo; ERONs, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; IL, interleucina; NF-KB, fatorn nuclear kappa B; TGF-β, fator de crscimento de transformação beta; Th, T *helper*, TNF-α, fator de necrose tumoral alfa;

Fonte: Autora[1].

[1]Imagem criada pela adaptação de modelos disponíves no plano gratuito do site *BioRender*.com

Avaliando a consolidação da DII como causa importante de adoecimento crônico em escala global e somando as falhas associadas ao atual tratamento clínico, observa-se a necessidade de novas opções terapêuticas eficazes e com menores taxas de efeitos indesejados para os pacientes. Neste contexto, pesquisas indicam o potencial terapêutico de compostos alimentares com ação antioxidante e anti-inflamatória, como os curcuminóides oriundos da *Curcuma longa*, para a DII (NG et al., 2013). Essas informações apontam para a necessidade eminente de estudos mais completos que consolidem as informações já identificadas e evidenciem respostas ainda não encontradas sobre a ação deste componente na condição clínica, fornecendo assim, embasamento técnico para a prescrição segura como terapia alternativa complementar.

3 ARTIGO ORIGINAL

ALVES, MC.; ARAÚJO, ORP.; SANTOS, MO.; GOULART, MOF.; BUENO, NB.; MOURA FA. Eficácia do consumo oral de curcumina/*Curcuma longa* para melhora dos sintomas da Doença Inflamatória Intestinal: Uma Revisão Sistemática de Modelos Animais e Uma Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados. Revista Científica para a qual será submetido: *Nutrition Research* (Classificação A2, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

RESUMO

Este estudo avaliou o efeito da curcumina/*Curcuma longa* nos sintomas e alterações metabólicas na doença inflamatória intestinal (DII). Foi realizada uma revisão sistemática de modelos animais e de ensaios clínicos randomizados (ECR) nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, CENTRAL, LILACS, Science Direct e ClinicalTrials.gov. Os termos de pesquisa utilizados foram *"inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "colitis", "Crohn Disease", "curcumin", "curcuma", "tumeric", "indian saffron"*. Artigos que testaram a suplementação oral da cúrcuma em modelos experimentais de colite e em ECR foram elegíveis. Uma metanálise para os desfechos remissão clínica, resposta clínica e remissão endoscópica foi calculada (valor de p 0,05). De 997 registros encontrados, foram incluídos 62 artigos (54 modelos animais, 8 ECR – e 5 foram incluídos na metanálise). Mais de 90% dos estudos em animais observaram melhora da atividade macroscópica, histológica e/ou funcional; 80% identificaram diminuição de biomarcadores oxidativos e/ou inflamatórios em animais tratados com curcumina. Entre os ECR, a análise de intenção em tratar mostrou que a curcumina oral foi eficaz na indução da remissão clínica (n=281, RR: 3,15 IC 95% [1,22 - 8,10] p = 0,0017; I^2 = 72,2%, p = 0,006) e resposta clínica (n=259, RR: 1,60 IC 95% [1,09 - 2,35] p = 0,0017; I^2 = 59,7%, p = 0,042); mas não na remissão endoscópica (n= 161, RR: 2,91 CI95% [0,58 – 14,58] p = 0,195; I^2 = 72,7%, p = 0,026). Os resultados encontrados confirmam que a prescrição oral de *Curcuma longa* ou curcumina, quando associada à terapia medicamentosa, é eficaz no tratamento de pacientes com DII. Efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios precisam ser mais bem explorados em ECR.

Palavras-chave: Colite ulcerativa; doença de Crohn; estresse oxidativo; cúrcuma; açafrão.

ABSTRACT

This study evaluated the effect of curcumin/*Curcuma longa on* symptoms and metabolic changes in inflammatory bowel disease (IBD). A systematic review of animal models and randomized clinical trials (RCT) was conducted in the following electronic data bases: PubMed, CENTRAL, LILACS, Science Direct and ClinicalTrials.gov. The research terms used were "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "colitis", "Crohn Disease", "curcumin", "curcuma", "tumeric", "indian saffron". Articles that tested oral turmeric supplementation in experimental models of colitis and in RCT were eligible. A meta-analysis for outcomes: clinical remission, clinical response and endoscopic remission was made (p value 0.05). From 997 records found, 62 articles were included (54 animal models, 8 RCT – and 5 were included in the meta-analysis). More than 90% of animal studies observed improvement in macroscopic, histological and/or functional activity; 80% identified a decrease in oxidative and/or inflammatory biomarkers in animals treated with curcumin. Among the RCT, the analysis of intention to treat showed that oral curcumin was effective in inducing clinical remission (n=281, RR: 3.15 95% CI [1.22 - 8.10] p = 0.0017; I^2 = 72.2%, p = 0.006) and clinical response (n=259, RR: 1.60 CI 95% [1.09 - 2.35] p = 0.0017; I^2 = 59.7%, p = 0.042); but not in endoscopic remission (n= 161, RR: 2.91 CI95% [0.58 - 14.58] p = 0.195; I^2 = 72.7%, p = 0.026). The results confirm that the oral prescription of *Curcuma longa* or curcumin, when associated with drug therapy, is effective in the treatment of patients with IBD. Antioxidant and anti-inflammatory effects need to be better explored in RCT.

Keywords: Ulcerative colitis; Crohn’s disease; oxidative stress; curcuma; turmeric.

1 INTRODUÇÃO

Cúrcuma ou açafrão é um pó de coloração amarelada conhecido por compor o condimento curry, extraído do rizoma da *Curcuma longa* e usado como artigo religioso, medicinal, sob a forma de condimento e corante natural [1]. Para fins medicinais, a aplicação acontece há pelo menos 2.500 anos na medicina tradicional chinesa e indiana em uma gama de condições clínicas. Os efeitos benéficos da cúrcuma na saúde estão relacionados à presença de polifenóis ativos, chamados curcuminóides: desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, e especialmente curcumina [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona], que apresenta um alto poder antioxidante e anti-inflamatório [2]. Outras propriedades também são atribuídas à curcumina, como: atividades antimicrobianas, antifúngicas, hipoglicêmicas, cicatrizantes, antiproliferativas e anticarcinógenas, por meio da interação com vários fatores de transcrição genética, enzimas, citocinas inflamatórias, proteínas, fatores de crescimento e receptores [3, 4].

O mecanismo antioxidante atribuído à curcumina depende diretamente da presença de duas subunidades estruturais, as hidroxilas fenólicas e o grupo central de metileno. Pode envolver um ou mais dos seguintes mecanismos: eliminação ou neutralização de espécies reativas, inibição de enzimas oxidativas, interação com oxigênio, tornando-a menos disponível para reações oxidativas, interação com a cascata oxidativa, com inibição de sua propagação, quelação ou desativação de propriedades oxidativas de íons metálicos, como ferro [2, 5]

Adicionalmente, a curcumina e os outros curcuminóides (em menor grau), apresentam atividade anti-inflamatória, regulando a expressão de genes que codificam interleucinas (ILs) pró-inflamatórias, citocinas e fatores de crescimento; redução dos níveis de várias espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs); e enzimas inibidoras que produzem essas espécies, como óxido nitrico sintase (iNOS), ciclooxigenase-2 (COX-2), lipoxigenase (LOX) e xantina oxidase (XO), e assim suprimir a ativação do fator nuclear *kappa* B (NF-kB) [5].

O consumo oral de curcumina é seguro mesmo em altas doses, uma vez que não foi observada toxicidade em humanos ou modelos animais [6]. Por outro lado, este polifenol tem baixa biodisponibilidade devido à sua baixa solubilidade em água; instabilidade no pH intestinal; e baixa permeabilidade intestinal [7] o que torna o seu uso clínico um desafio.

Apesar da baixa biodisponibilidade – em torno de 1% –, o uso de curcumina e seus metabólitos parece ser farmacologicamente eficaz, uma vez que tem mostrado efeito em várias condições clínicas, tais como: câncer [8]; distúrbios neurológicos [9]; doenças cardiovasculares [10]; distúrbios metabólicos [11, 12]; doenças autoimunes [13], e doença inflamatória intestinal (DII) [14].

A DII é uma doença complexa e multifatorial, mediada por componentes imunológicos do trato gastrointestinal e caracterizada por inflamação recorrente, sendo colite ulcerative idiopática (CUI) e doença de Crohn (DC) suas principais formas. Os sintomas da DII incluem dor, vômito, diarreia, perda de peso e febre e impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Cronicamente, CUI e DC aumentam o risco de procedimentos cirúrgicos, megacólon tóxico e câncer colorretal (CCR) e seguem apresentando aumento das taxas de incidência e prevalência ao redor do mundo [15]. Várias classes de medicamentos como aminosalicitados, corticosteróides, imunomoduladores e terapia biológica são utilizadas para minimizar essas complicações, no entanto, os efeitos adversos resultantes do uso prolongado desses medicamentos, recidiva da doença e a dependência de medicamentos são observados em muitos desses pacientes [16].

Devido à relação entre o desequilíbrio redox, a atividade inflamatória e a deficiência imunológica na DII, tem sido sugerido que o uso de estratégias terapêuticas com substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias pode ser uma alternativa promissora de tratamento não convencional [15]. Entre estes, destaca-se o uso de *Curcuma Longa* e/ou seus curcuminóides, especialmente curcumina. Nesse contexto, este estudo trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que objetiva avaliar os efeitos da *Curcuma longa*, curcumina ou outros curcuminóides sobre sintomas e alterações metabólicas em pacientes e modelos animais de DII.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Registro, estratégia de busca e seleção de estudos

Esta revisão sistemática foi registrada no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), sob os números CRD42020164513 e CRD42020168827 para revisão com estudos humanos e estudos com modelos animais, respectivamente. A busca foi realizada até janeiro de 2021 nas seguintes bases de dados:

MEDLINE (via PubMed), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Science Direct e Clinical Trials. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando as seguintes palavras-chave*: "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "colitis", "Crohn Disease", "curcumin", "curcuma", "turmeric", "Indian saffron"*. Operadores booleanos *"OR"* e *"AND"* foram utilizados (**Quadro 1**). Todos os registros recuperados foram avaliados para a remoção duplicações. Em seguida, foram avaliados títulos, resumos e textos completos. Todas as etapas de busca e seleção foram realizadas por dois pesquisadores de maneira independente.

2.2 Eligibilidade de pesquisa de modelos animais

Foram incluídos estudos com modelos experimentais (ratos ou camundongos) de CUI ou DC, sem restrição para o agente indutor e para o modelo de inflamação (agudo ou crônico); e nos quais a *Curcuma longa*/curcuminóides foram administrados oralmente (dieta ou gavagem). Os resultados da pesquisa deveriam incluir pelo menos um dos seguintes aspectos: avaliação macroscópica, anatômica e/ou histológica do cólon, peso corporal, índice de atividade da doença, análises sorológicas e/ou teciduais de biomarcadores de estresse nitroxidativo e inflamação. Foram excluídos estudos realizados exclusivamente *in vitro* e que utilizaram como intervenção uma mistura de cúrcuma e/ou curcuminóides com outras substâncias.

2.3 Elegibilidade da pesquisa clínica

Foram elegíveis ECR, com participantes de ambos os sexos; maiores de 18 anos e diagnosticados com CUI ou DC cuja modelo de intervenção envolvesse o consumo oral de *Curcuma longa*/curcuminóides isolados ou combinados com tratamento farmacológico. Não houve restrição quanto à gravidade da doença (leve, moderada ou grave) ou à localização da lesão intestinal (proximal ou distal). Foi considerado fator de exclusão o recrutamento de gestantes ou lactantes e participantes com outras comorbidades associadas, como diabetes e doenças hepáticas, renais e autoimunes para as pesquisas. Finalmente, foram excluídos os registros em outros idiomas além do inglês, português e espanhol.

2.4 Extração dos dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos:

2.4.1 - Pesquisa com modelos animais: sexo, espécie e idade (semana) e/ou peso corporal; modelo experimental da DII; modelo de suplementação: doses, tempo de suplementação e composição do suplemento; Grupos de tratamento; Efeitos sobre o estresse nitroxidativo e inflamação; outros resultados. Os estudos foram divididos segundo as doses de suplementação de *Curcuma longa*/curcumina e/ou outros curcuminóides: (0,005 mg/kg dia/ 0,01 mmol/kg dia; 5 – 50 mg/kg dia / 0,01 – 0,15 mmol/kg dia; 60 - 200 mg/kg dia / 0,25 – 0,50 mmol/kg dia; > 200 mg/kg dia/ 0,54 mmol/kg dia; (2% (p/p) da dieta; > 2% (p/p) da dieta. Em estudos com múltiplas doses, optou-se por categorizá-los no subgrupo de maior dosagem.

2.4.2 - ECR: situação clínica da DII; número de indivíduos randomizados (n)/ idade (anos)/sexo; apresentação/doses de suplementos e duração da suplementação; Associação de tratamento; Efeitos sobre os parâmetros clínicos, histológicos e de imagem e efeito sobre biomarcadores sorológicos de estresse nitroxidativo/ inflamação e biomarcadores fecais.

2.4.3 - Metanálise: ECR incluídos na metanálise apresentaram dados sobre remissão clínica (desfecho primário) e remissão endoscópica (desfecho secundário). Desfechos que avaliaram a atividade da doença com base em um ou mais dos seguintes parâmetros: manifestações clínicas, padrões histológicos de lesões intestinais; biomarcadores de estresse inflamatório/nitroxidativo; biomaracadores sorológicos ou fecais também foram incluídos. O percentual de pacientes nos grupos de intervenção e controle que obtiveram remissão e/ou resposta clínica ao final do experimento foram analisados estatisticamente, utilizando ferramentas que atribuem escores com base na intensidade e frequência das manifestações sintomáticas. Outro desfecho analisado incluiu o percentual de pacientes nos grupos de intervenção e controle que obtiveram remissão avaliada por exames endoscópicos ao final do período de teste. Os ensaios foram classificados como: ITT (intenção dem tratar) ou PP (por protocolo). Os dados ausentes foram solicitados aos autores dos estudos por e-mail, quando aplicável.

2.5 Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência

2.5.1 - Pesquisa de modelos animais: Foi aplicada a ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE). Esta ferramenta avalia o risco de viés segundo dez domínios: geração de sequência aleatória, características da linha de base, ocultação de alocação, alojamento aleatório, cegamento de cuidadores e pesquisadores, avaliação aleatória de desfechos, cegamento de avaliadores de resultados, dados de desfecho incompletos, relato seletivo de desfechos e viés geral. Cada categoria foi avaliada como baixo risco, alto risco ou risco incerto de viés. Em seguida, cada estudo recebeu uma classificação geral de risco de viés.

2.5.2 - ECR: O risco de viés foi avaliado utilizando-se a ferramenta da Colaboração Cochrane. Esta ferramenta avalia o risco de viés de acordo com seis domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e pesquisadores, cegamento de avaliadores de desfechos, dados ausentes e relato seletivo de desfechos. Cada categoria foi avaliada como baixo risco, alto risco ou risco incerto de viés. Em seguida, cada estudo recebeu uma classificação geral de risco de viés. A qualidade da evidência também foi avaliada pelo método proposto pelo *Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation* (GRADE). Este método classifica a evidência de cada resultado na metanálise em cinco categorias: alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados quatro critérios: limitações de estudo (risco de viés), inconsistência dos resultados (heterogeneidade), evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Em função da baixa quantidade de estudos incluídos na metanálise, não foi possível avaliar o viés de publicação. A análise das categorias gerou uma pontuação para permitir a classificação final em qualidade de evidência alta, moderada, baixa ou muito baixa.

2.6 Análise estatística

Como todas as variáveis metanalisadas foram categorizadas, calculou-se o risco relativo (RR) entre os grupos para cada variável. Os pesos dos estudos foram atribuídos de acordo com o método de variância inversa, e os cálculos foram baseados em um modelo de efeitos aleatórios. Foi adotado um valor alfa de 0,05.

Foi testada a heterogeneidade estatística entre os estudos, utilizando-se o teste Cochran Q, e a inconsistência foi avaliada por meio de estatísticas de I^2 (acima de 40%). Sempre que um resultado mostrava heterogeneidade, era explorado repetindo a análise com a remoção de um estudo de cada vez para avaliar se um determinado estudo

explicava a heterogeneidade. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa *Review Manager* versão 5.4 (*The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Denmark*).

3 RESULTADOS

3.1 Resultados da busca

Dos 997 registros encontrados, sessenta e dois foram incluídos na síntese qualitativa. Destes, cinquenta e quatro (87,1%) foram em modelos animais e oito (12,9%) foram ECR. Cinco (62,5%) ECR foram incluídos na metanálise para os seguintes desfechos: remissão clínica [17-21] e resposta clínica [17, 19-22]; e 3 (37,5%) para remissão endoscópica [17, 18, 20]. O diagrama de fluxo da seleção do estudo é mostrado na **Figura 1**.

3.2 Pesquisa em modelos animais: características dos estudos

Foram identificados 54 estudos (**Tabela 1**) que avaliaram a suplementação oral de *Curcuma longa* ou curcumina (extrato ou formulações modificadas) na colite experimental induzida pelo sódio sulfato dextrana (SSD) (n=27; 50%), 2,4,6-ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS) (n=13; 24,1%), ácido acético (n=7; 13%), modificação genética (n = 4; 7,4%) ou ácido dinitrobenzeno sulfônic (DNB) (n = 3; 5,5%). A curcumina foi a principal forma de suplementação utilizada nos estudos (n=52; 96,2%).

Vinte e um (38,9%) estudos utilizaram curcumina modificada para melhorar sua biodisponibilidade, sendo nanopartículas/nanocarreadores em 7 (35%) [23-29] micropartículas/microesferas em 6 (30%) [30-35], polímeros [36, 37], complexação com outras matrizes [38, 39] em 2 (20%) e outras formas em 3 (15%) [40-42]. Nos estudos em que essas formas modificadas foram comparadas à curcumina (n = 12; 60%), todos apresentaram resultados superiores à curcumina sem modificação, quanto aos marcadores oxidativos de estresse/inflamação, parâmetros gerais e histológicos [32, 34, 35, 38], ou em ambos [25, 27, 33, 37, 39-41, 43].

No entanto, mesmo nos casos em que a curcumina pura foi utilizada, a maioria dos estudos (n = 29; 53,7%) [46-59, 61-69, 71-75, 79] confirmou seu papel antioxidante, anti-inflamatório, bem como sua eficácia na melhoria dos parâmetros clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos. Apenas 1 estudo não mostrou qualquer efeito benéfico [44] e outro demonstrou ação antagônica [45] da curcumina com piora de todos os parâmetros bioquímicos da anemia, sinais clínicos e histológicos característicos da DII.

Houve grande variabilidade dos estudos incluídos nas doses de curcumina (0,005 mg/kg dia [32] a 500 mg/kg [43]); período de suplementação (3 dias [32, 34, 46] até 18 semanas [47]); e quando a suplementação foi realizada (antes [45, 48], durante [23, 26-28, 30, 31, 33, 37, 49, 50], ou depois [24, 32, 34, 35, 38, 39, 42, 51-61] da indução da colite, ou em dois momentos diferentes da doença [24, 29, 39-41, 46, 62-74]).

As doses mais comuns de curcumina (modificada ou não) / *Curcuma longa* foram 100 mg/kg por dia [35, 57-59, 64, 65, 67] seguidas por 50 mg/kg dia [25, 33, 51, 52] e 15 mg/kg por dia [24, 27, 28, 36]. Entre os que suplementaram na dieta, seis utilizaram a concentração de 0,3% (p/p) [29, 47, 48, 69, 71, 75], e 5 utilizaram a concentração de 2% (p/p) [45, 46, 50, 72, 73]. Foram utilizadas múltiplas doses em 12 (22,2%) estudos. Nestes casos, apenas 1 [27] observou melhores resultados na dose mais baixa (2 mg/kg dia vs 15 mg/kg dia) utilizando nanocarreadores de curcumina; na maioria deles, a dose mais alta apresentou melhores resultados [40-43, 55, 68]. Esses resultados combinados indicam que a ação da curcumina pode ser dose-dependente, o que estaria relacionado à sua baixa toxicidade e biodisponibilidade [76, 77].

O efeito da suplementação oral de curcumina/*Curcuma longa* em biomarcadores de estresse nitroxidativo e inflamação não foi avaliado em 8 (14,8%) estudos [32, 34, 35, 38, 44, 55, 60, 69]. Entre os que analisaram esses parâmetros (n=46; 85,2%), quarenta e cinco (45, 97,8%) observaram alguns efeitos benéficos. Foi observada redução da expressão, quantidade ou atividade de biomarcadores pró-inflamatórios como: a enzima mieloperoxidase (MPO) [23-28, 30, 31, 33, 37, 39, 42, 43, 48-52, 59, 61, 63-65, 67, 68, 71, 72, 78]; as citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) [23, 25, 27-29, 36, 37, 39, 42, 43, 48, 49, 51, 52, 56, 57, 61, 63, 72-74], IL-6 [23-25, 36, 37, 39, 49, 53, 56, 57, 62, 74], IL-1β [25, 29, 43, 46, 51, 52, 64, 71] e interferon gama (INF-γ) [48, 54, 58, 68, 70, 74]; os fatores nucleares NF-κB [25, 29, 36, 40, 46, 47, 49, 50, 59, 66-68, 70, 71] e transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3) [40, 52, 66];

e o receptor de membrana do tipo toll 4 (TLR-4) [25, 39, 59, 67] e aumento da quantidade ou expressão do biomarcador anti-inflamatório IL-10 [23, 29, 36, 41, 46, 48, 51, 53, 54, 58, 61].

Em relação aos biomarcadores de desequilíbrio redox, destaca-se a redução da expressão ou quantidade das espécies reativas produzidas pelas enzimas iNOS [25, 39, 40, 42, 57, 61, 68] e COX-2 [39, 40, 61]; dos biomarcadores de dano de membrana celular: substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico (TBARS)/malondialdeído (MDA) [37, 39, 49, 51, 59, 65, 67, 68]; e das espécies reativas óxido nítrico (•ON)/nitrito [42, 49, 61, 64, 68, 72]. Destaca-se ainda o aumento da expressão ou quantidade dos biomarcadores de defesa enzimática e não enzimática: catalase (CAT) [39, 43, 51, 65], superóxido dismutase (SOD) [39, 51], glutationa peroxidase (GPx) [39, 51] e glutationa reduzida (GSH) [39, 51, 78].

O risco de avaliação de viés, segundo a ferramenta SYRCLE, apresentou risco de viés nos domínios de "geração de sequência aleatória", "ocultação de alocação", "cegamento" e "dados de desfecho incompletos". Outra consideração refere-se ao alto número de estudos cujo principal objetivo era produzir e testar formulações contendo curcumina. Em tais publicações, o relato do manuscrito sobre experimentação animal tende especificamente a ser menos detalhado, o que pode ter resultado na avaliação de riscos como viés "alto" ou "incerto" em vários domínios (**Tabela 2**).

3.3. Ensaios clínicos randomizados: características dos estudos

Foram identificados oito ECR (**Tabela 3**) nesta revisão sistemática. Cinco (62,5%) deles incluíram no protocolo de suplementação apenas indivíduos com CUI [17-20, 22] e 3 (37,5%) apenas pacientes com DC [21, 80, 81]. A maioria deles (n=6; 75%) optou por estudar a DII na forma leve ou moderada [17-21,80], enquanto Bommelaer et al. (2019) analisaram o caso cirúrgico da DC e Kumar et al. (2020) avaliaram a forma ativa da CUI. Em todas os ECR, indivíduos de ambos os sexos foram incluídos.

Em 3 ECR (3, 37,5%) foram utilizados curcumina/curcuminóides modificados, para aumentar sua biodisponibilidade [17, 21, 81]; em outros 3 (37,5%) foi utilizado curcumina pura [18, 19, 80]; e em 2 (25%), o extrato de *Curcuma longa* foi avaliado [20, 22]. As doses e o período de suplementação apresentaram alta variação entre os

ECR. As doses utilizadas variaram de 100 mg/dia [17] a 10 g/dia [22]; enquanto o período de suplementação variou de um mês [19, 81] a seis meses [80]. Todos os ECR incluídos utilizaram uma associação de suplementação oral com a terapia medicamentosa, especialmente a mesalamina, seja por via oral [18, 22, 81] ou por via oral + retal [17, 19].

Por fim, foram observados resultados positivos em parâmetros clínicos, histológicos e de imagem no grupo de suplementação oral com curcumina/*Curcuma longa versus* o grupo placebo (n=5; 62,5%). Os melhores efeitos foram observados na taxa de remissão clínica [17, 19-21, 81], taxa de resposta clínica [17, 19, 20], taxa de remissão endoscópica [17, 19] e qualidade de vida [20, 81]. Bommelaer et al. (2019) foram os únicos a observarem efeitos negativos, relacionados ao aumento da taxa de recorrência endoscópica severa do pós-operatório (54,8% vs 25,5%; p=0,034), enquanto Kumar et al. (2020) – que usaram *Curcuma longa* (10 g/dia durante 8 semanas) – e Kedia et al. (2017) – que testaram a curcumina em uma dose de 240 mg/dia durante 4 semanas – ambas em pacientes da CUI, não encontraram nenhum efeito causado pela suplementação oral quando comparados ao grupo controle.

Ao contrário dos modelos animais, não foram analisados marcadores de estresse nitroxidativo/citocinas/fatores nucleares nos ECR incluídos na presente revisão sistemática. Adicionalmente, metade deles estudou o efeito da curcumina/*Curcuma longa* em parâmetros sorológicos [18, 20, 21] ou fecais [22] e apenas 2 (25%) encontraram resultados positivos: diminuição da calprotectina fecal [22] e redução nos níveis de proteína C-reativa (PCR) e na taxa de sedimentação de eritrócitos e monócitos [20].

O risco de viés, em geral, identificou que todos os estudos apresentaram risco de "baixo" ou "incerto" (**Tabela 4**).

3.4. Metanálise

3.4.1. Remissão clínica: De acordo com a **Figura 2**, a suplementação oral com extrato de *Curcuma longa* ou curcumina (modificada ou não) leva a maiores taxas de remissão clínica, quando comparada ao uso do placebo na análise de ITT (n=281, RR: 3,15; IC 95% [1,22 - 8,10] p = 0,0017; I^2 = 72,2%, p = 0,006, **Figura 2A**) e PP (n=239, RR: 3,35; IC 95% [1,39 - 8,06] p = 0,007; I^2 = 71,7%, p = 0,006, **Figura 2B**). Observou-se alta heterogeneidade nas análises realizadas. Quando removeu-se os

estudos de Banerjee et al. (2020) e Lang et al. (2015), a heterogeneidade da remissão clínica na categoria ITT foi invertida (n = 162, RR: 1,70 ic95% [1,16 - 2,49] p = 0,006; I^2 = 0,0%, p = 0,382).

3.4.2. Resposta clínica: A análise PP (n=259, RR: 1,60 IC 95% [1,09 - 2,35] p = 0,0017; I^2 = 59,7%, p = 0,042, **Figura 3A**), mas não a análise ITT (n = 304, RR: 1,51 CI95% [0,94 – 2,41] p = 0,086; I^2 = 67,7%, p = 0,015, **Figura 3B**), indica um efeito protetor do extrato de *Curcuma longa* e curcumina.

3.4.3. Remissão endoscópica: Ambas análise ITT (n= 161, RR: 2,91 CI95% [0,58 – 14,58] p = 0,195; I^2 = 72,7%, p = 0,026, **Figura 4A**) e PP (n= 129, RR: 3,34 CI95% [0,76 – 14,68] p = 0,11; I^2 = 69,7%, p = 0,033, **Figura 4B**) não demonstraram eficácia superior do extrato de *Curcuma longa*/curcumina em relação ao placebo.

3.5. Avaliação GRADE

O resumo dos achados de acordo com a avaliação GRADE é mostrado na **Tabela 5**. Em geral, a qualidade das evidências variou de baixa a muito baixa, especialmente devido à inconsistência e/ou imprecisão.

4 DISCUSSÃO

4.1 Pesquisa de modelos animais

De acordo com a presente revisão sistemática, os estudos em animais exploram consistentemente os efeitos da cúrcuma, atenuando as respostas nitroxidativas e inflamatórias sobre características da DII. Os estudos também mostram que a ação antioxidante da suplementação ocorre no nível molecular, inibindo a formação de ERONs, aumentando a resposta antioxidante endógena e reduzindo os danos celulares [7, 82].

A inflamação intestinal crônica é notavelmente mediada por respostas imunes pró-inflamatórias estimuladas por antígenos de natureza diferente [46]. Nesse contexto, células imunes como macrófagos e linfócitos atuam como importantes agentes de expressão de citocinas pró-inflamatórias [83]. Tais citocinas configuram a característica principal do sinal pró-inflamatório na colite. As famílias IL-1, IL-1β e IL-18 podem ser

sintetizadas por células epiteliais intestinais ou fagocíticas [83]. Em resposta aos patógenos, a IL-1β pode estimular a diferenciação de células T em Th17 e a produção de citocinas IFN-γ [84]. Em modelos experimentais, a ausência de IL-1β e IL-18, seja por deficiência genética ou inibição de sinalização, está associada à melhora da colite [85].

O TNF-α, produzido por fagócitos, participa da inflamação intestinal, exercendo múltiplos efeitos nas células intestinais [86]. Os altos níveis desta citocina podem alterar a funcionalidade da barreira intestinal, e a integridade, uma vez que a estimulação da apoptose ocorre em células epiteliais. A IL-6 é produzida por fagócitos, células epiteliais e células mesenquimais. Nos dois últimos, influencia o processo de cicatrização, uma vez que participa do recrutamento de leucócitos e macrófagos polimorfos [87]. Também apresenta a propriedade de agir para prevenir apoptose das células do tipo T [84]. Por outro lado, a IL-10, uma das principais citocinas anti-inflamatórias, é produzida por células imunes inatas e adaptativas, como células dendríticas, macrófagos, mastócido, células *Natural Killers*, células Treg, entre outros tipos celulares [88].

Na DII, a redução da produção de IL-10 tem sido associada a casos clínicos mais severos [89]. A IL-10 pode estimular diferentes vias de sinalização para desencadear atividade anti-inflamatória e por isso, já foi considerada um alvo terapêutico potencial na DII [90]. Assim, associando-se com níveis mais elevados de citocinas anti-inflamatórias e mais baixos de mediadores pró-inflamatórios, a curcumina parece exercer um efeito protetor contra a inflamação.

Outra linha de evidência identificada nos resultados desta revisão sistemática indica que a curcumina pode inibir ou reduzir a ativação do NF-κB. NF-κB é um fator que desempenha um papel central na regulação da transcrição de genes de citocinas pró-inflamatórias. Fisiologicamente, a família fator de transcrição NF-κB em mamíferos consiste em cinco proteínas, p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF-κB1) e p100/52 (NF-κB2) que se associam entre si para formar complexos homo e heterodiméricos distintos [91]. Ao inibir a ativação do fator de transcrição, a curcumina interfere na *start-up* do processo e na cascata subsequente de reações características do processo inflamatório, regulando negativamente a supressão de múltiplos genes pró-inflamatórios [90].

Alguns estímulos que culminam na ativação de NF-κB passam por receptores celulares que reconhecem padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs),

especialmente TLR-4 [92]. A estimulação da isoforma TLR-4 e o polimorfismo desses receptores foram apontados como mecanismos importantes no estímulo inflamatório na DII [93, 94]. A via de sinalização TLR-4-MyD88-NF-κB é acionada, quando o TLR-4 ativa o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) que estimula outras moléculas que atuam juntas para ativação de NF-κB e consequente expressão de genes pró-inflamatórios [25, 67]. Através desses resultados, parece que a curcumina apresenta como um mecanismo de ação, a inibição da via de sinalização TLR-4-MyD88-NF-κB.

O tecido intestinal na DII é histologicamente caracterizado pela infiltração e acúmulo de células do sistema imunológico na região da mucosa, como neutrófilos e monócitos [95]. Em um ambiente tecidual complexo e carregado com moléculas pró-inflamatórias, essas células imunes provavelmente são recrutadas por mecanismos de quimiotaxia [96]. Neutrófilos e monócitos liberam a enzima MPO, cuja atividade pode ser capaz de refletir indiretamente a inflamação colônica [97]. A MPO também pode estar associada aos mecanismos oxidativos do cólon inflamado, uma vez que esta enzima gera espécies reativas de oxigênio (EROs), incluindo ácido hipocloroso (HOCl), através de ciclos de halogenação ou peroxidase [98]. O grande número de estudos experimentais que observaram uma diminuição da atividade de MPO, independentemente de doses, tempo de suplementação ou momento de colite, parecem indicar que os curcuminóides podem atenuar a infiltração de células imunes e reduzir as alterações na região da mucosa geradas pela inflamação intestinal em animais [59].

O desequilíbrio redox está relacionado à inflamação e é caracterizado pelo desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, com predominância de reações de oxidação [99]. O trato gastrointestinal, que comumente interage com metabólitos alimentares, microrganismos e seu próprio sistema imunológico, é uma região em que produção de moléculas pró-oxidantes é favorecida [15]. Pesquisas realizadas com humanos demonstraram a presença de desequilíbrio redox na doença, com aumento dos níveis de marcadores do dano oxidativo e redução do nível de sistemas antioxidantes presentes no sangue ou saliva [111, 112]. A peroxidação lipídica, a desnaturação de complexos de proteína e a mutação do ácido desoxiribonucleico (DNA) são exemplos de danos causados pelo estresse nitroxidativo que interferem na integridade da barreira mucosa intestinal [100]. Além disso, a evolução dos sintomas da DII, como presença de úlceras, megacolônio tóxico e câncer colorretal, tem sido relacionada à ação das ERONs [15,101].

O processo de inflamação característico da DII pode incorrer na transcrição genética de algumas enzimas implicadas no processo de geração endógena de espécies reativas. Peroxidases como XO, lipoxigenases (LPO), MPO, iNOS, COX e o complexo NADPH oxidase (NOX) [102, 103]. A COX-2 está diretamente envolvido na formação de ulceração e pode estar associada a processos inflamatórios na região do cólon e alterações pré-cancerosas no trato gastrointestinal [61, 104, 105]. Os resultados dos estudos experimentais nesta revisão sistemática demonstram que a suplementação oral de curcumina pode inibir essas enzimas diretamente ou bloqueando o NF-κB.

No presente estudo, o dano à membrana lipídica foi o dano celular mais avaliado, bem como o que apresentou os melhores resultados após a suplementação de cúrcuma. A peroxidação lipídica resulta na formação de produtos como TBARS e MDA [106]. Nesse contexto, tem-se demonstrado que o MDA colônico é aumentado na DII em animais e seres humanos, em diferentes ambientes biológicos, como saliva [107-109] e sangue [110, 111]. Outro achado de estudo prévio aponta para a existência de correlação positiva do MDA com o Índice de Atividade da Doença de Chron (CDAI) e proteína C-reativa (PCR), e correlação negativa com defesa antioxidante [112], composta por biomarcadores enzimáticos e não enzimáticos. Os resultados positivos da curcumina/*Curcuma longa* sobre este marcador de dano celular sugerem que este polifenol/extrato pode agir, protegendo a integridade da membrana.

Embora poucos estudos apontados nesta revisão tenham avaliado o sistema de defesa antioxidante, representado pelas enzimas SOD, CAT e GPx, e pelo sistema não enzimático GSH, vários estudos em humanos confirmam que esses biomarcadores são alterados na DII [112,113]. Sabe-se que a SOD – representada por suas três principais isoformas SOD1 (Cu/ZnSOD) presentes no citosol, SOD2 (MnSOD) localizada em mitocôndrias e SOD3 (Cu/ZnSOD) presente em meio extracelular – catalisa a conversão do ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) para oxigênio (O_2); em sequência CAT – presente em peroxisomas – e GPx – encontrado no citosol – convertem O_2 em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Por sua vez, o sistema GSH (glutationa reduzida – GSH –, oxidada (GSSG) e Glutationa redutase – GR), uma defesa do sistema não enzimática, também responde contra danos oxidativos e tem seus níveis alterados na DC ou CUI [114, 115]. A melhora ou normalização dos níveis de defesa antioxidante em animais, que receberam curcumina/*Curcuma longa* oral, indica que podem estimular diretamente a síntese/atividade enzimática e não-enzimática.

No cólon inflamado, a presença de macrófagos e neutrófilos que são estimulados por citocinas pró-inflamatórias, assim como o reconhecimento de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) pelo TRL-4, e a ação do IFN-γ estão associados à super expressão do iNOS, e consequente produção de •ON [61, 72], que parece estar associado a uma resposta inflamatória mais grave e lesão tecidual na colite experimental [72]. Por outro lado, •ON pode interagir com $O_2^{\bullet-}$ e gerar peroxinitito (-OONO) que pode reagir com DNA [116]. Nesse contexto, a diminuição dos níveis de •ON observados em alguns estudos em animais [42, 49, 57, 61, 68, 72] pode refletir a ação sequestradora da curcumina/*Curcuma longa*, ou seu papel na inibição da atividade iNOS.

Juntas, todas essas ações benéficas revelam o papel protetor dos curcuminóides/*Curcuma longa* contra inflamação e desequilíbrio redox e sugerem a necessidade da avaliação desses biomarcadores em estudos humanos.

4.2 ECR: Revisão Sistemática e Metanálise

A DII não é uma doença com cura estabelecida, portanto, o tratamento adotado nos protocolos atuais é inespecífico e visa minimizar sintomas, melhorar a qualidade de vida, alcançar a remissão e diminuir as complicações da doença [117]. Adicionalmente, os mecanismos patogênicos da DII permanecem incertos e dados epidemiológicos globais sobre a doença sugerem uma importante associação com o desenvolvimento socioeconômico [118]. Além disso, a DII tem baixa mortalidade, geralmente associada a suas complicações como câncer colorretal (CCR), infecções e complicações cirúrgicas. Suas manifestações clínicas, como diarreia, perda de peso, sangramento digestive baixo, têm grande impacto na qualidade de vida de seus pacientes [15]. Esses dados, juntos, confirmam a DII como um importante problema global de saúde pública.

A terapia convencional da DII envolve o uso de sulfasalazina, corticosteróides, agentes imunossupressores, como a azatioprina, além da terapia biológica, representada pelo anticorpo anti-TNF-α. Por outro lado, os efeitos adversos associados ao uso prolongado desses medicamentos e a alta taxa de recidivas limitam significativamente seu uso [119]. Nesse contexto, o fato de que entre 25% a 33% dos pacientes com CUI e de 6 a 16% dos pacientes com DC com complicações agudas necessitam de alguma intervenção cirúrgica [120,121] aliado aos efeitos colaterais de longo prazo da terapia medicamentosa, somados com o alto custo de manejo cirúrgico, levam a comunidade científica a investigar tratamentos alternativos para a DII.

Na presente metanálise, mesmo com a variação nas taxas de avaliação da gravidade da doença entre os ECR, a suplementação oral com curcumina/*Curcuma longa* combinada com a terapia medicamentosa convencional foi capaz de induzir remissão e resposta clínica em pacientes com DII adultos. Esses desfechos foram avaliados pelo escore de diferentes ferramentas como o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) [21], *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI) [19, 20] e *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (Mayo/UCDAI) [17, 18, 22], que medem a atividade da doença através da gravidade dos sintomas apresentados (**Quadro 2**).

O SCCAI inclui a avaliação de seis questões, entre as quais estão o número de evacuações noturnas e a urgência fecal. Este índice foi proposto por Walmsley et al. (1998) e tem sido utilizada por vários autores [19, 20, 122, 126]. O *Mayo Clinic Score* e o UCDAI são ferramentas similares compostas por quatro questões, e além de incluir sintomas clínicos, também avaliam alterações endoscópicas. Tais ferramentas são as mais adotadas na metodologia de avaliação da atividade da doença em ECR [127]. Embora o CDAI seja uma das ferramentas comumente utilizadas em DC [128-131] e avalie a gravidade de vários sinais e sintomas como perda de peso e anemia, é considerado uma ferramenta insuficiente, uma vez que as questões avaliadas podem ser influenciadas pela subjetividade, além de apresentar pouca concordância com alterações histológicas identificados pelo *Global Histologic Activity Score* (GHAS) [132].

Apesar dos diferentes métodos utilizados, a atividade clínica é um parâmetro importante para avaliar a DII. A intensidade com que os sintomas se manifestam no paciente e alterações endoscópicas e histológicas podem prever se a doença está ativa. No entanto, poucas ferramentas foram validadas para categorizar a gravidade da doença [133]. Pacientes com doença ativa têm pior qualidade de vida, aumentando entre 70% e 80% as chances de ter um episódio de recorrência em um ano [16]. Além disso, a atividade clínica da DII pode ser um fator de risco independente para manifestação extraintestinal, como doença arterial aguda, isquemia cardíaca e doença arterial cerebrovascular [134] e anemia [135]. Nesse contexto, identificar terapias que reduzam a atividade clínica e, consequentemente, levam e mantêm o paciente em fase de remissão é um dos principais objetivos da pesquisa clínica na DII.

A qualidade das evidências, que variou entre baixa e muito baixa, pode ser justificada pelo fato do cálculo da metanálise para todos os desfechos apresentar heterogeneidade superior a 60%. Os ECR publicados sobre a utilização de *Curcuma longa*/curcuminóides na DII apresentam muitas variações nas características da

suplementação, como: diferentes doses, tempo de administração e composição da formulação. Estes fatores estão diretamente associados à ampla heteroneidade identificada. Adicionalmente, o baixo número de pacientes nos grupos intervenção e controle dificulta a avaliação dos resultados.

4.3. Contribuições e limitações do estudo

Este estudo apresenta à comunidade científica dois pontos de vista sobre a suplementação oral de curcumina/*Curcuma longa*: o impacto deste polifenol/extrato em modelos animais de CUI; e uma revisão sistemática e metanálise de ECR. Em ambos, foram observados efeitos benéficos. No entanto, os ECR ainda não realizam análises sobre o impacto no estresse nitroxidativo e atividade anti-inflamatória da curcumina, mesmo com vários resultados positivos observados tanto *in vitro* quanto em modelos animais. Portanto, novos estudos clínicos devem ter como objetivo confirmar se a curcumina apresenta resultados semelhantes em humanos, o que justificaria seu resultado benéfico na melhora clínica encontrada nesta metanálise.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos futuros devem avaliar o efeito de *Curcuma longa*/curcuminóides no estresse nitroxidativo e sua associação com inflamação, atividade da doença e remissão. Algumas perguntas como: Qual é o melhor momento para iniciar a suplementação: na fase sintomática ou assintomática? Quais são as melhores doses e período de tratamento? A curcumina modificada (nanopartículas, micropartículas, combinadas etc.) mostra efeitos superiores à curcumina pura em humanos?

No entanto, apesar dessas perguntas ainda sem resposta, analisando os dados dessa metanálise, a prescrição oral de *Curcuma longa* e curcumina, quando associada à terapia medicamentosa, é segura e eficaz no tratamento de pacientes com DII.

6. REFERÊNCIAS

[1] Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Molecules (Basel, Switzerland). 2019;24:2930.

[2] Sueth-Santiago V, Mendes-Silva GP, Decoté-Ricardo D, Lima MEFd. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. Química Nova. 2015;38:538-52.

[3] Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic. 2009;14:141-53.

[4] Stanic Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge - A Review. Plant foods for human nutrition. 2017;72:1-12.

[5] Kumar A, Singh R, Yadav A, Giri DD, Singh PK, Pandey KD. Isolation and characterization of bacterial endophytes of Curcuma longa L. 3 Biotech. 2016;6:60.

[6] Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. Phytotherapy research : PTR. 2018;32:985-95.

[7] Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin--from molecule to biological function. Angewandte Chemie. 2012;51:5308-32.

[8] Martinez N, Herrera M, Frias L, Provencio M, Perez-Carrion R, Diaz V, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019;21:489-98.

[9] Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M, Pirzadeh M. Curcumin-loaded nanoparticles: a novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. International journal of nanomedicine. 2019;14:4449-60.

[10] Oliver JM, Stoner L, Rowlands DS, Caldwell AR, Sanders E, Kreutzer A, et al. Novel Form of Curcumin Improves Endothelial Function in Young, Healthy Individuals: A Double-Blind Placebo Controlled Study. Journal of nutrition and metabolism. 2016;2016:1089653.

[11] Mohammadi E, Tamaddoni A, Qujeq D, Nasseri E, Zayeri F, Zand H, et al. An investigation of the effects of curcumin on iron overload, hepcidin level, and liver function in beta-thalassemia major patients: A double-blind randomized controlled clinical trial. Phytotherapy research : PTR. 2018;32:1828-35.

[12] Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Simental-Mendia LE, Majeed M, et al. Effects of Curcuminoids Plus Piperine on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Drug research. 2018;68:403-9.

[13] Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity reviews. 2018;17:125-35.

[14] Cunha Neto F, Marton LT, de Marqui SV, Lima TA, Barbalho SM. Curcuminoids from Curcuma Longa: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis? Critical reviews in food science and nutrition. 2019;59:2136-43.

[15] Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Araujo OR, Goulart MO. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? Redox Biology. 2015;6:617-39.

[16] Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care. 2017;44:673-92.

[17] Banerjee R, Pal P, Penmetsa A, Kathi P, Girish G, Goren I, et al. Novel Bioenhanced Curcumin With Mesalamine for Induction of Clinical and Endoscopic Remission in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-controlled Pilot Study. J Clin Gastroenterol. 2020.

[18] Kedia S, Bhatia V, Thareja S, Garg S, Mouli VP, Bopanna S, et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8:147-54.

[19] Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1444-9 e1.

[20] Sadeghi N, Mansoori A, Shayesteh A, Hashemi SJ. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. Phytotherapy research : PTR. 2020;34:1123-33.

[21] Sugimoto K, Ikeya K, Bamba S, Andoh A, Yamasaki H, Mitsuyama K, et al. Highly bioavailable curcumin derivative ameliorates Crohn's disease symptoms: A randomized, double-blind, multicenter study. J Crohns Colitis. 2020.

[22] Kumar, S.; Dutra, U.; Shah, J.; Singh, P.; Vaishnavi, C.; Prasad, K.K.; Singh, K. Impact of Curcuma longa on disease activity in pateints with ulcerative colitis: a double-blind randomized trial. Data no published.

[23] Chen Q, Gou S, Ma P, Song H, Zhou X, Huang Y, et al. Oral administration of colitis tissue-accumulating porous nanoparticles for ulcerative colitis therapy. Int J Pharm. 2019;557:135-44.

[24] Oshi MA, Lee J, Naeem M, Hasan N, Kim J, Kim HJ, et al. Curcumin Nanocrystal/pH-Responsive Polyelectrolyte Multilayer Core-Shell Nanoparticles for Inflammation-Targeted Alleviation of Ulcerative Colitis. Biomacromolecules. 2020;21:3571-81.

[25] Luo R, Lin M, Zhang C, Shi J, Zhang S, Chen Q, et al. Genipin-crosslinked human serum albumin coating using a tannic acid layer for enhanced oral administration of curcumin in the treatment of ulcerative colitis. Food Chemistry. 2020;330:127241.

[26] Chen Q, Si X, Ma L, Ma P, Hou M, Bai S, et al. Oral delivery of curcumin via porous polymeric nanoparticles for effective ulcerative colitis therapy. J Mater Chem B. 2017;5:5881-91.

[27] Beloqui A, Memvanga PB, Coco R, Reimondez-Troitino S, Alhouayek M, Muccioli GG, et al. A comparative study of curcumin-loaded lipid-based nanocarriers in the treatment of inflammatory bowel disease. Colloids and surfaces B, Biointerfaces. 2016;143:327-35.

[28] Beloqui A, Coco R, Memvanga PB, Ucakar B, des Rieux A, Preat V. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. Int J Pharm. 2014;473:203-12.

[29] Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, Nishino K, Inatomi O, Sugimoto M, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. PLoS One. 2017;12:e0185999.

[30] Zhou X, Chen Q, Ma Y, Huang Y, Gou S, Xiao B. Porous Polymeric Microparticles as an Oral Drug Platform for Effective Ulcerative Colitis Treatment. J Pharm Sci-Us. 2019;108:2238-42.

[31] Chen X, Jiang X, Yin C, Zhang B, Zhang Q. Facile fabrication of hierarchical porous ZIF-8 for enhanced adsorption of antibiotics. Journal of hazardous materials. 2019;367:194-204.

[32] Sareen R, Jain N, Rajkumari A, Dhar KL. pH triggered delivery of curcumin from Eudragit-coated chitosan microspheres for inflammatory bowel disease: characterization and pharmacodynamic evaluation. Drug Deliv. 2016;23:55-62.

[33] Xiao B, Si X, Zhang M, Merlin D. Oral administration of pH-sensitive curcumin-loaded microparticles for ulcerative colitis therapy. Colloids and surfaces B, Biointerfaces. 2015;135:379-85.

[34] Sareen R, Nath K, Jain N, Dhar KL. Curcumin loaded microsponges for colon targeting in inflammatory bowel disease: fabrication, optimization, and in vitro and pharmacodynamic evaluation. Biomed Res Int. 2014;2014:340701.

[35] Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Novel formulation of solid lipid microparticles of curcumin for anti-angiogenic and anti-inflammatory activity for optimization of therapy of inflammatory bowel disease. The Journal of pharmacy and pharmacology. 2009;61:311-21.

[36] Kesharwani SS, Ahmad R, Bakkari MA, Rajput MKS, Dachineni R, Valiveti CK, et al. Site-directed non-covalent polymer-drug complexes for inflammatory bowel disease (IBD): Formulation development, characterization and pharmacological

evaluation. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2018;290:165-79.

[37] Qiao H, Fang D, Chen J, Sun Y, Kang C, Di L, et al. Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease. Drug Deliv. 2017;24:233-42.

[38] Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. Aaps Pharmscitech. 2009;10:752-62.

[39] Sheethal S, Ratheesh M, Jose SP, Asha S, Krishnakumar IM, Sandya S, et al. Anti-Ulcerative Effect of Curcumin-Galactomannoside Complex on Acetic Acid-Induced Experimental Model by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. Inflammation. 2020;43:1411-22.

[40] Yang JY, Zhong X, Kim SJ, Kim DH, Kim HS, Lee JS, et al. Comparative Effects of Curcumin and Tetrahydrocurcumin on Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis and Inflammatory Signaling in Mice. Journal of cancer prevention. 2018;23:18-24.

[41] Toden S, Theiss AL, Wang X, Goel A. Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin in dextran sulfate sodium-induced colitis. Sci Rep. 2017;7:814.

[42] Venkataranganna MV, Rafiq M, Gopumadhavan S, Peer G, Babu UV, Mitra SK. NCB-02 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene- induced colitis through down-regulation of NFkappa-B and iNOS. World J Gastroenterol. 2007;13:1103-7.

[43] Rotrekl D, Salamunova P, Parakova L, Bado O, Salon I, Stepanek F, et al. Composites of yeast glucan particles and curcumin lead to improvement of dextran sulfate sodium-induced acute bowel inflammation in rats. Carbohydrate polymers. 2021;252:117142.

[44] Ung VY, Foshaug RR, MacFarlane SM, Churchill TA, Doyle JS, Sydora BC, et al. Oral administration of curcumin emulsified in carboxymethyl cellulose has a potent anti-inflammatory effect in the IL-10 gene-deficient mouse model of IBD. Dig Dis Sci. 2010;55:1272-7.

[45] Samba-Mondonga M, Constante M, Fragoso G, Calve A, Santos MM. Curcumin induces mild anemia in a DSS-induced colitis mouse model maintained on an iron-sufficient diet. PLoS One. 2019;14:e0208677.

[46] Jian YT, Mai GF, Wang JD, Zhang YL, Luo RC, Fang YX. Preventive and therapeutic effects of NF-kappaB inhibitor curcumin in rats colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid. World J Gastroenterol. 2005;11:1747-52.

[47] Cooney JM, Barnett MP, Dommels YE, Brewster D, Butts CA, McNabb WC, et al. A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon

inflammation in the Mdr1a(-/-) mouse model of inflammatory bowel disease. J Nutr Biochem. 2016;27:181-92.

[48] Zhang X, Wu J, Ye B, Wang Q, Xie X, Shen H. Protective effect of curcumin on TNBS-induced intestinal inflammation is mediated through the JAK/STAT pathway. BMC Complement Altern Med. 2016;16:299.

[49] Altinel Y, Yalcin S, Ercan G, Yavuz E, Ercetin C, Gulcicek OB, et al. The efficacy of curcumin on PDGF expression and NF-kappa B pathway: TNBS-induced colitis. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES. 2020;26:663-70.

[50] Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Araki Y, et al. Curcumin prevents the development of dextran sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. Dig Dis Sci. 2007;52:2993-8.

[51] Gopu B, Dileep R, Rani MU, Kumar CS, Kumar MV, Reddy AG. Protective Role of Curcumin and Flunixin Against Acetic Acid-Induced Inflammatory Bowel Disease via Modulating Inflammatory Mediators and Cytokine Profile in Rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer. 2015;34:309-20.

[52] Liu L, Liu YL, Liu GX, Chen X, Yang K, Yang YX, et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2013;17:314-20.

[53] Wei C, Wang J-Y, Xiong F, Wu B-H, Luo M-H, Yu Z-C, et al. Curcumin ameliorates DSS-induced colitis in mice by regulating the Treg/Th17 signaling pathway. Molecular medicine reports. 2021;23:34.

[54] Zhao HM, Han F, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, et al. Therapeutic effect of curcumin on experimental colitis mediated by inhibiting CD8+CD11c+ cells. World J Gastroenterol. 2017;23:1804-15.

[55] Yang M, Wang J, Yang C, Han H, Rong W, Zhang G. Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis. Molecular pain. 2017;13:1744806917726416.

[56] Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, et al. Curcumin improves regulatory T cells in gut-associated lymphoid tissue of colitis mice. World J Gastroenterol. 2016;22:5374-83.

[57] Kao NJ, Hu JY, Wu CS, Kong ZL. Curcumin represses the activity of inhibitor-kappaB kinase in dextran sulfate sodium-induced colitis by S-nitrosylation. Int Immunopharmacol. 2016;38:1-7.

[58] Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, et al. Curcumin Suppressed Activation of Dendritic Cells via JAK/STAT/SOCS Signal in Mice with Experimental Colitis. Front Pharmacol. 2016;7:455.

[59] Zeng Z, Zhan L, Liao H, Chen L, Lv X. Curcumin improves TNBS-induced colitis in rats by inhibiting IL-27 expression via the TLR4/NF-kappaB signaling pathway. Planta Med. 2013;79:102-9.

[60] Aldini R, Budriesi R, Roda G, Micucci M, Ioan P, D'Errico-Grigioni A, et al. Curcuma longa extract exerts a myorelaxant effect on the ileum and colon in a mouse experimental colitis model, independent of the anti-inflammatory effect. PLoS One. 2012;7:e44650.

[61] Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM, Talero E, Sánchez-Fidalgo S, Motilva V, et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. 2007.

[62] Zhang L, Xue H, Zhao G, Qiao C, Sun X, Pang C, et al. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodiuminduced colitis in mice. Mol Med Rep. 2019;19:3053-60.

[63] Martelli L, Ragazzi E, di Mario F, Martelli M, Castagliuolo I, Dal Maschio M, et al. A potential role for the vanilloid receptor TRPV1 in the therapeutic effect of curcumin in dinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice. Neurogastroenterol Motil. 2007;19:668-74.

[64] Yildirim H, Sunay FB, Sinan S, Kockar F. In vivo effects of curcumin on the paraoxonase, carbonic anhydrase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and beta-glucosidase enzyme activities in dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis mice. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31:1583-90.

[65] Topcu-Tarladacalisir Y, Akpolat M, Uz YH, Kizilay G, Sapmaz-Metin M, Cerkezkayabekir A, et al. Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: the roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. J Med Food. 2013;16:296-305.

[66] Yang JY, Zhong X, Yum HW, Lee HJ, Kundu JK, Na HK, et al. Curcumin Inhibits STAT3 Signaling in the Colon of Dextran Sulfate Sodium-treated Mice. Journal of cancer prevention. 2013;18:186-91.

[67] Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. Mol Cell Biochem. 2009;322:127-35.

[68] Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasiromoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. Br J Pharmacol. 2003;139:209-18.

[69] Shigeshiro M, Tanabe S, Suzuki T. Dietary polyphenols modulate intestinal barrier defects and inflammation in a murine model of colitis. Journal of Functional Foods. 2013;5:949-55.

[70] Larmonier CB, Uno JK, Lee KM, Karrasch T, Laubitz D, Thurston R, et al. Limited effects of dietary curcumin on Th-1 driven colitis in IL-10 deficient mice

suggest an IL-10-dependent mechanism of protection. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G1079-91.

[71] Salh B, Assi K, Templeman V, Parhar K, Owen D, Gomez-Munoz A, et al. Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003;285:G235-43.

[72] Motawi TK, Rizk SM, Shehata AH. Effects of curcumin and Ginkgo biloba on matrix metalloproteinases gene expression and other biomarkers of inflammatory bowel disease. J Physiol Biochem. 2012;68:529-39.

[73] Billerey-Larmonier C, Uno JK, Larmonier N, Midura AJ, Timmermann B, Ghishan FK, et al. Protective effects of dietary curcumin in mouse model of chemically induced colitis are strain dependent. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:780-93.

[74] Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, Aoshi T, Uchijima M, Nagata T, et al. Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. Gastroenterology. 2002;123:1912-22.

[75] Nones K, Dommels YEM, Martell S, Butts C, McNabb WC, Park Za, et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (mdr1a-/-) mice, a model of inflammatory bowel diseases. The British journal of nutrition. 2009;101:169-81.

[76] Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br J Nutr. 2010;103:1545-57.
[77] Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. World J Gastroenterol. 2013;19:9256-70.

[78] Bastaki SM, Al Ahmed MM, Al Zaabi A, Amir N, Adeghate E. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. BMC Complement Altern Med. 2016;16:72.

[79] Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, Laubitz D, Janikashvili N, Larmonier N, et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:503-15.

[80] Bommelaer G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Roblin X, Nachury M, et al. Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:1553-60 el.

[81] Masoodi M, Mahdiabadi MA, Mokhtare M, Agah S, Kashani AHF, Rezadoost AM, et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial. J Cell Biochem. 2018;119:9552-9.

[82] Maiti P, Dunbar GL. Use of Curcumin, a Natural Polyphenol for Targeting Molecular Pathways in Treating Age-Related Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2018;19.

[83] Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Front Immunol. 2014;5:491.

[84] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. Immunity. 2019;50:992-1006.

[85] Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Seminars in immunology. 2013;25:469-84.

[86] Sands BE, Kaplan GG. The role of TNFalpha in ulcerative colitis. J Clin Pharmacol. 2007;47:930-41.

[87] Mudter J, Neurath MF. IL-6 Signaling in Inflammatory Bowel Disease : Pathophysiological Role and Clinical Relevance. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1016-23.

[88] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol. 2001;19:683-765.

[89] Engelhardt KR, Grimbacher B. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. Current topics in microbiology and immunology. 2014;380:1-18.

[90] Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. Gut Liver. 2017;11:455-63.

[91] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2009;1:a000034-a.

[92] Ni H, Jin W, Zhu T, Wang J, Yuan B, Jiang J, et al. Curcumin modulates TLR4/NF-kappaB inflammatory signaling pathway following traumatic spinal cord injury in rats. J Spinal Cord Med. 2015;38:199-206.

[93] De Jager PL, Franchimont D, Waliszewska A, Bitton A, Cohen A, Langelier D, et al. The role of the Toll receptor pathway in susceptibility to inflammatory bowel diseases. Genes and immunity. 2007;8:387-97.

[94] Fukata M, Abreu MT. Role of Toll-like receptors in gastrointestinal malignancies. Oncogene. 2008;27:234-43.

[95] Gui X, Li J, Ueno A, Iacucci M, Qian J, Ghosh S. Histopathological Features of Inflammatory Bowel Disease are Associated With Different CD4+ T Cell Subsets in Colonic Mucosal Lamina Propria. J Crohns Colitis. 2018;12:1448-58.

[96] Harbord MW, Marks DJ, Forbes A, Bloom SL, Day RM, Segal AW. Impaired neutrophil chemotaxis in Crohn's disease relates to reduced production of chemokines

and can be augmented by granulocyte-colony stimulating factor. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:651-60.

[97] Chami B, Martin NJJ, Dennis JM, Witting PK. Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease. Arch Biochem Biophys. 2018;645:61-71.

[98] Myzak MC, Carr AC. Myeloperoxidase-dependent caspase-3 activation and apoptosis in HL-60 cells: protection by the antioxidants ascorbate and (dihydro)lipoic acid. Redox Rep. 2002;7:47-53.

[99] Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBdF, Benfato VMeMdS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. Quim Nova. 2007;30:1323-38.

[100] Wang Z, Li S, Cao Y, Tian X, Zeng R, Liao DF, et al. Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:9875298.

[101] Moura FA, Goulart MOF, Campos SBG, da Paz Martins AS. The Close Interplay of Nitro-Oxidative Stress, Advanced Glycation end Products and Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. Curr Med Chem. 2020;27:2059-76.

[102] Balmus IM, Ciobica A, Antioch I, Dobrin R, Timofte D. Oxidative Stress Implications in the Affective Disorders: Main Biomarkers, Animal Models Relevance, Genetic Perspectives, and Antioxidant Approaches. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:3975101.

[103] Balmus IM, Ciobica A, Trifan A, Stanciu C. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2016;22:3-17.

[104] Binion DG, Otterson MF, Rafiee P. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. 2008.

[105] McCarty MF. Minimizing the cancer-promotional activity of cox-2 as a central strategy in cancer prevention. Medical Hypotheses. 2012;78:45-57.
[106] Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. Biochimica et biophysica acta. 2014;1840:809-17.

[107] Jahanshahi G, Motavasel V, Rezaie A, Hashtroudi AA, Daryani NE, Abdollahi M. Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases. Dig Dis Sci. 2004;49:1752-7.

[108] Rezaie A, Ghorbani F, Eshghtork A, Zamani MJ, Dehghan G, Taghavi B, et al. Alterations in salivary antioxidants, nitric oxide, and transforming growth factor-beta 1

in relation to disease activity in Crohn's disease patients. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1091:110-22.

[109] Szeląg M, Mikulski D, Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of α-lipoic acid and its metabolites. Journal of molecular modeling. 2012;18:2907-16.

[110] Alzoghaibi MA, Al Mofleh IA, Al-Jebreen AM. Lipid peroxides in patients with inflammatory bowel disease. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2007;13:187-90.

[111] Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Paradowski L, Gamian A. Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2012;50:1359-66.

[112] Szczeklik K, Krzysciak W, Cibor D, Domagala-Rodacka R, Pytko-Polonczyk J, Mach T, et al. Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease. Polish archives of internal medicine. 2018;128:362-70.

[113] Guan G, Lan S. Implications of Antioxidant Systems in Inflammatory Bowel Disease. Biomed Res Int. 2018;2018:1290179.

[114] Pinto MAS, Lopes MS-MS, Bastos STO, Reigada CLL, Dantas RF, Neto JCB, et al. Does active Crohn's disease have decreased intestinal antioxidant capacity? Journal of Crohn's & colitis. 2013;7:e358-66.

[115] Sido B, Hack V, Hochlehnert A, Lipps H, Herfarth C, Droge W. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease. Gut. 1998;42:485-92.

[116] Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. Faseb J. 2003;17:1195-214.

[117] Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. Handbook of experimental pharmacology. 2017;239:115-46.

[118] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142:46-54 e42; quiz e30.

[119] Xu C-T, Meng S-Y, Pan B-R. Drug therapy for ulcerative colitis. World journal of gastroenterology : WJG. 2004;10:2311-7.

[120] Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. Am J Surg. 2002;184:45-51.

[121] Lightner AL, Pemberton JH, Dozois EJ, Larson DW, Cima RR, Mathis KL, et al. The surgical management of inflammatory bowel disease. Current problems in surgery. 2017;54:172-250.

[122] Walmsley RS. Comment on an optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the mayo score and the simple clinical colitis activity index. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:E25-6.

[123] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987;317:1625-9.

[124] Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987;92:1894-8.

[125] Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70:439-44.

[126] Bennebroek Evertsz F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, Bockting CL, Sanderman R, et al. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. J Crohns Colitis. 2013;7:890-900.

[127] Bewtra M, Brensinger CM, Tomov VT, Hoang TB, Sokach CE, Siegel CA, et al. An optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the Mayo score and the simple clinical colitis activity index. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1070-8.

[128] Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. International journal of rheumatic diseases. 2018;21:1933-9.

[129] Fontana T, Falco N, Torchia M, Tutino R, Gulotta G. Bowel perforation in Crohn's Disease: correlation between CDAI and Clavien-Dindo scores. Il Giornale di chirurgia. 2017;38:303-12.

[130] Hu C, Adedokun OJ, Chen Y, Szapary PO, Gasink C, Sharma A, et al. Challenges in longitudinal exposure-response modeling of data from complex study designs: a case study of modeling CDAI score for ustekinumab in patients with Crohn's disease. Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2017;44:425-36.

[131] Lahiff C, Moss AC. Curcumin for clinical and endoscopic remission in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:E66.

[132] Tajra JB, Calegaro JU, de Paula AP, Bachour D, Silveira D, Lozi M, et al. Correlation and concordance measures between clinical, endoscopic and histological scores activity in Crohn's disease under treatment. Scand J Gastroenterol. 2019;54:441-5.

[133] Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:348-54 e17.

[134] Le Gall G, Kirchgesner J, Bejaoui M, Landman C, Nion-Larmurier I, Bourrier A, et al. Clinical activity is an independent risk factor of ischemic heart and cerebrovascular arterial disease in patients with inflammatory bowel disease. PLoS One. 2018;13:e0201991.

[135] Parra RS, Feitosa MR, Ferreira SdC, Rocha JJRd, Troncon LEdA, Féres O. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease patients in a referral center in brazil: prevalence and risk factors. Arquivos de Gastroenterologia. 2020;57:272-7.

Tabela 1. Efeito da suplementação de *Curcuma longa*/curcumina isolada ou combinada na Doença Inflamatória Intestinal em modelos animais.

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
≤ 5 mg/kg dia/ 0.01 mmol/kg dia							
Chen et al., 2019 [23]	Camundongos Kunming fêmeas; 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Nanopartículas porosas (a) ▪ PF127- Nanopartículas não porosas (b) ▪ PF127- nanopartículas porosas # (c)	▪ 5 mg/kg dia ▪ 11 dias no total – durante a indução da colite Rota oral não informada	▪ Colite + nanopartículas porosas; ▪ Colite + PF127-Nanopartículas não-porosas; Colite + PF127-anopartículas porosas	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (c); ▪ ↓ Níveis séricos de TNF-α e IL-6 (a, b, c); ▪ ↑ níveis séricos de IL-10 (b, c)	▪ Atenuou o aumento do peso esplênico (c); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (c).
Zhou et al., 2019 [30]	Camundongos Kunming fêmeas; 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Micropartículas porosas # (a) ▪ Micropartículas não porosas (b)	▪ 5 mg/kg dia ▪ 11 dias no total – durante a indução da colite Gavagem	▪ Colite + nicropartículas porosas; Colite + micropartículas não-porosas	▪ Normalizou a atividade de MPO no cólon (a)	▪ Atenuou o aumento do peso esplênico (a); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (a); ▪ ↓ Dano histológico no cólon
Chen et al., 2018 [31]	Camundongos Kunming fêmeas; 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Micropartículas *Bowl-shaped*	▪ 5 mg/kg dia ▪ 11 dias no total – durante a indução da colite Rota oral não informada	Colite + Micropartículas *Bowl-shaped*	▪ Normalizou a atividade de MPO no cólon	▪ Normalizou o peso esplêcnico e encurtamento do cólon; ▪ ↓ Dano histológico no colon
Sareen et al., 2014 [32]	Camundongos Swiss machos; 18-22 g	Àcido acético	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma* (a); ▪ Microesferas[1] # (b)	▪ 1% (w/v) em 0.5mL/d = 0.005 mg/kg dia; ▪ 3 dias no total – depois da indução da colite Rota oral não informada	▪ Colite + curcumin padrão *Sigma*; Colite + curcumin microesferas	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪↓ Escore de dano mascroscópico e histológico no colon (b > a); ▪↓Relação peso/comprimento do colon (a, b)
> 5 - 50 mg/kg dia / 0.01 – 0.15 mmol/kg dia							
Altinel et al., 2020 [49]	Ratos Wistar Hannover fêmeas; 300 - 500 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma*	▪ 20 mg/kg dia ▪ 7 dias no total – durante a indução da colite Gavagem	▪ Grupo fictício (sem indução da colite, apenas inserção de tudo de alimentação retal; ▪ Colite + Curcumina padrão *Sigma* + oleo de milho (a); ▪ Colite + óleo de	**Versus Grupo Controle:** ▪ ↑ níveis séricos de NF-kB; ***Versus* Grupo Fictício*:*** ▪ ↓ Níveis de NF-kB, PDGF, IL-6, TNF-α, MPO, MDA, •ON no cólon	***Versus* Grupo Fictício*:*** ▪↓ Escore de dano macroscópico e histológico; Acumulação celular e ulceração; e formação de granulomas no cólon

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
					milho (b);		
Oshi et al., 2020 [24]	Camundongos ICR machos; 30 – 35 g	SSD	**Nanopartículas "*Core–Shell*" de curcumina** ▪CH1@CUNCs[2] (a) ▪AG5CH5@CUNCs[3] (b) ▪CAP1AG4CH5@CUNCs[4] # (c)	▪ 15 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – depois da indução da colite; Gavagem	▪ Colite + CH1@CUNCs; ▪ Colite + AG5CH5@CUNCs; ▪ Colite + CAP1AG4CH5@CUNCs	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (c); ▪ ↓ níveis de TNF-α e IL-6 no cólon (c)	▪ ↓ DAI (c); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (c); ▪ Atenuou o ↑ no peso esplênico (c); ▪ ↓ Dano histológico no cólon (c)
Luo et al., 2020 [25]	Camundongos BALB/c machos; 22 -25 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Pura (pureza inespecificada) (a) ▪ Nanoparttículas (CUR-NP)[5] (b); ▪Nanopartículas de ácido tânico (TA/CUR-NPs)[6] # (c)	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 8 dias no total – 5 dias durante e 3 dias depois da indução da colite; Rota oral não informada	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + CUR-NPs; ▪ Colite + TA/CUR-NPs	▪ ↓ atividade de MPO; e níveis de IL-6, TNF-α, IL-1β e iNOS no colon (c); ▪ ↓ expressão de TLR4, MyD88 e p65 no cólon (c)	▪ Reverteu o encurtamento do colon (b, c), e perda de peso corporal (a, b, c); ▪ ↓ Dano histológico no cólon (b, c)
Zhang et al., 2019 [62]	Camundongos BALB/c machos; 7 - 8 semanas, 20 - 22 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 14 dias no total – 7 dias durante, e 7 dias depois da indução da colite; Dieta	▪ Colite + curcumina;	▪ ↓ expressão de IL6 no cólon	▪ Reverteu a perda de peso corporal; ▪ ↓ DAI, encurtamento e dano histológico no cólon; ▪ ↓ proteínas Atg12, Beclin1 e LC3-II no cólon; ▪ ↑ expressão das proteínas p-mTOR e SIRT1 no cólon
Kesharwani et al., 2018 [36]	Camundongos C57BL/6 machos; 8 - 10 semans	SSD	**Curcumina:** ▪ Polímero de curcumina-Eudragit® S100 (Ora-Curcumin-S)	▪15 mg/kg dia; ▪9 dias no total – 2 dias antes, e 7 dias durante a indução da colite; Gavagem	▪ Colite + Ora-Curcumin-S	▪ ↓ expressão de TNF-α e IL6 no cólon; ▪ ↑ expressão de IL-10 no cólon; ▪ ↓concentração de p65 nuclear	▪ ↓ Perda de peso corporal; ▪ ↓ DAI; escore de dano macroscopic e histológico no cólon; encurtamento e edema do cólon; ▪ Atenuou o ↑ no peso esplênico; ▪ ↑ Produção de mucin-2 no cólon
Chen et al., 2017 [26]	Camundongos Kunming fêmeas; 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Nanopartícula porosa # (a); ▪ Nanopartícula não porosa (b)	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 9 dias no total – durante a indução da colite; Rota oral não informada	▪ Colite + nanopartícula porosa; ▪ Colite + nanopartícula não porosa	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (a)	▪ Atenuou o ↑ no peso esplêncico (a, b); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (a, b); ▪ ↓ Dano histológico no cólon (a, b)
Qiao et al., 2017 [37]	Camundongos	SSD	**Curcumina:**	▪50 mg/kg dia;	▪ Colite +	▪ ↓stividade de MPO (a); e	▪Attenuated body weight loss

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
	C57BL/6 fêmeas; 8 semanas, 18 – 20 g		▪ Pureza inespecificada (a); Polímero de curcumina anfifílica (PCur)[7] # (b)	▪7 dias no total – urante a indução da colite; Gavagem	curcumina; ▪ Colite + PCur; Colite + sulfassalazina (SSZ)	níveis de MDA (b), IL-6 (a,b) e TNF-α (a,b) no cólon	(b,c); ▪↓ DAI e encurtamento do cólon (b, c); ▪↓ Dano histológico no cólon (b)
Beloqui et al., 2016 [27]	Camundongos C57BL/6 fêmeas; 8 semanas, 18 – 20 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma* (a); ▪ Nanocarreadores ✓ sistemas de entrega de medicamentos auto-nanoemulsificadores (SNEEDS) (b); ✓ Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC) (c); ▪ Nanocápsulas de protamina lipídica do tipo "*core-shell*" (NC) # (d)	▪ 15 mg/kg dia: ✓ Padrão *Sigma*; ✓ Curcumina SNEEDS; ✓ Curcumina NLC; ▪ 2 mg/kg dia de curcumina NC (d) ▪ 5 dias durante a indução da colite Gavagem	▪ Colite + curcumina *Sigma*; ▪ Colite + curcumina SNEEDS; ▪ Colite + curcumina NLC; ▪ Colite + curcumina NC	▪↓ atividade de MPO, e expressão de TNF-α no colon (d)	▪↓ Dano histológico; edema submuoso; e aumento da infiltração leucocítica
Gopu et al., 2015 [51]	Ratos Wistar machos; 300 ± 10 g	Àcido acético	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada (a)	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 14 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagen	▪ Colite + curcumina (a); ▪ Colite + flunixina (b) (2.5 mg/kg dia subcutânea)	▪ ↑ atividade de SOD, CAT e GPx; e níveis de GSH e IL-10 no colon (a,b); ▪ ↓ atividade de MPO; e níveis de TBARS, proteínas carboniladas, IL-1β, TNF-α e PGE_2 no cólon (a,b)	▪ Atenuou a perda de peso corporal (a, b); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (a, b); ▪ Atenuou o aumento do peso relative do cólon [peso do cólon (mg) / peso corporal (mg)] (a, b); ▪ ↓ DAI; escore de dano macroscopic e histológico do cólon; ▪ ↓ níveis séricos de FA e LDH (a,b)
Xiao et al., 2015 [33]	Camundongos FVB machos; 8 semans	SSD	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma* (a); ▪ Micropartículas com uma razão de peso de 1:2 (MPs-4)[8] # (b)	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 5 dias no total – durante a indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina padrão *Sigma*; ▪ Colite + MPs-4	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (b)	▪Reverteu a perda de peso corporal (b); ▪Atenuou o ↑ no peso esplênico e do cólon (a, b); ▪ ↓ Dano histológico no colon
Beloqui et al., 2014	Camundongos	SSD	**Curcumina:**	▪ 15 mg/kg dia;	▪ Colite +	▪ ↓ atividade de MPO no	▪↓ Dano histológico no cólon

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
[28]	C57BL/6 fêmeas; 8 semanas old,18 – 20 g		▪ 80% pura (a); ▪ Nanopartículas # (b)	▪ 5 dias no total – durante a indução da colite; ▪ Gavagem	nanopartículas vazias; ▪ Colite + curcumina 80% pura; ▪ Colitis + nanopartículas de curcumin	cólon (b); ▪ ↓ expressão de TNF-α no cólon (b)	(b)
Sareen et al., 2014 [34]	Ratos Albinos Wistar machos; 160 – 200 g	Ácido acético	**Curcumina:** ▪Pureza inespecificada (a); ▪Microesponjas[9] # (b)	▪ 20 mg/kg dia; ▪ 3 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + microesponjas	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪↓Escore de dano macroscópico e histológico no cólon (a, b)
Liu et al., 2013 [52]	Camundongos BALB/c machos; 6 - 8 semanas, 12 – 23 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma*	▪ 50 mg/kg dia; ▪ 8 dias no total – 1 dia durante, e 7 dias depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina padrão *Sigma*	▪ ↓ atividade de fosfo-STAT3, ativitdade de dímeros STAT3 de se ligarem ao DNA, atividade de MPO, expressão de IL-1β, e TNF-α no cólon	▪↓ DAI e escore histológico no cólon
Martelli et al., 2007 [63]	Camundongos BALB/c machos; 6 - 8 semanas, 21 – 23 g	DNB	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 45 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – 2 dias antes e 5 dias depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina (a); ▪ Colite + curcumina e capsazepina (30 mg/kg dia (b) (intraperitonealmente)	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (a)	▪Atenuou a perda de peso corporal; ▪↓ Escore de dano macroscópico e histológico no cólon (a)
60 - 200 mg/kg dia / 0.25 – 0.50 mmol/kg dia							
Wei et al., 2021 [53]	Camundongo BALB/c SPF machos; 6 -7 semanas, 22 – 26 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Pura (98.5% ≥ 98.5%)	▪ 100 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina pura	▪↑ Treg/Th17 esplênica; ▪↑Níveis de IL-6, IL-17A, IL-23 no cólon; ▪↑níveis de IL-10 no cólon	▪↓ Índice esplênico [peso esplêncio (mg)/ peso corporal (mg)]; ▪↓ Dano histológico no cólon; ▪↓ Expressão de HIF-1α no cólon
Yang et al., 2018 [40]	Camundongos ICR machos; 5 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪Pureza inespecificada (a) #; ▪Tetrahidrocurcumina (THC)	▪0.1 (a), 0.25 # (b) mmol/kg dia de curcumina; ▪0.1 (c), 0.25 (d) mmol/kg dia de THC; ▪14 dias no total – 7 dias antes, e 7 dias durante a indução da colite;	▪Colite + 0.1 mmol.kg.d^{-1} de curcumina; ▪Colite + 0.25 mmol.kg.d^{-1} de curcumina[#]; ▪Colite + 0.1 mmol.kg.d^{-1} de	▪ ↓ ativação de NF-κB e via do STAT3 no cólon (b); ▪ ↓ expressão de COX-2 e iNOS no cólon (b)	▪ Reverteu a perda de peso corporal e encurtamento do cólon (b); ▪ ↓ DAI e dano histológico

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
				▪ Rota oral inespecificada	THC; ▪Colite + 0.25 mmol.kg.d^{-1} THC		
Zhao et al., 2017 [54]	Camundongos C57BL/6 machos; 9 - 12 semanas, 20 - 24g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (≥ 98.5%)	▪ 100 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina (a); ▪ Colite + mesalazina (300 mg/kg dia intragastricamente) (b)	▪ Normalizou a quantidade de células CD8^{+}CD11c^{+} no baço e placa de Peyer (a, b); Normalizou níveis de TGF-β1 (a,b), IFN-γ (a) e IL-10 (a,b) no cólon; ▪ Normalizou níveis de IFN-γ e IL-10 no baço (a,b); ▪ ↑ expressão de TGF-β1 no baço (a,b); ▪ Normalizou a expressão de CD40, CD40L, CD54, CD205 e células MHC II no baço e placa de Peyer	▪ Melhorou escore de dano histológico no cólon; ▪ Restaurou o peso corporal e comprimento do cólon (a, b); ▪ Atenuou: o aumento do peso do cólon; e diminuiu o comprimento do cólon (a, b); ▪ ↓ DAI e dano histológico no cólon; ▪ ↓ peso e índice do cólon [peso do colon (mg) / peso corporal (mg)];
Toden et al., 2017 [41]	Camundongos C57BL/6 machos; 5 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪Pureza inespecificada (a); ▪Óleo essencial de açafrão (ETO-Curcumin)[10] #	▪ 5 (a), 25 (b), 50 (c) mg/kg dia de curcumina padrão; ▪ 5 (d), 25 (e) ou 50# (f) mg/kg dia de ETO; ▪ 14 dias no total - 7 dias antes, e 7 dias durante a indução da colite; ▪ Gavagem	▪Colite + 5 mg/kg dia de curcumina; ▪Colite + 25 mg/kg dia de curcumina; ▪Colite + 50 mg/kg dia de curcumina; ▪Colite + 5 mg/kg dia de ETO-Curcumina; ▪Colite + 25 mg/kg dia ETO-Curcumina; ▪ Colitis + 50 mg/kg dia ETO-Curcumina	▪ ↑ expressão de IL-10 (f), IL-11(f) e FOXP3 (f) no cólon; ▪ ↓ expressão de CCL17 (f) e CXCL5 (c) no cólon	▪ ↓ encurtamento do cólon (b,c,e,f); ▪ ↓ aumento do peso esplênico (e,f); ▪ ↓ Escore de dano histológico no cólon (b, c, e,f); ▪ Atenuou a perda de peso (c, e, f); ▪ ↓ DAI (b, c, e, f); ▪ ↓ Sangramento retal (b, c, e, f)
Yang et al., 2017 [55]	Ratos Sprague–Dawley machos; 190 – 210 g	SSD	**Curcumina:** ▪Padrão *Sigma*	▪ 20 (a), 60 # (b) mg/kg dia; ▪ 10 dias no total – inciando 3 dias depois do fim da indução da colite; ▪ Gavagem	▪Colite + 20 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma* ▪Colite + 60 mg/kg dia de curcumina padrão Sigma	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ ↓ Hiperalgesia visceral[11] (b); ▪ Atenuou o aumento de TRPV1 e pTRPV1 no cólon (b); ▪ Atenuou o aumento da expressão de TRPV1 no gânglio da raiz dorsal L6-S1 (b)

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
Bastaki et al, 2016[12] [78]	Ratos Wistar machos; 225 – 240 g	Ácido acético	***Curcuma longa*:** ▪ Pó	▪ 1 (a), 10 (b), 100 (c) mg/kg dia por 7 dias no total – ntes da indução da colite; ▪ 1 (d), 10 (e), 100 (f) mg/kg dia por 7 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	**Pré-tratamento/Pós-tratamento** ▪Colite + 1 mg/kg dia de *curcuma* em pó; ▪Colitis + 10 mg/kg dia de *curcuma* em pó; ▪Colitis + 100 mg/kg dia de *curcuma* em pó	▪ ↑ níveis de GSH séricos (e); ▪ ↓ níveis de GSH séricos (c, f); ▪ Normalizou os níveis de GSH séricos (b, f); ▪ ↓atividade de MPO no cólon	▪ Não alterou o peso corporal; ▪ Pontuação média de úlcera macroscópica no cólon (c, d); ▪ Pontuação média de úlcera microscópica no cólon (c)
Zhao et al., 2016 [56]	Camundongos C57BL/6 machos; 9 - 12 semans	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (>95%)	▪ 200 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – epois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina (a); ▪ Colite + mesalazina (100 mg/kg dia) (b)	▪↓ células $CD4^+$ T cells no GALT (a,b); ▪↑ Células Treg no GALT (a,b); ▪↓ níveis de TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12 p40, IL-17 e IL-21 no cólon (a,b); ▪↓ expressão de CD205, CD54, TLR4, CD252, CD256 e CD254 no GALT (a,b)	▪ ↓ Peso e índice de peso do colon [peso do cólon (g) /peso corporal (g) × 100%] (a, b); ▪ ↓ Encurtamento do cólon (a, b); ▪ ↓Escore de dano histológico no cólon (a, b)
Kao et al., 2016 [57]	Camundongos BALB/c machos; 6 – 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Pura (98%)	▪ 100 mg/kg dia; ▪ 6 ias no total – epois da indução da colite; ▪ Gavagem.	▪ Colite + curcumina issolvida em azeite de oliva (0.2mL) ▪ Colite + azeite de oliva (0.2mL);	▪ ↓ expressão de iNOS, TNF-α, IL-1β e IL-no cólon; ▪ ↓ nitrito o cólon; ▪ ↓ S-nitrosilação non IKKβ (dia 2) o cólon	▪ Atenuou a perda de peso corporal; ▪ Restaurou o comprimento do cólon e o peso corporalt; ▪ ↓ DAI
Yildirim et al., 2016 [64]	Camundongos BALB/c fêmeas; 6 - 7 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 100 mg/kg dia; 7 dias no total – durante a indução da colite (a); ▪ 100 mg/kg dia; 7 dias no total – antes da indução da colite (b); ▪ Gavagem	**Pré-tratamento/ tratamento** ▪ Colite + azeite de oliva; ▪ Colite + curcumina dissolvida em azeite de oliva; ▪ Colite + sulfasalazina (100 mg/kg dia) dissolvida em azeite de oliva	▪ ↓ atividade de MPO no cólon (b, a); ▪ Restaurou a atividade paraoxonase sérica e hepatica	▪ Não melhorou o peso corporal e comprimento do cólon; ▪ Mudanças histológicas não foram avaliadas no grupo de tratamento
Zhao et al., 2016 [58]	Camundongos	TNBS	**Curcumina:**	▪ 100 mg/kg dia;	▪ Colite + curcumina	▪↓ Número total de células	▪ Atenuou a perda de peso

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
	C57BL/6 fêmeas; 9 - 12 semanas		▪Pura (>95%)	▪ 7 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	(a); ▪ Colite + mesalazina (300 mg/kg dia oralmente) (b)	Dendríticas na placa Peyer (a, b); ▪↓ expressão de CD40L, CD83, MHC-II, CD28, CD273, CD40 e CD282 na placa de Peyer (a, b); ▪↓ níveis de GM-CSF, IL-12p70, IL-15 , IL-23, TGF-β, p-JAK2, p-JAK2 / JAK2 no cólon (a,b); ▪↑ níveis de IL-4, IL-10 de IFN-γ no cólon (a, b); ▪↑proteínas pias3, SOCS1 e SOCS3 no cólon (a, b)	corporal; peso e índice e peso do cólon [peso de cólon (g) /peso corporal (g) × 100%] (a, b); ▪ ↓ Encurtamento do colon e escore de dano histológico (a, b)
Topcu-Tarladacalisir et al., 2013 [65]	Ratos Albinos Wistar machos; 4 semanas, 300 – 350 g	Ácido acético	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma*	▪100 mg/kg dia; ▪12 dias no total – 10 dias antes, e 2 dias depois da indução da colite; ▪Gavagem	▪ Colitis + curcumina padrão *Sigma*	▪ ↓ atividade de no cólon; ▪ ↓ apoptose cellular e imunoreatividade de p-p38 no cólon; ▪ ↑ imunoreatividade de p-no cólon; ▪ ↓ MDA normalizou níveis de CAT no cólon	▪ Atenuou perda de peso corporal; ▪↓ escore de dano macroscopic e histológico no cólon; ▪Atenuou o aumento do peso úmido do cólon
Yang et al., 2013 [66]	Camundongos IC machos, 5 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪Pureza inespecificada	▪ 0.1 (a), and 0.25 (b) nmol/kg dia; ▪ 14 dias no total – 7 dias antes, e 7 dias depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + 0.1 nmol.kg.d^{-1} de curcumina; ▪ Colite + 0.25 nmol.kg.d^{-1} de curcumina;	▪Inibiu a liagação de STAT3 ao DNA (a, b); ▪ Expressão de p53 e p21 (a, b)	▪ ↓ expressão de ciclina D1 e CDK4 no cólon (a,b)
Zeng et al., 2012 [59]	Ratos Sprague Dawley machos; 200 - 250 g (b.w.)	TNBS	**Curcumina:** ▪Pura (>90%)	▪ 100 mg/kg dia; ▪ 7 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + sulfasalazina (100 mg/kg dia)	▪ ↓ expressão de MPO, NF-κB, IL-27, TLR4, NF-κB p65 e p28 no cólon	▪ ↓ DAI e escore de dano histológico no cólon
Aldini et al., 2012 [60]	Camundongos BALB/c machos; 8 semanas, 25-30 g	SSD	***Curcuma longa*:** ▪ Extrato[13]	▪ 200 mg/kg dia por 7, 14 ou 21 dias depois da colite crônica (a). ▪ 200 mg/kg dia por 7 dias depois da colite aguda (b). ▪ Dieta	▪ Colite crônica + Extrato de *Curcuma longa*; ▪ Colite aguda + Extrato de *Curcuma longa*	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ ↓ Escore de dano histológico no cólon (a, b); ▪ Normalização parcial dea motilidade espontânea do íleo (b); ▪ Inibiu a motlidade espontânea basal no íleo e colon (a)
Lubbad et al., 2009	Ratos Sprague	TNBS	**Curcumina:**	• 100 mg/kg dia;	▪ Colite +	▪↓ atividade de MPO; níveis	▪↓ perda de peso corporal;

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
[67]	Dawley machos; 150 e 250 g		▪ Pureza inespecificada	• 5 dias no total – iniciando 2 horas antes, e por 5 ias durante a indução da colite; ▪ Rota oral não informada	curcumina	de MDA; expressão de TLR4, MyD88 e NF-κB no cólon	▪ Reverteu escore de dano histológico no cólon
Yadav et al., 2009 [38]	Ratos Sprague Dawley machos; 6-7 semanas, 175 - 205 g	SSD	**Curcumina:** ▪Pureza inespecífica (a); ▪Complexo curcumina-ciclodextrina [42] # (b)	• 100 mg/kg dia; • 81 dias no total – depois da indução da colite; • Cápsulas – rota oral não especificada	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + complexo curcumin-ciclodextrina	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ ↓ DAI e escore de dano histológico no cólon (a, b); ▪ Reverteu perda de peso corporal (a, b); ▪↓ razão peso/comprimento do colon (a,b)
Yadav et al., 2009 [35]	Ratos Sprague Dawley machos; 6-7 semanas, 175 - 205 g	SSD	**Curcumina:** ▪Pureza inespecificada (a); ▪Micropartículas sólidas lipídicas (SLM) [45] # (b)	▪ 100 mg/kg dia; ▪ 81 dias no total – depois da indução da colite • Cápsulas – rota oral não especificada	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + SLM	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ ↓ DAI e escore de dano histológico no cólon (a, b); ▪ Reverteu perda de peso corporal (a, b);
Ung et al., 2009 [44]	Camundongos Il-10 homozigotos machos −/−; 12 - 13 semanas	Modificação genética	**Curcumina:** ▪ Pura (>75%)	▪ 200 mg/kg dia; ▪ 14 dias no total; ▪ Gavagem	▪ Colite + curcumina	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ Não melhorou DAI e histologia
Venkataranganna et al., 2007 [42]	Ratos Wistar machos; 220 – 250 g	DNB	**Curcumia:** ▪ Preparação padronizada (NCB-02)[14]	▪ 25 (a), 50 (b), 100# (c) mg/kg dia; ▪ 10 dias no total – depois da indução da colite; ▪ Rota oral não especificada	▪ Colite + 25 mg/kg dia de curcumina NCB-02; ▪ Colite + 50 mg/kg dia de curcumina NCB-02; ▪ Colite + 100 mg/kg dia de curcumina NCB-02; ▪ Colite + sulfasalazina (100 mg/kg dia oralmente) (d)	▪↓ atividade de LPO (b,c,d) e MPO (c, d) no cólon; ▪↓ expressão no NF-κB e iNOS no cólon (c, d)	▪ Atenuou o aumento do peso total e distal do colon (c, d); ▪ ↓ Dano macroscópico no cólon (b, c, d); ▪ ↓ Atividade de FA no cólon (c)
Camacho-Barquero et al., 2007 [61]	Ratos Wistar machos e fêmeas; 180 – 220 g	TNBS	**Curcumina:** ▪Padrão *Sigma*	▪ 50 (a), 100 (b) mg/kg dia; ▪ 14 dias no total – inciando 24 horas depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪Colite + 50 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma*; ▪Colite + 100 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma*	▪ ↓atividade de MPO; e níveis de •ON, COX-2 iNOS no cólon (a, b); ▪ ↓ níveis de TNF-α no cólon (a, b); ▪ ↑ níveis de IL-10 no cólon (a, b); ▪ ↓ expressão de COX-2 e	▪ ↓ Escore de dano macroscópico no cólon (b); ▪ ↓ Aderência aos órgãos adjacentes (a, b); ▪ ↓ Diarreia (a, b); ▪ ↓ mudanças histológicas (a); ▪ Reverteu a perda de peso

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
						ativação de p38 MAPK no cólon (a)	corporal (a, b)
Ukil et al., 2003 [68]	Camundongos BALB/c fêmeas; 25 – 30 g	TNBS	**Curcumina:** ▪Padrão *Sigma*	▪ 25 (a), 50 (b), 100 (c) ou 300 (d) mg/kg dia ▪ 18 dias no total – 10 dias antes, e 8 dias depois da indução da colite; ▪ Gavagem	▪Colite+ 25 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma*; ▪Colite + 50 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma*; ▪Colite + 100 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma* ▪Colite + 300 mg/kg dia de curcumina padrão *Sigma*	▪ ↓ $^{\bullet}ON$ e $O_2^{\bullet-}$ no cólon (b, c, d); ▪ ↓atividade de MPO e níveis de MDA no cólon (b,c,d); ▪ ↓ expressão de IFN-γ, IL-12 e iNOS no cólon (b); ▪ ↑ expressão de IL-4 no cólon (b); ▪ ↓ ativação de NF-κB (b,d)	▪ ↓Escore de dano macroscópico e histológico no cólon (b, c, d); ▪ Atenuou a perda de peso corporal e o aumento do peso esplênico (b, c, d); ▪ ↓ atividade de serina protease no cólon (b)
≥ 200 mg/kg dia / 0.54 mmol.kg.d^{-1}							
Sheethal et al., 2020 [39]	Ratos Wistar machos; 150 ± 10 g	Ácido acético	**Curcumina:** ▪ Pura (≥ 90%) (a) ▪ Complexo de galactomanosídeo (CGM)[15] # (b)	▪ 250 mg/kg dia; ▪ 21 dias no total – depois da indução da colite; Gavagem	▪ Colite + curcumina; ▪ Colite + CGM ▪Colite + Sulfasalazina (100 mg/kg dia oralmente) (c)	▪ ↑ atividade de SOD, CAT e GPx; e níveis de GSH no cólon (a,b,c); ▪ ↓ atividade de MPO e atividade total de COX no cólon (a,b,c); ▪ ↓ níveis de TBARS, nitrito e PGE-2 no cólon (a,b); ▪ ↓ expressão de iNOS, COX 2, TLR 4, TNF-α, e IL-6 no cólon (a,b,c); ▪ ↓ Níveis plasmáticos de PCR e CTL (a, b, c)	▪ ↓Escore de dano macroscopico e histológico no cólon (b, c)
Rotrekl et al., 2020 [43]	Ratos Wistar machos; 180 – 220 g	SSD	**Curcumina:** ▪ Pura (≥ 99.9%) ▪ Partícula composta por glucano (GPs+C) ▪ Mistura física com GPs # (Mix. GPs+C)	▪ 100 mg/kg dia de curcumina pura (a); ▪ 500 mg/kg dia de Comp. GPs+C (20% w/w) (b); ▪ 500 mg/kg dia de Mix. GPs+C (20% w/w) (c) ▪ 5 dias no total – iniciando 24 horas antes, e mantida por 5 dias durante a indução da colite; Gavagem	▪ Colite + curcumina pura; ▪ Colite - Comp. GPs-C; ▪ Colite - Mix. GPs-C; ▪Colite + tioguanina (d)	▪ ↓ produção de TNF-α (b), TGF-β1 (b), e MMP-9 (a) no cólon; ▪ ↓ níveis de IL-1β (b) e IL-6 (b,c) no cólon; ▪ ↓ atividade de MPO (c) e CAT (b) no cólon	▪ ↓ DAI (b)
<2.0% (w/w) da dieta							

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
Ohno et al., 2017 [29]	Camundongo BALB/c fêmeas; 6-8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪Nanopartículas (Theracurmin)	▪ 0.2%; ▪ 18 dias no total – 7 dias antes, e 11 dias durante a indução da colite	▪ Colite + Theracurmin	▪ Suprimiu a ativação de NF-κB no cólon; ▪ ↓ expressão de TNF-α, IL-1β, IL-6, CXCL1 e CXCL2 no cólon; ▪ ↓ infiltração neutrofílica no cólon; ▪ ↑proporção de células Treg $CD4^+$ $Foxp3^+$ e $CD103^+$ $CD8\alpha^-$ no cólon	▪ Reverteu perda de peso corporal; ▪ ↓ DAI; ▪ ↓Escore de dano histológico no cólon; ▪ Reverteu encurtamento do colon e relação peso do colon (mg)/ comprimento do cólon (cm); ▪ Regulou a permeabilidade da mucosa; ▪ Alterou a composição da microbiota; ▪ ↑butirato fecal
Cooney et al, 2016 [47]	Camundongos Mdr1a−/− e FVB/NTac machos; 4 -5 semanas	Modificação genética	**Curcumina:** ▪ ≥94% curcuminóides e ≥ 80% curcumina	▪ 0.2%; ▪ 18 semans	▪ Colite + curcumina	▪ Regulou negativamente genes associados com imunidade e inflamação[16]; ▪ ↓ vias do NF-κB, PI3K e MAPK[16]	▪ ↓Escore de dano histológico no cólon; ▪ ↑ Remodelação e reparo da barreirar[16]; ▪ ↑α-catenina; ▪ ↑Metabolismo xenobiótico[16]; ▪ ↓ Resposta ao estresse do retículo endoplasmático
Zhang et al., 2016 [48]	Ratos Sprague Dawley machos; 180-200 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (> 95%)	▪ 0.25%; ▪ 5 dias no total – antes da indução da colite	▪ Colite + curcumina	▪ ↓ atividade de MPO no cólon; ▪ ↓ níveis de TNF-α e IFN-γ no cólon; ▪ ↑ níveis de IL-13, TGF-β e IL-10 no cólon; ▪ ↓ células CD11c dd CD163 no cólon; ▪ ↑ expressão e níveis de SOCS-1 STAT1 no cólon; ▪ ↓ apoptose celular; ▪ ↓ citocromo C no cólon	▪ Atenuou a perda de peso corporal e o aumento do peso do cólon; ▪ ↓ Escore de dano macroscópico e histológico no cólon
Shigeshiro, Tanabe, Suzuki, 2013 [69]	Camundongos BALB/c machos; 6 semanas	SSD	**Curcumina:** • Pureza inespecificada	▪ 0.3%; ▪ 12 dias no total – começando 3 dias antes, e continuando por 9 dias durante a indução da colite	▪ Colite + curcumina	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**	▪ ↓ DAI; ▪ Atenuou a perda de peso corporal; ▪ ↓ permeabilidade colônica ao FD-4

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
Nones et al., 2008 [75]	Camundongos Mdr1a−/− machos; 5-6 semanas, 23.6 ± 0.6 g	Modificação genética	**Curcumina:** ▪ ≥94% curcuminóides e ≥ 80% curcumina	▪ 0.2%; ▪ 17 semanas	▪ Colite + curcumina	▪ Expressão diferenciada de genes que geram vias pró-inflamatórias	▪ ↓Escore de dano histológico no cólon; ▪ Regulação positiva do metabolismo xenobiótico e regulação negativa de vias pró-inflamatórias
Larmonier et al., 2008 [79]	Camundongos SPF WT 129/SvEv e IL-10 −/− "germ-free" machos	Modificação genética + Colonização com bactérias fecais em espécies *germ-free*	**Curcumina:** ▪ Pura (98.05%)	▪ 0.1% (a), 0.5% (b), 1% (c); ▪ 16 dias no total – 2 dias antes, e 14 dias depois da colonização	▪ Colite + 0.1% curcumina pura; ▪ Colite + 0.5% curcumina pura ▪ Colite + 1% curcumina pura;	▪ ↓expressão de IL-12/23p40 no colon proximal (a); ▪ ↓ secreção de IL-12 / 23p40 no cólon (b, c); ▪ ↓ secreção de IL-12 / 23p40 (b, c) e IFN-γ (c) no linfonodo mesentérico; ▪ ↓ ativação de NF-κB no cólon proximal (a); ▪ ↓ células fosfo-Ser276p65-positiva no epitélio do colon proximal (a)	▪ ↓ Escore de dano histológico no cólon proximal (a) e distal (a, b, c)
Salh et al., 2003 [71]	Camundongos C3H machos; 7 semanas	DNB	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 0.25%; ▪ 10 dias no total – 5 ias antes, e 5 dias depois da indução da colite.	▪ Colite + curcumina	▪ ↓ expressão de IL-1β no cólon; ▪ ↓ atividade de MPO o cólon; ▪ ↓ ativação de NF-κB no cólon; ▪ ↓ativação e atividade de MAPK p38 no cólon	▪↓ Escore de dano macroscópico e histológico no cólon; ▪ Atenuou a perda de peso corporal
≥ 2.0% (w/w) da dieta							
Samba-Mondonga et al., 2019 [45]	Camundongos BALB/c a C57BL/6 fêmeas; 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 2.0%; ▪ 15 dias no total – antes da indução da colite	▪ Colite + curcumina;	▪ ↑ expressão de lipocalina 2 no colon em camundongos BALB/c e C57BL/6; ▪ ↓ expressão de MyD88 no colon em camundongos C57BL/6	▪ ↓ concentração de ferro em baço e fígado; ▪ ↓ Valores de hemácias, hemoglobina, volume corpuscular médio e hamatócrito; ▪ ↓ níveis de ferro sérico *vs* grupo Controle+Curcumina; ▪ ↓ expressão de hepcidin; ▪ ↑ Perda de peso corporal, DAI e escore de dano histológico no cólon; ▪ ↑ Diarreia em camundongos C57BL/6

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
Motawi et al., 2012 [72]	Ratos Albino Wistar machos; 150 ± 10 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Padrão *Sigma*	▪ 2.0%; ▪ 8 dias no total – 33 dias antes, e 5 dias depois da indução da colite	▪Colite + curcumina padrão *Sigma*;	▪ ↓ níveis séricos de TNF-α e •ON; ▪ ↓ atividade de MPO e níveis de •ON no cólon; ▪ ↓ expressão de MMP-1, MMP-3 e TIMP-1 no cólon	▪ ↓Escore de dano histológico no cólon; ▪ ↓ Hidroxiprolina no cólon; ▪ ↓Níveis séricos de ceruloplasmina
Billerey-Larmonier et al, 2008 [73]	Camundongos BALB/c e SJL/J mice; 6 machos, 18 – 21 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (97%)	▪ 2.0%; ▪ 9 ias no total – 2 ias antes, e 7 dias depois da indução da colite	▪ Colite + curcumina	▪Normalizou a expressão de genes colonios associados ao processo inflamatório[17]; ▪ ↓ expressão de TNF-α no cólon	▪ ↑ Taxas de sobrevivência; ▪ ↓Escore de dano histológico; ▪ Atenuou a perda de peso corporal
Deguchi et al., 2007 [50]	Camundongos BALB/c machos; 6 - 8 semanas	SSD	**Curcumina:** ▪ Pureza inespecificada	▪ 2.0%; ▪ 14 dias no total – durante a indução da colite	▪ Colite + curcumina	▪ ↓ atividade de MPO no cólon; ▪ ↓ células CD4 e CD8 no cólon; ▪ ↓ ativação de Nf-κB p65 no cólon; ▪ ↑ativação de IκB no cólon	▪ Reverteu a perda de peso corporal; ▪ ↓ DAI e escore de dano histológico; ▪ Reverteu o encurtamento do cólon e relação peso do cólon (mg) / comprimento do cólon (mm)
Jian et al., 2005 [46]	Ratos Wistar SPF machos; 10 -12 semanas, 200 -250 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (95%)	▪2.0% ▪ 3 dias antes (a) ou imediatamente após (b) indução da colite	▪ Colite + 2.0% de curcumina antes da indução da colite; ▪ Colite + 2.0% de curcumina depois da indução da colite; ▪ Colite + sulfasalazina (0.5% na dieta)	▪ ↓ atividade de NF-κB no cólon (a,b,c); ▪ ↓ degradação de IκB no cólon (a,b,c); ▪ ↓ expressão de IL-1β no cólon (a,b,c); ▪ ↑ expressão de IL-10 no cólon (a,b,c)	▪ ↑ Taxa de sobrevivência (a, c); ▪ ↓ Escore de dano histológico no cólon (a, b, c)
Sugimoto et al., 2002 [74]	Camundongos Male C57BL/6 e BALB/c machos; 7 - 8 semanas, 21 – 23 g	TNBS	**Curcumina:** ▪ Pura (99.9%)	▪ 0.5% (a); 2.0% # (b) ou 5.0% (c); por 7 dias no total – iniciando imediatamente após a indução da colite e mantida por 7 dias; ▪ 2% (d) – 3 dias no total – antes da indução da colite; ▪2% (e) – 2 dias no total – depois da indução da	▪Colite + 0.5% depois da indução da colite; ▪Colite + 2.0 % depois da indução da colite; ▪Colite + 5.0% depois da indução da colite; ▪Colite + 2.0% por 3 dias antes da	▪ ↓ ativação de NF-κB e p65 no cólon (b); ▪ ↑ ativação de IκB no cólon (b); ▪ ↓ expressão de IL-6, IFN-γ, TNF-α e IL-12 o cólon (b); ▪ ↓ células Mac-1-positivas o cólon (b); ▪ ↑ células IκB-positiva no cólon (b)	**Nos camundongos C57BL/6:** ▪ ↓ Mortalidade (d); ▪ ↓ Escore de dano histológico (b, c, d); ▪ Atenuou perda de peso corporal (b); **Nos camundnogos BALB/c**: ▪ Atenuou perda de peso corporal (b, c, d)

Autor, ano	Sexo/ Epécies/ idade e/ou peso corporal	Modelo experimental de DII	Apresentação da suplementação	Doses/ tempo de suplementação/ via de admnistração	Grupos de tratamento	Efeitos na inflamação e extresse nitroxidativo	Efeitos clínicos, metabólicos, macroscópicos e histológicos
				colite	indução da colite; ▪Colite + 2.0% por 2 dias depois da indução da colite		

[1]Microesferas de quitosana revestidas de Eudragit contendo curcumina; [2]Nanocristais de curcumina revestidos com quitosana; [3]Nanopartículas de núcleo-shell multicamadas; [4]Nanopartículas de núcleo-shell multicamadas incubadas em solução de acetato ftalato de celulose; [5]Nanopartículas contendo curcumina; [6]Nanocarreadores de grau alimentício compostos de ácido tânico revestido, albumina de soro humano com ligação cruzada genipina para encapsular curcumina; [7]Policurcumina anfifílica, resultante da conjugação de polietilenoglicol e curcumina com ligações dissulfeto; [8]Eudragit S100 / formulação de micropartículas poli (lactide-colícolida) (com uma razão de peso de 1:2) contendo curcumina; [9]Microsponjas carregadas com curcumina usando Eudragit e porogênio solúvel em água; [10]Formulação de curcumin + óleo essencial de cúrcuma; [11]De acordo com uma pontuação AWR (reflexo de retirada abdominal) com critérios de Al-Chaer; Kawasaki e Pasricha, 2000; [12]O artigo apresenta a avaliação dos resultados nos dias 2, 4 e 7 de intervenção. Dado o alto número de resultados, neste estudo, optou-se por utilizar dados do 7º dia de intervenção; [13]Fórmula patenteada contendo curcumina (curcumina livre; Curcuminglucuronida; Curcuminasulfato) com lecitina de soja; [14]Extrato padronizado de *Curcuma longa* contendo 78% de curcuminoides, 72% dos quais é curcumina, 18,08% demetoxicurcumina e 9,42% bisdemethoxicurcumina; [15]Preparação de micrograânulos solúveis de fibra de feno grego impregnadas com curcumina; [16]Resultados obtidos por análises transcriômicas e proteômicas do cólon; [17]Resultados obtidos por análises transcriômicas do cólon; #doses ou fórmulas que obtiveram melhores resultados no estudo.

Legenda: ↑, aumento; ↓, redução; a b c d e f, tratamentos diferentes; Atg12, protein 12 relacionada à autofagia; CAT, catalase; CCL17, C-C Motif Quimiocina Ligante 17; CDK, quinase dependente de ciclina; COX, ciclooxigenase; CTL, contagem total de leucócitos; CXCL5, C-X-C Motif Chemokine Ligand 5; DAI, índice de atividade da doença; DCNB, dinitroclorobenzeno; DII, doença inflamatória intestinal; DNA, ácido desoxiribonucleico; DNB, dinitrobenzeno; FA, fosfatase alcalina; FD-**4**, isotiocianato de fluoresceína-dextran **4**-kDa; FOXP3, caixa de forkhead P3; GALT, tecido linfoide associado ao intestino; GM-CSF, fator estimulante da colônia granulocito-macrófago; GPx, glutationa peroxidase; GSH, glutationa; IFN-γ, interferon-gama; IL, interleucina; IKKβ, inibidor kappa B quinase beta; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; JAK, Janus quinase; JNK, c-Jun N-terminal quinase; LC3-II, cadeia leve 3 da proteína associadas a microtúbulos; LDH, lactato desidrogenase; LPO, peroxidação lipídica; Mac-1, complexo de ataque de membrana 1; MAPK, quinase de proteína ativada por mitogênio; MDA, Malondialdeído; MHC II, complexo de histocompatibilidade principal II; MMP, metaloproteinase; MPO, mieloperoxidase; mTOR, alvo mamífero da rapamicina; MyD88, fator de diferenciação mieloide 88; NF-κB, fator nuclear kappa B; ON, óxido nítrico; PCR, proteína C-reativa; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; PGE2, prostaglandina E2; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PIASSS, inibidores de proteínas de STAT ativado; SIRT1, sirtuína 1; SOCS, supressor de proteínas de sinalização de citocinas; SOD, superóxido dismutase;SPF, *specific pathogen free* ; SSD, sulfato de sódio dextrana; STAT, transdutor de sinal e ativador de transcrição; TBARS, substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico; TGF-β, fator de transformação do crescimento beta 1; Th, células auxiliares T; TIMP, inibidor de tecido de metaloproteinase; TLR, receptor do tipo *toll*; TNBS, ácido trinitrobenzenossulfônico; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; Treg, células T regulatórias; TRPV1, receptor de potencial transitório vanilóide 1; vs, *versus*; WT, tipo selvage

Tabela 2. Avaliação do risco de viés dos estudos em animais, segundo a ferramenta da *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE)

Estudo	Risco de viés									
	Geração de sequência[1]	Característica de base[1]	Ocultação de alocação[1]	Alojamento aleatório[2]	Cegamento[2]	Avaliação aleatória do desfecho[3]	Cegamento[3]	Resultado dos desfechos incompleto[4]	Relato seletivo de desfechos[5]	Outras fontes de viés[6]
≤ 5 mg/kg dia/ 0.01 mmol/kg dia										
Chen et al., 2019* [23]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhou et al., 2019* [30]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Chen et al., 2018* [31]	Alto	Baixo	Acdlto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Sareen et al., 2014b* [32]	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
> 5 - 50 mg.kg.d^{-1} / 0.01 – 0.15 mmol.kg.d^{-1}										
Altinel et al., 2020 [49]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Oshi et al., 2020* [24]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Luo et al., 2020* [25]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhang et al., 2019 [62]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Kesharwani et al., 2018* [36]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Chen et al., 2017* [26]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Qiao et al., 2017* [37]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Beloqui et al., 2016* [27]	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Gopu et al., 2015 [51]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Xiao et al., 2015* [33]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Beloqui et al., 2014* [28]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Sareen et al., 2014ª* [34]	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Liu et al., 2013 [52]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Martelli et al., 2007 [63]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
100 - 200 mg.kg.d^{-1} / 0.25 – 0.50 mmol.kg.d^{-1}										
Wei et al., 2021 [53]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Incerto	Baixo	Baixo

Yang et al., 2018 [40]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhao et al., 2017 [54]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Toden et al., 2017 [41]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Yang et al., 2017 [55]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Bastaki et al, 2016[12] [78]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhao et al., 2016 [56]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Kao et al., 2016 [57]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Yildirim et al., 2016 [64]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhao et al., 2016 [58]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Topcu-Tarladacalisir et al., 2013 [65]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Yang et al., 2013 [66]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
Zeng et al., 2012 [59]	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Aldini et al., 2012 [60]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Lubbad et al., 2009 [67]	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Yadav et al., 2009b* [38]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Yadav et al., 2009b* [35]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Ung et al., 2009 [44]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Venkataranganna et al., 2007 [42]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Incerto
Camacho-Barquero et al., 2007 [61]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Ukil et al., 2003 [68]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
≥ 200 mg.kg.d^{-1} / 0.54 mmol.kg.d^{-1}										
Sheethal et al., 2020* [39]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Rotrekl et al., 2020* [43]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
<2.0% (w/w) da dieta										
Ohno et al., 2017 [29]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Cooney et al, 2016 [47]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Zhang et al., 2016 [48]	Incerto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Shigeshiro, Tanabe, Suzuki, 2013 [69]	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Nones et al., 2008 [75]	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

Larmonier et al., 2008 [79]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Salh et al., 2003 [71]	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
≥ 2.0% (w/w) da dieta										
Samba-Mondonga et al., 2019 [45]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Motawi et al., 2012 [72]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Billerey-Larmonier et al, 2008 [73]	Alto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Deguchi et al., 2007 [50]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto
Jian et al., 2005 [46]	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto	Incerto	Baixo	Incerto
Sugimoto et al., 2002 [74]	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto	Incerto	Baixo	Incerto

[1]Viés de seleção; [2]Viés de performance; [3]Viés de detecção; [4]Viés de atrito; [5]Viés de relato; [6]Outras fontes de viés; *Estudos cujo objetivo principal foi fabricar e testar formulações contendo curcumina. Portanto o relato do manuscrito tende a ser menos detalhado, o que pode resulatar na avaliação de riscos de vieses altos em vários domínios,

Legenda: DCNB = dinitroclorobenzeno; DNB = dinitrobenzeno; SSD = sulfato de sódio dextrana; SYRCLE = *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation*; TNBS = ácido trinitrobenzenossulfônico.

Tabela 3. Efeito da suplementação *Curcuma longa*/curcumina oral isolada/combinada na doença inflamatória intestinal em ensaios clínicos randomizados

Autor, ano, país	Situação clínica	Amostra, idade, sexo	Suplementação, dose, duração	Associação	Controle	Efeitos nas manifestações clínicas, parâmetros histológicos e de imagem	Efeitos nos biomarcadores de inflamação/estresse nitroxidativo, marcadores sorológicos e fecais
Banerjee et al., 2020 [17] Índia	CUI leve a moderada na forma ativa, em tratamento com dose máxima de mesalamina[1] por ao menos 4 semanas	▪ 69 pacientes; ▪ 18 - 70 anos; ▪ 26M/43F	▪ *Bioenhanced form of curcumin* (BEC) (sistema de entrega de medicamentos auto-micro emulsionando); ▪ 50 mg, duas vezes ao dia; ▪ 3 meses.	▪ Mesalamina retal (1.0 g) + oral (4.8 g)	▪ Placebo inespecificado + mesalamina	• ↑taxa de remissão clínica (escore parcial Mayo de 0 to 1) [55.9% *vs.* 5.7%, Δ%:50.2%,95% CI: 29.3 - 65.9; p < 0.01]; • ↑taxa de resposta clínica (redução ≥2 no escore parcial Mayo do valor de base) [58.82% vs. 28.6%, Δ%=30%, 95% CI: 6.8 -49.5; p=0.013]; ▪ ↑taxa de remissão endoscópica (escore endoscópico Mayo ≤ 1) [44% *vs.* 5.71%, Δ%=38.4%,95% CI: 18.5 - 55; p<0.001]	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**
Kumar et al., 2020 [22] Índia	CUI na form ativa	▪ 53 pacientes; ▪ 18 - 60 anos; ▪ 28 M/25 F	▪ Pó de *Curcuma longa*[2]; ▪ 10 g/dia; 8 semanas	▪ Mesalamina (2.4 g/dia)	▪ Placebo (amido de milho, cacau e dextrose em pó) + mesalamina	▪ **SEM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA** para melhora clínica	• ↑ taxa de pacientes com redução na CF em ao menos 25 pontos [83,3% vs 50%; *p*=0.034]
Sugimoto et al., 2020 [21] Japão	DC leve a moderada na forma ativa com manifestação no intestino delgado, grosso ou ambos	▪ 30 pacientes; ▪ 20 - 60 anos; ▪ 21M/9F	▪ Theracurmin® (nanopartículas altamente absorvíveis de curcumina); ▪ 360 mg/dia; ▪ 12 semanas	▪ Tratamento medicamentoso atual	▪ Placebo inespecificado + medicamentos	• ↑taxa de remissão clínica (CDAI < 150) [40% *vs* 0%; p=0,02]; • ↓escore CDAI [149 *vs* 203; p=0,035]; • ↑melhora de lesões anais na semana 8 [63,3% *vs* 0%; p=0,017]; ▪ Para a taxa de pacientes que apresentaram redução no escore CDAI de 70 pontos ou mais (CR-70), escore SESCD e taxa de remissão endoscópica (SESCD ≤ 4), não existiram diferenças significativas entre os grupos	• Para os marcadores inflamatórios sorologicos, incluindo PCR e Hb, não existiram diferenças significativas entre os grupos
Bommelaer et al., 2019 [80] França	DC com ressecção cirúrgica recente em íleo e/ou cólon com anastomose visível na ileocolonoscopia	▪ 62 pacientes; ▪ ≥18 anos; ▪ 22M/40F	▪ Curcumin, ▪ (Preparação com 95% de curcumina pura); ▪ 3 g/dia;	▪ Azatioprina ▪ (2–2,5 mg/kg dia)	▪ Placebo inespecificado + azatioprina	• ↑ taxa recorrência endoscópica pós-cirúrgica severa (índice Rutgeerts ≥ i3) [54,8% vs 25,5%; p=0,034]; ▪ **SEM DIFERENÇA**	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**

Autor, ano, país	Situação clínica	Amostra, idade, sexo	Suplementação, dose, duração	Associação	Controle	Efeitos nas manifestações clínicas, parâmetros histológicos e de imagem	Efeitos nos biomarcadores de inflamação/estresse nitroxidativo, marcadores sorológicos e fecais
			▪ 6 meses			**SIGNIFICATIVA** para a taxa de recorrência endoscópica pós-cirúrgica (Índice Rutgeerts ≥ i2a), taxa de recorrência clínica pós-cirúrgica (CDAI > 150) e qualidade de vida (IBD-Q)	
Sadeghi et al., 2020 [20] Irã	CUI leve a moderada na forma ativa	▪ 70 pacientes; ▪ 18 - 70 anos; ▪ 21 M/49 F	▪ Curcumina (extrato de açafrão)[3]; ▪ 1.500 mg/dia; ▪ 8 semanas	▪ Tratmento medicamentoso atual	▪ Placebo (maltodextrina) + medicamentos	• ↑ taxa de remissão clínica (SCCAI ≤ 2) [83,9% *vs* 43,8%; p=0,001]; • ↑ taxa de melhora clínica (redução ≥ 3 in SCCAI) [93,5% *vs* 59,4%; p<0,001][4]; • ↑qualidade de vida (IBDQ-9) [9.6 ± 7.1 *vs* 4.1 ± 7.8; p=0,006][4]; • ↓Escore SCCAI [–5.3 ± 1.4 *vs* –2.7 ± 2.0; p=0,001][4]	• ↓níveis de hs- PCR (mm/hr) [–1.6 ± 2.7 *vs* – 0.09 ± 2.4; p=0,02][4]; • ↓ níveis de VHS (µg/ml) [-6.3 ± 13.6 *vs* 3.7 ± 11.6; p=0,02][4]; • ↓Monócitos (%) [–0.5 ± 2.2 *vs* 0.82 ± 1.7; p=0,01][4]
Masoodi et al., 2018 [81] Irã	CUI leve a moderada na forma ativa	▪ 56 pacientes; ▪ ≥18 anos; ▪ 28M/28F	▪ Nanomicelas de curcuminóides; ▪ 240 mg/dia; ▪ 4 semanas	▪ Mesalamina (3 g/dia)	▪ Placebo inespecificado + mesalamina	• ↓ taxas de urgência de defecação [p=0,041]; • ↓Escore SCCAI [1.71 ± 1.84 vs 2.68 ± 2.09; p = 0.05]; • ↑ bem-estar clínico autorreferido pelo paciente [p=0,05]	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**
Kedia et al., 2017 [18] Índia	CUI leve a moderada na forma ativa	▪ 62 pacientes; ▪ ≥18 anos; ▪ 41M/21F	▪ Curcumina (pureza inespecificada) ▪ 450 mg/dia; ▪ 8 semanas	▪ Mesalamina (2,4g/dia)	▪ Placebo (corante comestível amarelo-caramelo) + mesalamina	▪ **SEM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA** para taxas de remissão (UCDAI ≤ 2) e reposta clínica (redução np UCDAI), falha no tratamento (aumento no UCDAI) [e] taxa de remissão endoscópica (Escore endoscópico de Baron de 0/1)	▪ **SEM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA** para Hb, VHS, CTL, ureia, ALT e níveis de proteínas totais e albumina
Lang et al., 2015 [19] Israel, China (Hong Kong), Chipre	CUI leve a moderada na forma ativa, em tratamento com dose otimizada[5] de mesalamina	▪ 50 pacientes; ▪ 18 - 70 anos; ▪ 33 M/17 F	▪ Curcumina ▪ (95% pureza); ▪ 3 g/dia; ▪ 1 mês	▪ Mesalamina rectal (1 g/4 g via enema ou 1 g via supositório) + oral (4,0 g)	Placebo inespecificado + mesalamine	• ↑ taxa de remissão clínica (SCCAI ≤ 2) [OR, 42.2; 95% CI: 2.3–760; p=0,01]; • ↑ taxa de resposta clínica (redução ≥ 3 in SCCAI) [OR, 13.2; 95% CI: 3.1–56.6; p < 0,01]; • ↑ taxa de remissão endoscópica (redução ≥ 1, com pontuação finalde 0 ou 1no escore endoscópico Mayo)	**PARÂMETROS NÃO AVALIADOS**

Autor, ano, país	Situação clínica	Amostra, idade, sexo	Suplementação, dose, duração	Associação	Controle	Efeitos nas manifestações clínicas, parâmetros histológicos e de imagem	Efeitos nos biomarcadores de inflamação/estresse nitroxidativo, marcadores sorológicos e fecais
						[OR, 20.7; 95% IC, 1.1–393; p=0,043]; • ↑taxa de melhora endoscópica (redução ≥ 1 no escore endoscópico Mayo) [OR, 30.1; 95% IC, 1.6–567; p < 0,01]; ▪ ↓taxa endoscópica média [–0.55 ± 0.79 *vs* +0.15 ±0.49; p=0,04]	

[1]Dose máxima de mesalamina oral (4,8 g/dia) e retal (1 g/dia supositório/enema); [2]Composição: Variedade de *Curcuma longa* variety contendo 4% of curcumina com dextrose e cacau em pó; [3]Composição: extrato de cúrcuma, magnésio estearato, ácido esteárico, dióxido de silicone e cápsula de gelatina; [4]Comparando as mudanças de valores entre os grupos placebo e curcumina; [5]Mesalamina oral (4.0 g/dia) e retal (1 a 4 g/dia via enema ou 1 g via supositório).
Legenda: ALT, alanina aminotransferase; CDAI; *Clinical Disease Activity Index*; CF, calprotectina fecal; CTL = contagem total de leucócitos; CUI = Colite ulcerative idiopática; DC; Doença de Crohn; F, feminino; Hb, Hemoglobina; hs-PCR, proteína C-reativa ultrassensível; IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ-9, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* composto por apenas 9 itens; IC, intervalo de confiança; M = masculino; OR, *odds ratio;* PCR, proteína C-reactiva; SCCAI = *Simple Clinical Colitis Activity Index*; SESCD = *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*; UCDAI = *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*; VHS, velocidade de hemossedimentação; *vs, versus.*

Tabela 4. Avaliação do risco de viés em ensaio clínicos randomizados segundo a ferramenta da colaboração Cochrane Collaboration tool (RoB)

	Risco de viés					
Study	**Geração da sequência aleatória[1]**	**Alocação sigilosa[1]**	**Cegamento de participantes e pesquisadores[2]**	**Cegamento de avaliadores de desfecho[3]**	**Dadoa ausentes de desfechos[4]**	**Relato seletivo de desfechos[5]**
Banerjee et al., 2020 [17]	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Kumar et al., 2020 [22]	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Sugimoto et al., 2020 [21]	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Incerto
Bommelaer et al., 2019 [80]	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Sadeghi et al., 2020 [20]	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Alto
Masoodi et al., 2018 [81]	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Kedia et al., 2017 [18]	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Lang et al., 2015 [19]	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto

[1]Viés de selção; [2]Viés de performance; [3]Viés de detecção; [4]Viés de atrito; [5]Viés de relato

Tabela 5. Resumo dos achados para avaliação da qualidade das evidências de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Avaliação da qualidade[a]							Número de pacientes		Efeitos		
Número de estudos	**Desenho do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	***Curcuma longa*/ Curcuminóides + medicamentos convencionais**	**Placebo + medicamentos convencionais**	**Relativo (IC 95%)**	**Qualidade (GRADE)**	**Importância**
Remissão Clínica (ITT)											
5	ECR	Sem limitações graves	Grave[b]	Sem imprecisão grave	Sem evidência indireta importante	Nenhuma	144	137	RR: 3,15 (1,22 – 8,10)	⊕⊕ Baixa	Importante
Resposta clínica (ITT)											
5	ECR	Sem limitações graves	Grave[c]	Sem imprecisão grave	Sem evidência indireta importante	Nenhuma	152	152	RR: 1,51 (0,94 – 2,41)	⊕⊕ Baixa	Importante
Remissão endoscópica (ITT)											
3	ECR	Sem limitações graves	Grave[b]	Sem imprecisão grave	Grave[d]	Nenhuma	83	78	RR: 2,91 (0,58 – 14,58)	⊕ Muito baixa	Importante

Legenda: ECR, ensaio clinic randomizado; GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; IC, intervalo de confiança; ITT, intenção em tratar; RR: risco relativo
a. Devido ao baixo número de estudos incluídos, não foi possível avaliar o viés de publicação.
b. Heterogeneidade com valor $I^2 > 70\%$.
c. Heterogeneidade com valor $I^2 > 60\%$.
d. Baixo número de estudos e amplo intervalo de confiança.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas selecionadas

MEDLINE (via PubMed)
((((((((((("inflammatory bowel disease") OR "bowel diseases, inflammatory") OR "idiopathic proctocolitis") OR "ulcerative colitis") OR "colitis") OR "Crohn Disease") OR "crohn's enteritis") OR "crohn's disease") OR "crohns disease")) AND ((((((("curcumin") OR "curcuma") OR "tumeric") OR "turmeric") OR "curcuma longa") OR "indian saffron"))*

Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)
("inflammatory bowel disease" OR "idiopathic proctocolitis" OR "ulcerative colitis" OR "Crohn disease" OR "Crohns disease") AND (“curcumin” OR "curcuma" OR "turmeric”)*

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)
((((((((((((inflammatory bowel disease) OR (bowel diseases, inflammatory)) OR (idiopathic proctocolitis))) OR (ulcerative colitis)) OR (crohn disease))))) AND (curcumin)) OR (curcuma))) OR (turmeric)))*

Science Direct
("inflammatory bowel disease" OR "bowel diseases inflammatory" OR "idiopathic proctocolitis" OR "ulcerative colitis" OR "Crohn Disease" OR "crohn's enteritis") AND (“curcumin” OR "curcuma" OR "tumeric")
Obs.: “Research articles” filter was active.

Clinical Trials
Ulcerative colitis | Interventional Studies | Inflammatory Bowel Diseases | Curcumin | Adult, Older Adult
Obs.: “Advanced Search”; Condition or disease: Inflammatory Bowel Diseases + Other terms: ulcerative colitis + Study type: Interventional Studies (Clinical Trials); Age: Adult (18-64) + Older adult (65+); Intervention/treatment: curcumin

Quadro 2. Ferramentas utilizadas por ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise para avaliar sinais e sintomas da colite ulcerativa e doença de Crohn: *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI), *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (Mayo/UCDAI) e *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI).

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) [122]		Mayo Score* [123]		Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) [124]		Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [125]		
Frequência intestinal (dia) (1 por ocorrência)	Escore	Frequência intestinal	Escore	Frequência intestinal	Escore	Por sete dias	Escore	
0 - 3	0	N° normal de fezes para o paciente	0	Normal	0	Número de fezes líquidas ou muito macias por dia	2 pontos p/ evacuação	
4 - 6	1	1 - 2 fezes mais do que o normal	1	1 - 2 fezes/dia> normal	1	Ajuste se usar medicamentos de controle de diarreia	30	
7 - 9	2	3 - 4 fezes mais que o normal	2	3 - 4 fezes/dia> normal	2			
> 9	3	5 ou mais fezes que o normal	3	> 4 fezes/dia > normal	3			
Frequência intestinal (noite)	Escore	Sangramento retal	Escore	Sangramento retal	Escore	Classificação de dor abdominal	Escore (x5)	
0	0	Sangue não observado	0	Não	0	Nenhuma	0	
1 - 3	1	Rajadas de sangue com fezes menos da metade do tempo	1	Rajadas de sangue	1	Média	1	
4 - 6	2	Sangue óbvio nas fezes na maioria do tempo	2	Sangramento óbvio	2	Moderada	2	
		Predominância de sangue nas fezes	3	Predominância de sangue	3	Severa	3	
Urgência de defecação	Escore	Achados de proctosigmoidoscopia flexível	Escore	Aparência da mucosa	Escore	Classificação de bem-estar geral	Escore (X 7)	
Nenhuma	0	Normal ou doença inativa	0	Normal	0	Bem	0	
Preocupante	1	Doença moderada (eritema, redução do padrão vascular, friabilidade leve)	1	Friabilidade leve	1	Levemente abaixo do normal	1	
Imediata (banheiro nas proximidades)	2	Friabilidade moderada	2	Friabilidade moderada	2	Ruim	2	
Incontinência	3	Doença severa (sangramento espontâneo, ulceração)	3	Exudação, sangramento espontâneo	3	Muito ruim	3	
						Terrível	4	
Sangue nas fezes	Escore	Avaliação médica global	Escore	Avaliação médica da atividade da doença	Escore	Número de complicações (20 por manifestação)	Escore (X 20)	
Nenhuma	0	Normal	0	Normal	0	Artralgia eritema nodoso, irite, uveite, doença anal (fissura, fístula, etc.),	Sim = 1	Não = 0
Traços	1	Doença leve	1	Leve	1			
Ocasionalme	2	Doença	2	Moderada	2			

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) [122]			Mayo Score* [123]		Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) [124]		Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [125]		
nte franco (<50% da defecação)			moderada				fístula externa (enterocutânea/vesicular/vaginal, etc.), febre > 38.7°C		
Geralmente franco (>50% da defecação)	3		Doença severa	3	Severa	3			
Bem-estar geral (0 - 10)	Escore						Massa abdominal	Escore (X 10)	
≥ Muito	0						Nenhum	0	
6 = Ligeiramente abaixo do par	1						Ambíguo	2	
5 = Ruim	2						Atual	10	
4 = Muito ruim	3								
<4 Terrível	4								
Manifestações extraintestinais (1 / manifestação)	Escore						Hematócrito, % diminuição do valor esperado	Escore	
Artrite, uveíte, eritema nodoso, pioedema gangrenoso	Sim = 1	Não = 0					Desvio absoluto de hematócrito de 47% em homens ou 42% em mulheres	6 pontos por percentual de desvio	
							Peso corporal, % diminuição do valor esperado	Escore	
							Desvio percentual do peso padrão	1 ponto por percentual de desvio	
ESCORE MÁXIMO	19		ESCORE MÁXIMO	12	ESCORE MÁXIMO	12	ESCORE MÁXIMO	600	

Figura 1. Fluxograma com os principais resultados da pesquisa nas bases de dados

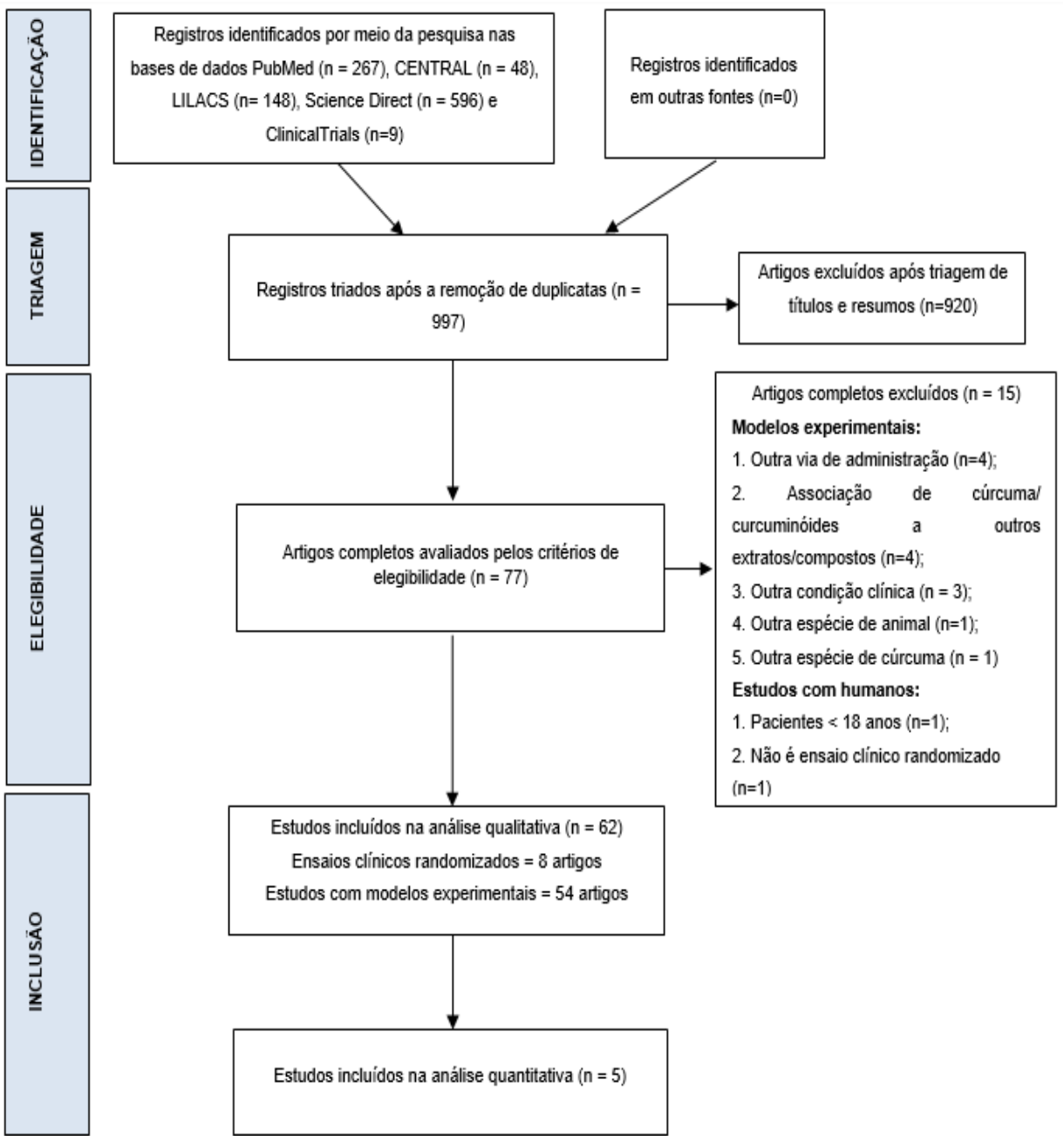


Figura 2. *Forest plot* para remissão clínica induzida pelo extrato *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B).

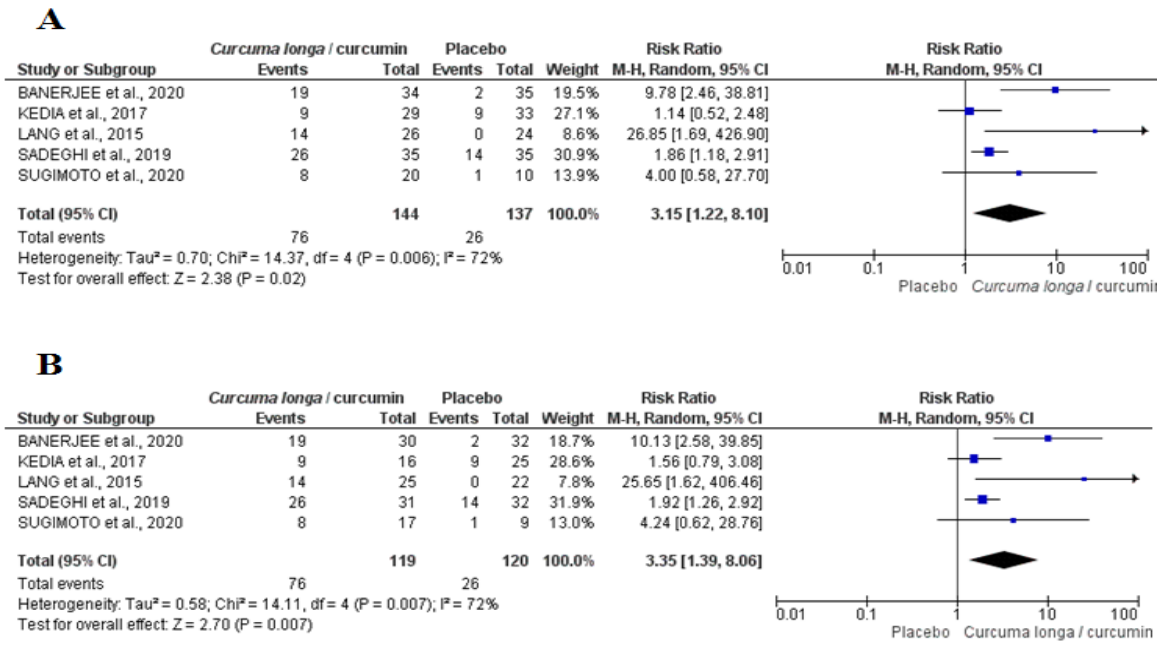


Figura 3. *Forest plot* para resposta clínica induzida por *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B).

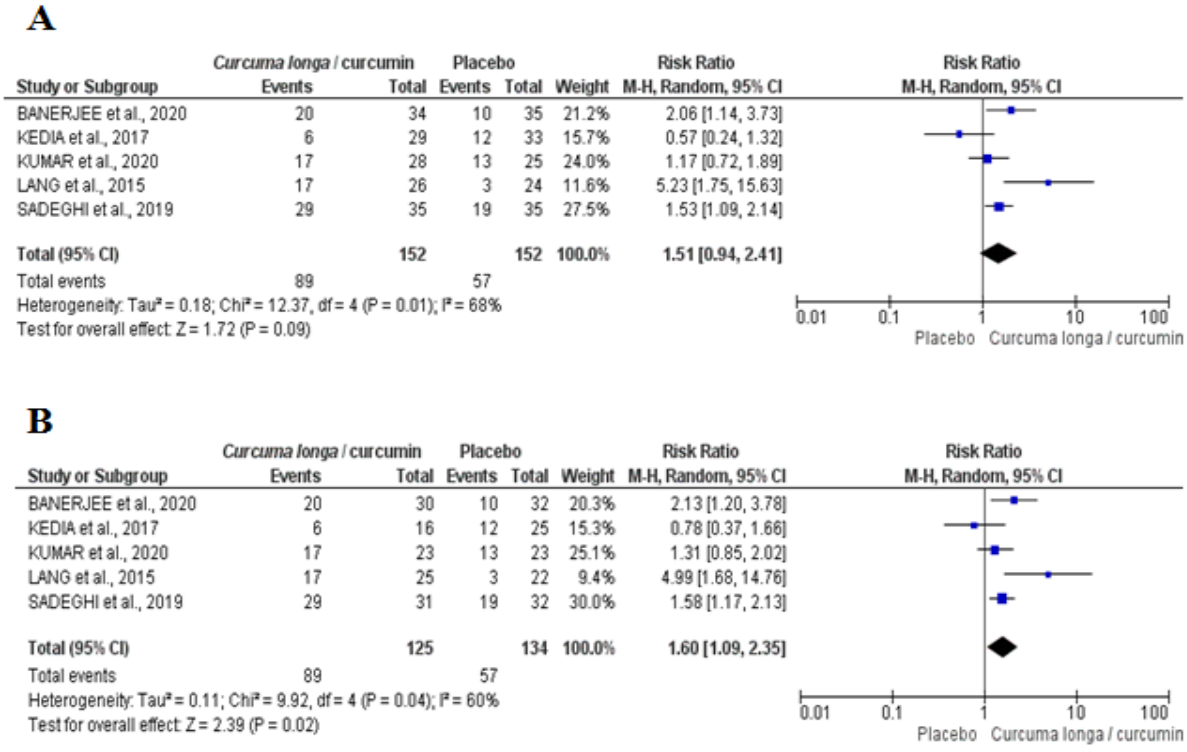
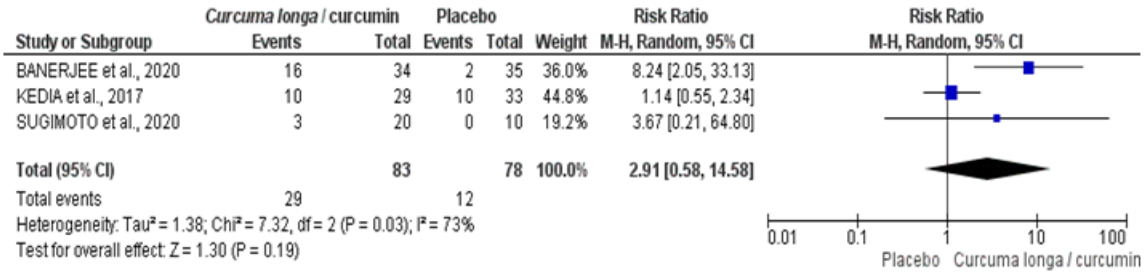
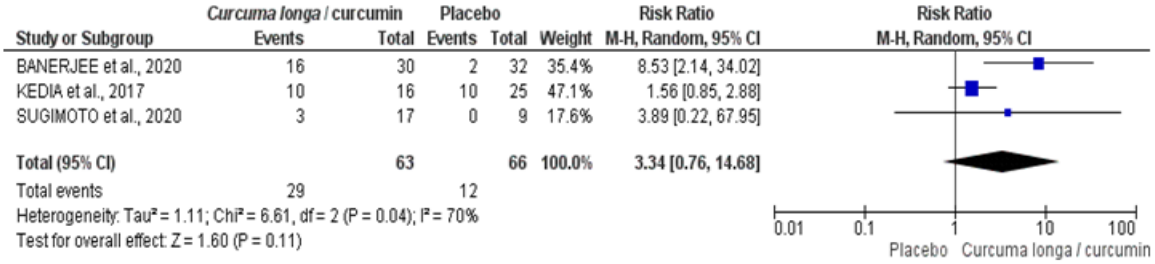


Figura 4. *Forest plot* para remissão endoscópica induzida por *Curcuma longa* ou curcumina associada à terapia medicamentosa de acordo com ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise: ITT (intenção em tratar) (A) ou PP (por protocolo) (B).

A



B



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática realizada com estudos de modelos animais de colite evidenciou que a suplementação oral de *Curcuma longa* ou seus curcuminóides pode ser benéfica ao melhorar a atividade macroscópica, histológica e/ou funcional e atenuar as respostas nitroxidativas e inflamatórias nos animais suplementados. Quanto à revisão sistemática com metanálise realizada com ensaios clínicos randomizados (ECR), a suplementação se mostrou eficaz e segura quando associada ao tratmento medicamentoso, especialmente por aumentar sinifcativamente a taxa de pacientes que entraram em remissão clínica ou apresentaram resposta clínica após a suplementação. Portanto, pode ser considerada como uma opção terapêutica alternativa complementar. É válido pontuar que os ECR, no entanto, não realizaram análises sobre o impacto no estresse nitroxidativo e atividade anti-inflamatória da *Curcuma longa* e seus curcuminóides. A literatura carece ainda, de evidências consolidadas acerca das melhores opções de: dose, momento da suplementação (fase sintomática ou assintomática), duração do tratamento e características da fórmula utilizada (nanopartículas e associações, curcumina pura, extrato de açafrão). Deste modo, a prespectiva é que estudos futuros possam elucidar estas questões ainda não respondidas.

5 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, B. P.; AHMED, T.; ALI, T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *In*: **Handbook of Experimental Pharmacology**. [s.l: s.n.]. p. 115–146, 2017. DOI: 10.1007/164_2016_122. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_122.

ADIBIAN, M. et al. The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytother Res.**, v. 33, n. 5, p. 1374-1383, maio 2019 doi: 10.1002/ptr.6328. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30864188.

ARAÚJO, O. R. P. de. **Avaliação da Capacidade Antioxidante e Anti-Inflamatória da Curcuma Longa, em Diferentes Tecidos de Camundongos Saudáveis e/ou com Colite Ulcerativa Moderada Induzida por Sulfato de Sódio Dextrana.** 2019. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas. Maceió, p. 142. 2019. Disponível em: http://www.repositorio.ufal.br/bitstream/riufal/5281/1/Avalia%c3%a7%c3%a3o%20da%20capacidade%20antioxidante%20e%20anti-inflamat%c3%b3ria%20da%20Curcuma%20Longa%2c%20em%20diferentes%20tecidos%20de%20camundongos%20saud%c3%a1veis%20eou%20com%20colite%20ulcerativa%20moderada%20induzida%20por%20sulfato%20de%20s%c3%b3dio%20dextrana.pdf.

AGGARWAL, M. L.; CHACKO, K. M.; KURUVILLA, B. T. Systematic and comprehensive investigation of the toxicity of curcuminoid-essential oil complex: A bioavailable turmeric formulation. **Molecular Medicine Reports**, *[S. l.]*, v. 13, n. 1, p. 592–604, 2016. DOI: 10.3892/mmr.2015.4579. Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2015.4579.

AL MIJAN, M.; LIM, B. O. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. **World Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 24, n. 25, p. 2673–2685, 2018. DOI: 10.3748/wjg.v24.i25.2673.

ALI, B. et al. Curcumin Ameliorates Kidney Function and Oxidative Stress in Experimental Chronic Kidney Disease. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 122, n. 1, p. 65–73, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bcpt.12817

ANDERSEN, N. N. et al. Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: Nationwide Danish cohort study. **BMJ (Online)**, *[S. l.]*, v. 350, 2015. DOI: 10.1136/bmj.h2809.

ANTIGA, E. et al. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. **Biomed Res Int.**, 283634, 2015. doi: 10.1155/2015/283634. Epub 2015 May 18. PMID: 26090395; PMCID: PMC4450233.

ARAFA, H. M. M. et al. Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis murine model. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, England, v. 47, n. 6, p. 1311–1317, 2009. DOI: 10.1016/j.fct.2009.03.003.

ASAWANONDA, P.; KLAHAN, S. O. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: A preliminary randomized controlled study. **Photomedicine and Laser Surgery**, *[S. l.]*, v. 28, n. 5, p. 679–684, 2010. DOI: 10.1089/pho.2009.2637.

AVASARALA, S. et al. Curcumin Modulates the Inflammatory Response and Inhibits Subsequent Fibrosis in a Mouse Model of Viral-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. **PLoS ONE**, *[S. l.]*, v. 8, n. 2, p. 1–13, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0057285.

AVIELLO, G.; Ulla, G. K. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract. ***Mucosal immunology***., v 11, n. 4, p. 1011-1023, 2018. doi:10.1038/s41385-018-0021-8. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41385-018-0021-8.

BALESTRIERI, P. et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, *[S. l.]*, v. 12, n. 2, p. 372, 2020. DOI: 10.3390/nu12020372. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/372.

BALIGA, M. S. et al. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. **Food & function**, England, v. 3, n. 11, p. 1109–1117, 2012. DOI: 10.1039/c2fo30097d.

BALMUS, I. et al. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. **Saudi Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 22, n. 1, p. 3–17, 2016. DOI: 10.4103/1319-3767.173753.

BARNES, P. J.; ADCOCK, I. M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. **Lancet**, v. 373, n. 9678, p. 1915–1917, 2009.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, *[S. l.]*, v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000100021. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000100021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

BARRETO, I. J. Y. et al. Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia. **Revista Colombiana de Gastroenterologia**, *[S. l.]*, v. 25, n. 2, p. 107–111, 2010.

BASTAKI, S. M. A. et al. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. **BMC complementary and alternative medicine**, *[S. l.]*, v. 16, p. 72, 2016. DOI: 10.1186/s12906-016-1057-5.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade: [revisão] TT - Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation: [review]. **Arq. bras. endocrinol. metab**, *[S. l.]*, v. 53, n. 5, p. 646–656, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp.

BAUM, L.; NG, A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. **Journal of Alzheimer's Disease**, *[S. l.]*, v. 6, n. 4, p. 367–377, 2004. DOI: 10.3233/JAD-2004-6403. Disponível em: https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2004-6403.

BEDARD, K.; KRAUSE, K-H. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. **Physiological Reviews**, *[S. l.]*, v. 87, n. 1, p. 245–313, 2007. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005. Disponível em: https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00044.2005.

BELCARO, G. et al. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. **Altern Med Rev.**, v. 15, n 4, p. 337-44, dez 2010. PMID: 21194249.

BERGMAN, J. et al. Curcumin as an Add-On to Antidepressive Treatment. **Clinical Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 36, n. 3, p. 73–77, 2013. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31828ef969. Disponível em: https://journals.lww.com/00002826-201305000-00001.

BERNSTEIN, C. N. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. **American Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 101, n. 7, p. 1559–1568, 2006. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.

BEST, W. R. Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 12, n. 4, p. 304–310, 2006. DOI: 10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/12/4/304-310/4682686.

BEWTRA, M. et al. An Optimized Patient-reported Ulcerative Colitis Disease Activity Measure Derived from the Mayo Score and the Simple Clinical Colitis Activity Index. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 20, n. 6, p. 1, 2014. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000053. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/20/6/1070-1078/4579081.

BHAT, A. et al. Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors**, *[S. l.]*, v. 45, n. 5, p. 666–689, 2019. DOI: 10.1002/biof.1533.

BROWN, G. 5-aminosalicylic acid-associated myocarditis and pericarditis: A narrative review. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, *[S. l.]*, v. 69, n. 6, p. 466–472, 2016. DOI: 10.4212/cjhp.v69i6.1610.

BHATTACHARYYA, A. et al. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, 2014.

BIRUDARAJU, D. et al. A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma-linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Clin Nutr ESPEN**., v. 35, p. 174-179, fev 2020. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.09.011. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31987113.

BRUMATTI, L. V. et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: Potential andlimits of

innovative treatments. **Molecules**, *[S. l.]*, v. 19, n. 12, p. 21127–21153, 2014. DOI: 10.3390/molecules191221127.

BRUNET, E. et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. **Annals of Medicine**, *[S. l.]*, v. 50, n. 7, p. 613–619, 2018. DOI: 10.1080/07853890.2018.1523550. Disponível em: https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1523550.

BRYANT, R. V. et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. **Gut**, n. 65, v. 3, p. 408-414, 2016.

BUENAVIDA, G. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. **Acta gastroenterologica Latinoamericana**, *[S. l.]*, v. 41, n. 4, p. 281–7, 2011. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22292223.

CALDERÓN, M. et al. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. **Value in Health Regional Issues**, v. 17, p. 126–134, 2018.

CAMACHO-BARQUERO, L. et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. **International immunopharmacology**, Netherlands, v. 7, n. 3, p. 333–342, 2007. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.006.

CAMPBELL, M. S. et al. Influence of enhanced bioavailable curcumin on obesity-associated cardiovascular disease risk factors and arterial function: A double-blinded, randomized, controlled trial. **Nutrition**, v. 62, p. 135-139, jun 2019. doi: 10.1016/j.nut.2019.01.002. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30889454.

CAMUESCO, D. et al. Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis. **Clinical Nutrition**, *[S. l.]*, v. 25, n. 3, p. 466–476, 2006. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.12.009.

CASANOVA, M. J. et al. Prevalence of malnutrition and nutritional characteristics of patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, *[S. l.]*, v. 11, n. 12, p. 1430–1439, 2017. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx102.

CHARPENTIER, C. et al. Dietary n-3 PUFA may attenuate experimental colitis. **Mediators of Inflammation**, *[S. l.]*, v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/8430614.

CHAN, S. S. et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**., v. 39, n. 8, p. 834-42, abr 2014. doi: 10.1111/apt.12670. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24611981; PMCID: PMC4114542.

CHEN, C-Y.; YANG, W-L.; KUO, S-Y. Cytotoxic Activity and Cell Cycle Analysis of Hexahydrocurcumin on SW 480 Human Colorectal Cancer Cells. **Natural Product Communications**, *[S. l.]*, v. 6, n. 11, p. 1934578X1100601, 2011. DOI: 10.1177/1934578X1100601126. Disponível em:

http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X1100601126.

CHEN, P. et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Medicine**, *[S. l.]*, v. 7, n. April, p. 1–17, 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123.

CHEN, Q. et al. Oral administration of colitis tissue-accumulating porous nanoparticles for ulcerative colitis therapy. **International journal of pharmaceutics**, Netherlands, v. 557, p. 135–144, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.046.

CHEN, X. et al. Cytochrome b5 protects photoreceptors from light stress-induced lipid peroxidation and retinal degeneration. **npj Aging and Mechanisms of Disease**, *[S. l.]*, v. 3, n. 1, p. 18, 2017. DOI: 10.1038/s41514-017-0019-6. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41514-017-0019-6.

CHENG, D. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and PKPD Modeling of Curcumin in Regulating Antioxidant and Epigenetic Gene Expression in Healthy Human Volunteers. **Molecular Pharmaceutics**, *[S. l.]*, v. 16, n. 5, p. 1881–1889, 2019. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01246.

CHONGTHAM, A.; AGRAWAL, N. Curcumin modulates cell death and is protective in Huntington's disease model. **Scientific Reports**, *[S. l.]*, v. 6, n. 1, p. 18736, 2016. DOI: 10.1038/srep18736. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/srep18736.

CHUENGSAMARN, S. et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. **The Journal of nutritional biochemistry**, United States, v. 25, n. 2, p. 144–150, 2014. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.013.

COCCIA, M. et al. IL-1β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4 + Th17 cells. **Journal of Experimental Medicine**, *[S. l.]*, v. 209, n. 9, p. 1595–1609, 2012. DOI: 10.1084/jem.20111453.

COHN, H. M.; DAVE, M.; LOFTUS, E. V. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 23, n. 8, p. 1301–1315, 2017. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001199.

COONEY, J. M. et al. A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon inflammation in the Mdr1a-/- mouse model of inflammatory bowel disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 27, p. 181–192, 2016. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.030.

COSNES, J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 140, n. 6, p. 1785- 1794.e4, 2011. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055.

COX, K. H. M.; PIPINGAS, A.; SCHOLEY, A. B. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. **Journal of Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 29, n. 5, p. 642–651, 2015. DOI:

10.1177/0269881114552744.

CUI, L.; MIAO, J.; CUI, L. Cytotoxic Effect of Curcumin on Malaria Parasite Plasmodium falciparum: Inhibition of Histone Acetylation and Generation of Reactive Oxygen Species. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, *[S. l.]*, v. 51, n. 2, p. 488–494, 2007. DOI: 10.1128/AAC.01238-06. Disponível em: https://aac.asm.org/content/51/2/488.

D'ARGENIO, G. et al. Apple polyphenols extract (APE) improves colon damage in a rat model of colitis. **Digestive and Liver Disease**, *[S. l.]*, v. 44, n. 7, p. 555–562, 2012. DOI: 10.1016/j.dld.2012.01.009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.01.009.

DAS, L.; VINAYAK, M. Curcumin attenuates carcinogenesis by down regulating proinflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1α and IL-1β) via modulation of AP-1 and NF-IL6 in lymphoma bearing mice. **Int Immunopharmacol**., v. 20, n.1, p. 141-7, maio 2014. doi: 10.1016/j.intimp.2014.02.024. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24613204.

DE BARROS, P. A. C.; DA SILVA, A. M. R.; LINS NETO, M. Á. D. F. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doenc¸a inflamatória intestinal, Que fazem uso da terapia biológica, Atendidos em um hospital da rede pública de alagoas. **Journal of Coloproctology**, *[S. l.]*, v. 34, n. 3, p. 131–135, 2014. DOI: 10.1016/j.jcol.2014.05.004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2014.05.004.

DEGUCHI, Y. et al. Curcumin prevents the development of dextran sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. **Digestive diseases and sciences,** v. 52, n. 11, p. 2993-8, 2007.

D'HAENS, G. R. et al. Early Lesions of Recurrent Crohn's Disease Caused by Infusion of Intestinal Contents in Excluded Ileum. **Gastroenterology**, v. 114, n. 2, p. 262-267, 1998.

DENG, Z.; HU, J.; & LIU, S. Reactive Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Species (RONSS) - Responsive Polymersomes for Triggered Drug Release. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 38, n.11, 2017.

DESAI, N.; MOMIN, M. Colon targeted bioadhesive pellets of curcumin and cyclosporine for improved management of inflammatory bowel disease. **Drug delivery and translational research**, United States, v. 10, n. 5, p. 1288–1301, 2020. DOI: 10.1007/s13346-020-00756-x.

DESHPANDE, S. et al. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. **Toxicology Letters**, *[S. l.]*, v. 95, n. 3, p. 183–193, 1998. DOI: 10.1016/S0378-4274(98)00035-6. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427498000356.

DESREUMAUX, P.; GHOSH, S. Review article: Mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - New evidence. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, *[S. l.]*, v. 24, n. SUPPL. 1, p. 2–9, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03069.x.

DOVIGO, L. N. et al. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of Candida albicans in a murine model of oral candidiasis. **Medical Mycology**, *[S. l.]*, v. 51, n. 3, p. 243–251, 2013. DOI: 10.3109/13693786.2012.714081.

DROBNIC, F. et al. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial. **J Int Soc Sports Nutr**., n. 18, v. 11, p. 31, jun 2014. doi: 10.1186/1550-2783-11-31. PMID: 24982601; PMCID: PMC4074833.

DUDZIŃSKA, E. et al. Oxidative stress and effect of treatment on the oxidation product decomposition processes in IBD. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, *[S. l.]*, v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/7918261.

DUFF, W. et al. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. **World Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 24, n. 28, p. 3055–3070, 2018. DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3055.

ERFANIZADEH, M. et al. Curcumin prevents neuronal loss and structural changes in the superior cervical (sympathetic) ganglion induced by chronic sleep deprivation, in the rat model. **Biol. Res**, *[S. l.]*, v. 53, p. 31, 2020. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp.

ESATBEYOGLU, T. et al. Curcumin-from molecule to biological function. **Angewandte Chemie - International Edition**, *[S. l.]*, v. 51, n. 22, p. 5308–5332, 2012. DOI: 10.1002/anie.201107724.

FANG, Y. Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. **Nutrition**, v. 18, n. 10, p. 872-9, out 2002. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00916-4. PMID: 12361782.

FEAGAN, B. G. et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. **N Engl J Med**., v. 352, n. 24, p. 2499-2507, 2005.

FEAGAN, B. G. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, *[S. l.]*, v. 375, n. 20, p. 1946–1960, 2016. DOI: 10.1056/nejmoa1602773.

FLYNN, S.; EISENSTEIN, S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. **Surgical Clinics of North America**, *[S. l.]*, v. 99, n. 6, p. 1051–1062, 2019. DOI: 10.1016/j.suc.2019.08.001.

FONTES, S. M. S. ***Curcuma Longa L*. Caracterização Química e Estudo da Capacidade Antioxidante.** 2018. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018. Disponível em: https://core.ac.uk/download/296897243.pdf.

FRIEDRICH, M.; POHIN, M.; POWRIE, F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. **Immunity**, *[S. l.]*, v. 50, n. 4, p. 992–1006, 2019. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.017.

FUNAMOTO, M. et al. Effects of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **J Diabetes Res**., v. 23, 82082 37, nov. 2019. doi: 10.1155/2019/8208237. PMID: 31871950; PMCID: PMC6906884.

FUNK, J. L. et al. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. **Journal of Natural Products**, *[S. l.]*, v. 69, n. 3, p. 351–355, 2006. DOI: 10.1021/np050327j.

GANIGER, S. et al. A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. **Food and Chemical Toxicology**, *[S. l.]*, v. 45, n. 1, p. 64–69, 2007. DOI: 10.1016/j.fct.2006.07.016. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691506002043.

GEARRY, R. B. et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: Results of an epidemiologic study. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 12, n. 10, p. 936–943, 2006. DOI: 10.1097/01.mib.0000231572.88806.b9.

GEBOES, K. et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. **Gut**, v. 47, n. 3, p. 404- 409, 2000.

GIONCHETTI, P. et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, *[S. l.]*, v. 13, n. 6, p. 713–718, 1999. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00553.x. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2036.1999.00553.x.

GIORDANO, A.; TOMMONARO, G. Curcumin and cancer. **Nutrients**, *[S. l.]*, v. 11, n. 10, p. 1–19, 2019. DOI: 10.3390/nu11102376.

GOEL, A.; BOLAND, C. R.; CHAUHAN, D. P. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. **Cancer Letters**, *[S. l.]*, v. 172, n. 2, p. 111–118, 2001. DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00655-3. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383501006553.

GOPU, B. et al. Protective Role of Curcumin and Flunixin Against Acetic Acid-Induced Inflammatory Bowel Disease via Modulating Inflammatory Mediators and Cytokine Profile in Rats. **Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer**, United States, v. 34, n. 4, p. 309–320, 2015. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2015013049.

GUAN, Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **J Immunol Res.**, 7247238, dez 2019. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 31886308; PMCID: PMC6914932.

GUAN, G.; LAN, S. Implications of Antioxidant Systems in Inflammatory Bowel Disease. **BioMed Research International**, *[S. l.]*, v. 2018, p. 1–7, 2018. DOI: 10.1155/2018/1290179. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1290179/.

GUPTA, R. B. et al. Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. **Gastroenterology,** v. 133, n. 4, p. 1099-105, 2007.

HAMOUDA, H. E. et al. P53 antibodies, metallothioneins, and oxidative stress markers in chronic ulcerative colitis with dysplasia. **World Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 17, n. 19, p. 2417–2423, 2011. DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2417.

HANAI, H. et al. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, *[S. l.]*, v. 4, n. 12, p. 1502–1506, 2006. a. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.08.008.

HALPIN, S. J.; FORD, A. C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. **J. Gastroenterol**., n. 107, v. 10, p. 1474–1482, 2012.

HANAUER, S. B.; STATHOPOULOS, G. Risk-Benefit Assessment of Drugs Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Drug Safety**, *[S. l.]*, v. 6, n. 3, p. 192–219, 1991. DOI: 10.2165/00002018-199106030-00005.

HATCHER, H. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, *[S. l.]*, v. 65, n. 11, p. 1631–1652, 2008. DOI: 10.1007/s00018-008-7452-4.

HAUSO, O.; MARTINSEN, T. C.; WALDUM, H. 5-Aminosalicylic acid, a specific drug for ulcerative colitis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 50, n. 8, p. 933–941, 2015. DOI: 10.3109/00365521.2015.1018937.

HAY, E. et al. Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview. **Chemico-Biological Interactions**, *[S. l.]*, v. 310, n. May, 2019. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108729.

HAZAREY, V. K.; SAKRIKAR, A. R.; GANVIR, S. M. Efficacy of curcumin in the treatment for oral submucous fibrosis - A randomized clinical trial. **J Oral Maxillofac Pathol.**, v. 19, n. 2, p. 145-52, maio -ago 2015. doi: 10.4103/0973-029X.164524. PMID: 26604488; PMCID: PMC4611920.

HEJAZI, J. et al. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. **Journal of Cancer Science and Therapy**, *[S. l.]*, v. 5, n. 10, p. 320–324, 2013. DOI: 10.4172/1948-5956.1000222.

HENGSTERMANN, S. et al. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, *[S. l.]*, v. 27, n. 4, p. 571–578, 2008. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.01.007.

HOWELLS, L. M. et al. Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial. **Journal of Nutrition**, *[S. l.]*, v. 149, n. 7, p. 1133–1139, 2019. DOI: 10.1093/jn/nxz029.

HSIANG, C. Y. et al. Ginger extract and zingerone ameliorated trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice via modulation of nuclear factor-κB activity and interleukin-1β signalling pathway. **Food Chemistry**, *[S. l.]*, v. 136, n. 1, p. 170–177, 2013. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.124. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.124.

HVAS, C. L. et al. Current, experimental, and future treatments in inflammatory bowel disease: a clinical review. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, *[S. l.]*, v. 40, n. 6, p. 446–460, 2018. DOI: 10.1080/08923973.2018.1469144. Disponível em:

https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1469144.

IACUCCI, M. et al. Beyond white light: optical enhancement in conjunction with magnification colonoscopy for the assessment of mucosal healing in ulcerative colitis. **Endoscopy**, v. 49, n. 6, p. 553-559, 2017.

IRESON, C. et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. **Cancer Research**, *[S. l.]*, v. 61, n. 3, p. 1058–1064, 2001.

ISAACS, K. L. et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 13, n. 10, p. 1250–1255, 2007. DOI: 10.1002/ibd.20187. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/10/1250-1255/4652264.

JÄGER, R.; PURPURA, M.; KERKSICK, C. M. Eight Weeks of a High Dose of Curcumin Supplementation May Attenuate Performance Decrements Following Muscle-Damaging Exercise. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1692, jul 2019. doi: 10.3390/nu11071692. PMID: 31340534; PMCID: PMC6683062.

JAMWAL, R. Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers [published correction appears in J Integr Med. 2019 Jul;17(4):310]. **J Integr Med.**, v. 16, n. 6, p. 362-374, 2018. doi:10.1016/j.joim.2018.07.001

JANTCHOU, P. et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. **Am J Gastroenterol**., v. 105, n. 10, p. 2195-201, out 2010. doi: 10.1038/ajg.2010.192. Epub 2010 May 11. PMID: 20461067.

JESS, T. et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: A danish population-based cohort study. **American Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 108, n. 12, p. 1869–1876, 2013. DOI: 10.1038/ajg.2013.249.

JIAN, Y-T. et al. Preventive and therapeutic effects of NF-kappaB inhibitor curcumin in rats colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid. **World journal of gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 11, n. 12, p. 1747–1752, 2005. DOI: 10.3748/wjg.v11.i12.1747.

JIN, H. et al. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway. **Oncology Reports**, *[S. l.]*, v. 34, n. 5, p. 2782–2789, 2015. DOI: 10.3892/or.2015.4258. Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2015.4258.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. **Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic**, United States, v. 14, n. 2, p. 141–153, 2009.

KAMALI, M. et al. Efficacy of the Punica granatum peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, *[S. l.]*, v. 21, n. 3, p. 141–146, 2015. DOI:

10.1016/j.ctcp.2015.03.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.03.001.

KANG, D. et al. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. **Biochimie**, *[S. l.]*, v. 123, p. 73–80, 2016. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.01.013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.01.013.

KAPLAN, G. G. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 2, n. Supplement_1, p. S6–S16, 2019. DOI: 10.1093/jcag/gwy054.

KARAMAN, M. et al. Effects of Curcumin on Lung Histopathology and Fungal Burden in a Mouse Model of Chronic Asthma and Oropharyngeal Candidiasis. **Archives of Medical Research**, *[S. l.]*, v. 42, n. 2, p. 79–87, 2011. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.011. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440911000129.

KARZOWICZ-BODALSKA, K. et al. Curcuma Longa as Medicinal Herb in the Treatment of Diabetic Complications. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v.74, n.2, p.605 - 610, 2017.

KESHARWANI, S. S. et al. Site-directed non-covalent polymer-drug complexes for inflammatory bowel disease (IBD): Formulation development, characterization and pharmacological evaluation. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, Netherlands, v. 290, p. 165–179, 2018. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.004.

KHALILI, H. et al. Measures of Obesity and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 21, n. 2, p. 361–368, 2015. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000283. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/2/361-368/4602919.

KHAN, K. J. et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 106, n. 4, p. 661–673, 2011. DOI: 10.1038/ajg.2011.72. Disponível em: https://journals.lww.com/00000434-201104000-00014.

KHONCHE, A. et al. Adjunctive Therapy with Curcumin for Peptic Ulcer: A Randomized Controlled Trial. **Drug Research**, *[S. l.]*, v. 66, n. 8, p. 444–448, 2016. DOI: 10.1055/s-0042-109394.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, *[S. l.]*, v. 57, n. 13, p. 2889–2895, 2017. DOI: 10.1080/10408398.2015.1077195.

KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. **Molecules**, *[S. l.]*, v. 24, n. 16, p. 2930, 2019. DOI: 10.3390/molecules24162930. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/2930.

KUMAR, S. et al. Impact of curcuma long a on clinical activity and inflammatory markers in patients with active ulcerative colitis: a double-blind randomised placebo-controlled trial. **Journal of Crohn's & colitis**, *[S. l.]*, v. 13, p. S322-S323, 2019. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.551. Disponível em:

https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01959219/full.

KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 174, n. 11, p. 1325–1348, 2017. DOI: 10.1111/bph.13621.

LAI, C-S. et al. Tetrahydrocurcumin is more effective than curcumin in preventing azoxymethane-induced colon carcinogenesis. **Molecular Nutrition & Food Research**, *[S. l.]*, v. 55, n. 12, p. 1819–1828, 2011. DOI: 10.1002/mnfr.201100290. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.201100290.

LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, *[S. l.]*, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, 2019. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Disponível em: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2019-318484.

LANG, A. et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, United States, v. 13, n. 8, p. 1444– 9.e1, 2015. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.02.019.

LAPIĆ, I. et al. Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein in acute inflammation: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. **American Journal of Clinical Pathology**, *[S. l.]*, v. 153, n. 1, p. 14–29, 2020. DOI: 10.1093/ajcp/aqz142.

LEAL, R. F. et al. Processo Inflamatório em Mucosa de Reservatórios Ileais de Doentes Assintomáticos. **Rev bras Coloproct.**, v. 28, n. 4, p. 443-8, 2008.

LEE, J. S.; KIM, E. S.; MOON, W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. **Clinical Endoscopy**, *[S. l.]*, v. 52, n. 2, p. 129–136, 2019. DOI: 10.5946/CE.2018.042.

LELLI, D. et al. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives. **Pharmacological Research**, *[S. l.]*, v. 115, p. 133–148, 2017. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.017.

LEWIS, J. D. et al. Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 14, n. 12, p. 1660–1666, 2008. DOI: 10.1002/ibd.20520. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/14/12/1660-1666/4654949.

LI, C. P. et al. Effect of curcumin on p38MAPK expression in DSS-induced murine ulcerative colitis. **Genetics and molecular research : GMR**, Brazil, v. 14, n. 2, p. 3450–3458, 2015. DOI: 10.4238/2015.April.15.8.

LI, J. et al. Curcumin Promotes Proliferation of Adult Neural Stem Cells and the Birth of Neurons in Alzheimer's Disease Mice via Notch Signaling Pathway. **Cellular Reprogramming**, *[S. l.]*, v. 21, n. 3, p. 152–161, 2019. DOI: 10.1089/cell.2018.0027.

LI, Y.; SHEN, L.; LUO, H. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, *[S. l.]*, v. 40, p. 24–31, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.020. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303381.

LIMKETKAI, B. N. *et al*. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 47, n.1, p. 155-177, 2017

LIM, W. C., HANAUER, S. B. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. **Rev Gastroenterol Disord**., v. 4, p. 66-85, 2004.

LIN, W. C. et al. Trends and risk factors of mortality analysis in patients with inflammatory bowel disease: a Taiwanese nationwide population-based study. **Journal of Translational Medicine**, *[S. l.]*, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1186/s12967-019-02164-3. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12967-019-02164-3.

LIU, W. et al. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. **Journal of Drug Targeting**, *[S. l.]*, v. 24, n. 8, p. 694–702, 2016. DOI: 10.3109/1061186X.2016.1157883.

LIU, Z. et al. Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism. **Pharmacological Research**, *[S. l.]*, v. 63, n. 5, p. 439–444, 2011. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.01.004. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661811000077.

LOMER, M. C. E. Symposium 7: Nutrition in inflammatory bowel disease Dietary and nutritional considerations for inflammatory bowel disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, *[S. l.]*, v. 70, n. 3, p. 329–335, 2011. DOI: 10.1017/S0029665111000097.

LOPRESTI, A. L. et al. Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. **Journal of Affective Disorders**, *[S. l.]*, v. 167, p. 368–375, 2014. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.001.

LOPRESTI, A. L.; DRUMMOND, P. D. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **J Affect Disord**., v. 207, p. 188-196, jan 2017. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.047. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27723543.

LUCAS, M. et al. The scavenging effect of curcumin, piperine and their combination against physiological relevant reactive pro-oxidant species using in vitro non-cellular and cellular models. **Chem. Pap.**, 2021. https://doi.org/10.1007/s11696-021-01710-y

LÜGERING, A. et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. **Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 121, n. 5, p. 1145–1157, 2001. DOI: 10.1053/gast.2001.28702.

LV, Y. et al. Protective effect of curcumin against cytomegalovirus infection in Balb/c mice. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 37, n. 3, p. 1140–1147, 2014. doi:

10.1016/j.etap.2014.04.017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.017.

MAASER, C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, *[S. l.]*, v. 13, n. 2, p. 144–164, 2019. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.

MAGRO, F. et al. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. ***J Crohns Colitis***, v. 14, n. 11, p. 1503-1511, 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa110

MAGRO, F. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. **J Crohns Colitis**, v. 7, n. 10, p. 827-851, 2013.

MAGRO, F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. **Journal of Crohn's and Colitis**, *[S. l.]*, v. 11, n. 6, p. 649–670, 2017. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.

MAHDIPOUR, M. et al. Fecal calprotectin role in diagnosis of ulcerative colitis and treatment follow-up. **Journal of Coloproctology**, *[S. l.]*, v. 39, n. 2, p. 115–120, 2019. DOI: 10.1016/j.jcol.2018.10.012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.10.012.

MAK, J. W. Y.; NG, S. C. Epidemiology of fibrostenosing inflammatory bowel disease. **Journal of Digestive Diseases**, *[S. l.]*, v. 21, n. 6, p. 332–335, 2020. DOI: 10.1111/1751-2980.12853.

MAK, W. Y. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, *[S. l.]*, v. 35, n. 3, p. 380–389, 2020. DOI: 10.1111/jgh.14872.

MALIK, T. A. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. **Surgical Clinics of North America**, *[S. l.]*, v. 95, n. 6, p. 1105–1122, 2015. DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006.

MANARIN, G. et al. Curcuma longa L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial. **Journal of Ethnopharmacology**, *[S. l.]*, v. 238, n. April, p. 111882, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111882. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111882.

MANCEAU, H. et al. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: Update and perspectives. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, *[S. l.]*, v. 55, n. 4, p. 474–483, 2017. DOI: 10.1515/cclm-2016-0522.

MARATHE, S. A. et al. Multifaceted roles of curcumin: two sides of a coin! **Expert Opinion on Biological Therapy**, *[S. l.]*, v. 11, n. 11, p. 1485–1499, 2011. DOI: 10.1517/14712598.2011.623124. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2011.623124.

MASOODI, M. et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial.

Journal of cellular biochemistry, United States, v. 119, n. 11, p. 9552–9559, 2018. DOI: 10.1002/jcb.27273.

MATOWICKA-KARNA, J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. **Postepy Hig Med Dosw (Online)**, v. 305, p. 305-312, abr 2016. doi:10.5604/17322693.1199305

MCFADDEN, R-M. T. et al. The Role of Curcumin in Modulating Colonic Microbiota During Colitis and Colon Cancer Prevention. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 21, n. 11, p. 2483–2494, 2015. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000522. Disponível em: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/11/2483-2494/4579107.

MITCHELL, J. P.; CARMODY, R. J. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation. *In*: **International Review of Cell and Molecular Biology**. [s.l: s.n.]. v. 335p. 41–84. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.007. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644817300825.

MOJTAHED, A. et al. Assessment of Histologic Disease Activity in Crohn's Disease: A Systematic Review. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 20, n. 11, p. 2092-2103, 2014.

MOLINIÉ, F. et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). **Gut**, *[S. l.]*, v. 53, n. 6, p. 843–848, 2004. DOI: 10.1136/gut.2003.025346.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. **Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 142, n. 1, p. 46- 54.e42, 2012. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001.

MOMTAZI-BOROJENI, A. A. et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, *[S. l.]*, v. 17, n. 2, p. 125–135, 2018. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.016.

MONDAL, S.; GHOSH, S.; MOULIK, S. P. Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV–visible and steady-state fluorescence spectral study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, *[S. l.]*, v. 158, p. 212–218, 2016. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004.

MOON, W.; LOFTUS, E. V. Review article: Recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, *[S. l.]*, v. 43, n. 8, p. 863–883, 2016. DOI: 10.1111/apt.13559.

MOSLI, M. H. et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 110, n. 6, p. 802–819, 2015. DOI: 10.1038/ajg.2015.120. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.120.

MOURA, F. A. et al. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? **Redox Biology**, v. 6, p. 617–639, 2015.

MOURA, F. A.; GOULART, Marília O. F. Inflammatory Bowel Diseases: The Crosslink Between Risk Factors and Antioxidant Therapy. **Gastrointestinal Tissue: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants**, *[S. l.]*, v. 2, p. 99–112, 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-805377-5.00007-2.

MOURA, F. A. et al. The Close Interplay of Nitro-Oxidative Stress, Advanced Glycation end Products and Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, *[S. l.]*, v. 27, n. 13, p. 2059–2076, 2020. DOI: 10.2174/0929867325666180904115633. Disponível em: https://www.eurekaselect.com/165106/article.

NAKAGAWA, Y. et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. **J Orthop Sci.**, v. 19, n. 6, p. 933-9, nov 2014. doi: 10.1007/s00776-014-0633-0. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25308211; PMCID: PMC4244558.

NERI, B. et al. Histological scores in inflammatory bowel disease. **J Dig Dis.**, v. 22, n. 1, p. 9-22, jan 2021. doi: 10.1111/1751-2980.12937. PMID: 32897005.

NEURATH, M. F. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. **Nature Immunology**, *[S. l.]*, v. 20, n. 8, p. 970–979, 2019. DOI: 10.1038/s41590-019-0415-0. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0415-0.

NG, S. C. et al. Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, England, v. 38, n. 8, p. 854–863, 2013. DOI: 10.1111/apt.12464.

NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, *[S. l.]*, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

NI, H. et al. Curcumin modulates TLR4/NF-κB inflammatory signaling pathway following traumatic spinal cord injury in rats. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, *[S. l.]*, v. 38, n. 2, p. 199–206, 2015. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000179. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772313Y.0000000179.

NONES, K. et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (mdr1a-/-) mice, a model of inflammatory bowel diseases. **The British journal of nutrition**, England, v. 101, n. 2, p. 169–181, 2009. DOI: 10.1017/S0007114508009847.

OHNO, M. et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. **PloS one**, *[S. l.]*, v. 12, n. 10, p. e0185999, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0185999.

OKADA, K. et al. Curcumin and Especially Tetrahydrocurcumin Ameliorate Oxidative

Stress-Induced Renal Injury in Mice. **The Journal of Nutrition**, *[S. l.]*, v. 131, n. 8, p. 2090–2095, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.8.2090. Disponível em: https://academic.oup.com/jn/article/131/8/2090/4686933.

OLIVER, J. M. et al. Novel Form of Curcumin Improves Endothelial Function in Young, Healthy Individuals: A Double-Blind Placebo Controlled Study. **Journal of Nutrition and Metabolism**, *[S. l.]*, v. 2016, 2016. DOI: 10.1155/2016/1089653.

OPPONG, E.; CATO, A. C. B. Effects of glucocorticoids in the immune system. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, *[S. l.]*, v. 872, p. 217–233, 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_9.

OPSTELTEN, J. L. et al. Mortality after first hospital admission for inflammatory bowel disease: A nationwide registry linkage study. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 25, n. 10, p. 1692–1699, 2019. DOI: 10.1093/ibd/izz055.

OSBURN, W. O. et al. Increased colonic inflammatory injury and formation of aberrant crypt foci in Nrf2-deficient mice upon dextran sulfate treatment. **International Journal of Cancer**, *[S. l.]*, v. 121, n. 9, p. 1883–1891, 2007. DOI: 10.1002/ijc.22943. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.22943.

PANAHI, Y. et al. Effects of Curcuminoids-Piperine Combination on Systemic Oxidative Stress, Clinical Symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Pulmonary Complications Due to Sulfur Mustard: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Dietary Supplements**, *[S. l.]*, v. 13, n. 1, p. 93–105, 2016. DOI: 10.3109/19390211.2014.952865. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/19390211.2014.952865.

PANAHI, Y. et al. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. **Complement Ther Med.**, v. 22, n. 5, p. 851-7, out 2014a. doi: 10.1016/j.ctim.2014.07.006. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25440375.

PANAHI, Y. et al. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. **Complementary Therapies in Medicine**, *[S. l.]*, v. 33, n. May, p. 1–5, 2017. DOI: 10.1016/j.ctim.2017.05.006.

PANAHI, Y. et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, *[S. l.]*, v. 28, n. 11, p. 1625–1631, 2014b. DOI: 10.1002/ptr.5174.

SUDHEERAN, S. P. et al. Safety, Tolerance, and Enhanced Efficacy of a Bioavailable Formulation of Curcumin With Fenugreek Dietary Fiber on Occupational Stress. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 36, n. 3, p. 236–243, 2016. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000508. Disponível em: https://journals.lww.com/00004714-201606000-00008.

PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 21, n. 4, p. 1197–1206, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1197.

PATEL, S. S. et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, *[S. l.]*, v. 60, n. 6, p. 887–939, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2018.1552244. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1552244.

PATLEVIČ, P. et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. **Integr Med Res.**, v. 5, n. 4, p. 250-258, dez 2016. doi: 10.1016/j.imr.2016.07.004. Epub 2016 Jul 29. PMID: 28462126; PMCID: PMC5390420.

PERVIN, M. et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (Vaccinium corymbosum) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. **Journal of Nutritional Biochemistry**, *[S. l.]*, v. 28, p. 103–113, 2016. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.10.006.

PINSORNSAK, P.; NIEMPOOG, S. The efficacy of Curcuma longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet**, *[S. l.]*, v. 95 Suppl 1, n. January 2012, 2012.

PLATEVIC, P. et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. **Integrative Medicine Research**, v. 5, p. 250 - 258, 2016.

PORTINCASA, P. et al. Curcumin and Fennel Essential Oil Improve Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, *[S. l.]*, v. 25, n. 2, p. 151–157, 2016. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.ccm. Disponível em: https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/1100.

PRASAD, S.; TYAGI, A. K.; AGGARWAL, B. B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. **Cancer Research and Treatment**, *[S. l.]*, v. 46, n. 1, p. 2–18, 2014. DOI: 10.4143/crt.2014.46.1.2.

PRIYADARSINI, K. I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. **Molecules**, *[S. l.]*, v. 19, n. 12, p. 20091–20112, 2014. DOI: 10.3390/molecules191220091.

PURBADI, S. et al. Biocurcumin as Radiosensitiser for Cervical Cancer Study (BRACES): A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Trial. **Evid Based Complement Alternat Med.**, 1986793, maio 2020. doi: 10.1155/2020/1986793. PMID: 32565848; PMCID: PMC7275233.

QIAO, H. et al. Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease. **Drug delivery**, England, v. 24, n. 1, p. 233–242, 2017. DOI: 10.1080/10717544.2016.1245367.

QURESHI, S.; SHAH, A.; AGEEL, A. Toxicity Studies on Alpinia galanga and Curcuma longa. **Planta Medica**, *[S. l.]*, v. 58, n. 02, p. 124–127, 1992. DOI: 10.1055/s-2006-961412. Disponível em: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-961412.

RAHMANI, S. et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A

Randomized Placebo-controlled Trial. **Phytotherapy Research**, *[S. l.]*, n. March, p. 1540–1548, 2016. DOI: 10.1002/ptr.5659.

RATMAN, D. et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: A scope beyond tethering. **Molecular and Cellular Endocrinology**, *[S. l.]*, v. 380, n. 1–2, p. 41–54, 2013. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.12.014.

RILEY, A. S. et al. Microscopic activity inulcerative colitis: what does it mean? **Gut**, v. 32, n. 2, p. 174-178, 1991.

ROESSNER, A. et al. Oxidative stress in ulcerative colitis associated carcinogenesis. **Pathol. Res. Pract.**, v. 204, n. 7, p. 511–524, 2008.

ROSILLO, M. A. et al. Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. **Biochemical Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 82, n. 7, p. 737–745, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.043. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295211004278.

ROUSSEAUX, C. et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-γ. **Journal of Experimental Medicine**, *[S. l.]*, v. 201, n. 8, p. 1205–1215, 2005. DOI: 10.1084/jem.20041948.

RUBIN, D. T. et al. Inflammation Is an Independent Risk Factor for Colonic Neoplasiain Patients With Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 11, n. 12, p. 1601-1608, 2013.

RUTGEERTS, P. et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of crohn's recurrence after ileal resection. **Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 108, n. 6, p. 1617–1621, 1995. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90121-3.

RYAN, J. L. et al. Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. **Radiation Research**, *[S. l.]*, v. 180, n. 1, p. 34–43, 2013. DOI: 10.1667/RR3255.1. Disponível em: http://www.bioone.org/doi/10.1667/RR3255.1.

SADEGHI, N. et al. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. **Phytotherapy research : PTR**, England, v. 34, n. 5, p. 1123–1133, 2020. DOI: 10.1002/ptr.6581.

SAGHATELYAN, T. et al. Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Phytomedicine**, *[S. l.]*, v. 70, n. March, p. 153218, 2020. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153218. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153218.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, *[S. l.]*, v. 44, n. 4, p. 673–692, 2017. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010.

SALEHI, B. et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, *[S. l.]*, v. 163, p. 527–545, 2019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.016.

SALH, B. et al. Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, United States, v. 285, n. 1, p. G235-43, 2003. DOI: 10.1152/ajpgi.00449.2002.

SAMSAMIKOR, M. et al. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. **Archives of Medical Research**, *[S. l.]*, v. 47, n. 4, p. 304–309, 2016. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.07.003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.07.003.

SMALL, G. W. et al. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. **Am J Geriatr Psychiatry.**, v. 26, n. 3, p. 266-277, mar 2018. doi: 10.1016/j.jagp.2017.10.010. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29246725.

SANDS, B. E.; KAPLAN, G. G. The Role of TNFα in Ulcerative Colitis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 47, n. 8, p. 930–941, 2007. DOI: 10.1177/0091270007301623. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1177/0091270007301623.

SANTOS-PARKER, J. R. et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. **Aging (Albany NY)**, v. 9, n. 1, p. 187-208, jan 2017. doi: 10.18632/aging.101149. PMID: 28070018; PMCID: PMC5310664.

SAWCZENKO, A; SANDHU, B. K. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. **Archives of Disease in Childhood**, *[S. l.]*, v. 88, n. 11, p. 995–1000, 2003. DOI: 10.1136/adc.88.11.995. Disponível em: https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.88.11.995.

SCHWARTZ, D. A. et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. **Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 122, n. 4, p. 875–880, 2002. DOI: 10.1053/gast.2002.32362. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508502126412.

SELVARATNAM, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 2019. DOI: 10.3748/wjg.v25.i47.6866.

SHAH, A.; AMINI-NIK, S. The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 18, n. 5, p. 1068, 2017. DOI: 10.3390/ijms18051068. Disponível em: http://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/1068.

SHARMA, N.; NEHRU, B. Curcumin affords neuroprotection and inhibits α-synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model.

Inflammopharmacology, *[S. l.]*, v. 26, n. 2, p. 349–360, 2018. DOI: 10.1007/s10787-017-0402-8.

SHEETHAL, S. et al. Anti-Ulcerative Effect of Curcumin-Galactomannoside Complex on Acetic Acid-Induced Experimental Model by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. **Inflammation**, United States, v. 43, n. 4, p. 1411–1422, 2020. DOI: 10.1007/s10753-020-01218-9.

SHEHZAD, A. et al. Multifunctional Curcumin Mediate Multitherapeutic Effects. **J Food Sci.**, v. 82, n. 9, p. 2006-2015, set 2017. doi: 10.1111/1750-3841.13793. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28771714.

SHEN, B. et al. Combined Ciprofloxacin and Tinidazole Therapy in the Treatment of Chronic Refractory Pouchitis. **Diseases of the Colon & Rectum**, *[S. l.]*, v. 50, n. 4, p. 498–508, 2007. DOI: 10.1007/s10350-006-0828-3. Disponível em: https://journals.lww.com/00003453-200750040-00010.

SHEN, L.; LIU, L.; JI, H-F. Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. **Food & Nutrition Research**, *[S. l.]*, v. 61, n. 1, p. 1361780, 2017. DOI: 10.1080/16546628.2017.1361780. Disponível em: https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361780.

SHEP, D. et al. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 2014, abr 2019. doi: 10.1186/s13063-019-3327-2. PMID: 30975196; PMCID: PMC6460672.

SIES, H., BERNDT, C., JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annu Rev Biochem**., v. 20, n. 86, p. 715-748, jun 2017. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28441057.

SINGH, S. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, *[S. l.]*, v. 14, n. 2, p. 110–121, 2017. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.181.

SINGLA, V. et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. **Journal of Crohn's and Colitis**, *[S. l.]*, v. 8, n. 3, p. 208–214, 2014. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.08.006.

SLIKA, L.; PATRA, D. A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery. [s.l.] : **Taylor & Francis**, 2020. v. 17. doi: 10.1080/17425247.2020.1702644. Disponível em: https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702644.

SOLEIMANI, V.; SAHEBKAR, A.; HOSSEINZADEH, H. Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. **Phytotherapy Research**, *[S. l.]*, v. 32, n. 6, p. 985–995, 2018. DOI: 10.1002/ptr.6054.

SOMPARN, P. et al. Comparative Antioxidant Activities of Curcumin and Its Demethoxy and Hydrogenated Derivatives. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, *[S. l.]*, v. 30, n. 1,

p. 74–78, 2007. DOI: 10.1248/bpb.30.74. Disponível em: http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/1/30_1_74/_article.

SONI, T. P. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Bio-Enhanced Turmeric Formulation on Radiation-Induced Oral Mucositis. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.**, v. 23, p. 1-11, 2021. doi: 10.1159/000516577. Epub ahead of print. PMID: 34161952.

STANIĆ, Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review. **Plant Foods for Human Nutrition**, *[S. l.]*, v. 72, n. 1, 2017. DOI: 10.1007/s11130-016-0590-1.

STEED, H.; WALSH, S.; REYNOLDS, N. A Brief Report of the Epidemiology of Obesity in the Inflammatory Bowel Disease Population of Tayside, Scotland. **Obesity Facts**, *[S. l.]*, v. 2, n. 6, p. 370–372, 2009. DOI: 10.1159/000262276. Disponível em: https://www.karger.com/Article/FullText/262276.

STEIN, R. B.; HANAUER, S. B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. **Drug Safety**, *[S. l.]*, v. 23, n. 5, p. 429–448, 2000. DOI: 10.2165/00002018-200023050-00006.

STOHS, S. J. et al. Highly bioavailable forms of curcumin and promising avenues for curcumin-based research and application: A review. **Molecules**, *[S. l.]*, v. 25, n. 6, p. 1–12, 2020. DOI: 10.3390/molecules25061397.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. **Quimica Nova**, *[S. l.]*, v. 38, n. 4, p. 538–552, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150035.

SUGIMOTO, K. et al. Highly bioavailable curcumin derivative ameliorates Crohn's disease symptoms: A randomized, double-blind, multicenter study. **J Crohns Colitis** [published online ahead of print], 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa097

SUN, J. et al. Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged in vitro antitumour activity, cellular uptake and improved in vivo bioavailability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, *[S. l.]*, v. 111, p. 367–375, 2013. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.032. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.06.032.

SZCZEKLIK, K. et al. Alterations in glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in plasma and saliva in relation to disease activity in patients with Crohn's disease. **Journal of Physiology and Pharmacology**, *[S. l.]*, v. 67, n. 5, p. 709–715, 2016.

SZCZEKLIK, K. et al. Evaluation of plasma concentrations of selected antioxidant parameters in patients with active Crohn's disease. **Folia medica Cracoviensia**, *[S. l.]*, v. 58, n. 2, p. 119–130, 2018. DOI: 10.24425/fmc.2018.124663.

TEGENGE, M. A. et al. Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. **Experimental Neurology**, *[S. l.]*, v. 253, p. 102–110, 2014. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.12.016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.12.016.

THOMAS, J. V. et al. Influence of a low-dose supplementation of curcumagalactomannoside complex (CurQfen) in knee osteoarthritis: A randomized, open-labeled, active-controlled clinical trial. **Phytother Res.**, v. 35, n. 3, p. 1443-1455, mar 2021. doi: 10.1002/ptr.6907. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33210408.

TIAN, T.; WANG, Z.; ZHANG, J.. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, *[S. l.]*, v. 2017, p. 1–18, 2017. DOI: 10.1155/2017/4535194. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/4535194/.

TOPCU-TARLADACALISIR, Y. et al. Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: The roles of c-Jun N-Terminal Kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. **Journal of Medicinal Food**, *[S. l.]*, v. 16, n. 4, p. 296–305, 2013. a. doi: 10.1089/jmf.2012.2550.

TORRES, J. et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, *[S. l.]*, v. 13, n. 6, p. 673- 685D, 2019. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz051.
TRONCONE, Edoardo; MONTELEONE, Giovanni. The safety of non-biological treatments in Ulcerative Colitis. **Expert Opinion on Drug Safety**, *[S. l.]*, v. 16, n. 7, p. 779–789, 2017. DOI: 10.1080/14740338.2017.1340936. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1340936.

TRUJILLO, J. et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. **Redox Biology**, *[S. l.]*, v. 1, n. 1, p. 448–456, 2013. DOI: 10.1016/j.redox.2013.09.003. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231713000670.

TSUDA, T. Curcumin as a functional food-derived factor: Degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. **Food and Function**, *[S. l.]*, v. 9, n. 2, p. 705–714, 2018. DOI: 10.1039/c7fo01242j.

TYAGI, P. et al. Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 10, n. 3, p. e0121313, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0121313. Disponível em: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121313.

USHARANI, P. et al. Effect of NCB-02 , Atorvastatin and Placebo on Endothelial Function , Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 8-Week Study. **Drugs R D**, *[S. l.]*, v. 9, n. 4, p. 243–250, 2008.

VAN DIEREN, J. M. et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: Their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. **Inflammatory Bowel Diseases**, *[S. l.]*, v. 12, n. 4, p. 311–327, 2006. DOI: 10.1097/01.MIB.0000209787.19952.53.

VAN NONG, H. et al. Fabrication and vibration characterization of curcumin extracted from turmeric (Curcuma longa) rhizomes of the northern Vietnam. **SpringerPlus**, *[S. l.]*, v. 5, n. 1, 2016. DOI: 10.1186/s40064-016-2812-2.

VASHIST, N. M. et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, *[S. l.]*, v. 2014, n. 8, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD011450.pub2. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011450.pub2.

VICTORIA, C. R.; SASSAKI, L. Y.; NUNES, H. R. de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, *[S. l.]*, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009. DOI: 10.1590/S0004-28032009000100009.

VIVINUS-NÉBOT, M. et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: Role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. **Gut**, *[S. l.]*, v. 63, n. 5, p. 744–752, 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304066.

WARD, M.; WEBB, J. N. Rectal Biopsy as a Prognostic Guide in Crohn's Colitis. **J Clin. Pathol.**, v. 30, n. 2, p. 126-131, 1977.

WU, J. C. et al. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, induced autophagic cell death through coordinative modulation of PI3K/Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in human leukemia HL-60 cells. **Molecular Nutrition and Food Research**, *[S. l.]*, v. 55, n. 11, p. 1646–1654, 2011. DOI: 10.1002/mnfr.201100454.

XU, M. et al. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **BioMed Research International**, *[S. l.]*, v. 2019, p. 1–7, 2019. DOI: 10.1155/2019/6517549. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/6517549/.

YALLAPU, M. M. et al. Design of curcumin loaded cellulose nanoparticles for prostate cancer. **Current drug metabolism**, *[S. l.]*, v. 13, n. 1, p. 120–8, 2012. DOI: 10.2174/138920012798356952. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892919%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3632315.

YAMAMOTO-FURUSHO, J. K. Inflammatory bowel disease therapy: Blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. **Current Opinion in Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 34, n. 4, p. 187–193, 2018. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000444.

YANG, K. Y. et al. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from Curcuma longa by LC-MS/MS. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, *[S. l.]*, v. 853, n. 1–2, p. 183–189, 2007. DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.03.010.

YANG, Y-S. et al. Lipid-Lowering Effects of Curcumin in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Phytotherapy Research**, *[S. l.]*, v. 28, n. 12, p. 1770–1777, 2014. DOI: 10.1002/ptr.5197. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.5197.

YILDIZ, G. et al. Resveratrol Pretreatment Ameliorates TNBS Colitis in Rats. **Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, *[S. l.]*, v. 9, n. 2, p. 134–

140, 2015. DOI: 10.2174/1872214809666150806105737.

YIM-IM, W. et al. Computational analyses of curcuminoid analogs against kinase domain of HER2. **BMC Bioinformatics**, *[S. l.]*, v. 15, n. 1, p. 261, 2014. DOI: 10.1186/1471-2105-15-261. Disponível em: http://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-15-261.

YUE, W. et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulation of autophagy and intestinal immunity. **The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology**, *[S. l.]*, v. 30, n. 3, p. 290–298, 2019. DOI: 10.5152/tjg.2019.18342.

YÜKSEL, O. et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: Mean platelet volume. **Platelets**, *[S. l.]*, v. 20, n. 4, p. 277–281, 2009. DOI: 10.1080/09537100902856781.

ZENG, X. et al. Curcumin inhibits the proliferation of airway smooth muscle cells in vitro and in vivo. **International Journal of Molecular Medicine**, *[S. l.]*, v. 32, n. 3, p. 629–636, 2013. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1425. Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2013.1425.

ZHANG, L. et al. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Molecular Medicine Reports**, *[S. l.]*, v. 19, n. 4, p. 3053–3060, 2019. DOI: 10.3892/mmr.2019.9974. Disponível em: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2019.9974.

ZHANG, X. et al. Protective effect of curcumin on TNBS-induced intestinal inflammation is mediated through the JAK/STAT pathway. **BMC complementary and alternative medicine**, *[S. l.]*, v. 16, n. 1, p. 299, 2016. DOI: 10.1186/s12906-016-1273-z.

ZHAO, J. et al. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome. **International Immunopharmacology**, *[S. l.]*, v. 69, p. 213–216, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.046. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918313286.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha de elegibilidade para a revisão sistemática

CÚRCUMA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM MODELOS ANIMAIS E HUMANOS E UMA METANÁLISE DE ESTUDOS RANDOMIZADOS

FICHA DE ELEGIBILIDADE PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

1. IDENTIFICAÇÃO DO REVISOR:

2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO:

AUTOR (ES):
_____

NOME DO JORNAL/REVISTA:
_____

ANO DE PUBLICAÇÃO: _____ VOLUME: _____ PÁGINAS: _____
DUPLA CHECAGEM: SIM ☐ NÃO ☐

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:
TRATA-SE DE PACIENTES OU ANIMAIS PORTADORES DE DII OU? ☐SIM ☐ NÃO
O ESTUDO UTILIZA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE CÚRCUMA OU CURCUMINÓIDES?
SIM ☐ NÃO ☐
O GRUPO INTERVENÇÃO ESTÁ SENDO COMPARADO COM O GRUPO CONTROLE (SEM USO DE CURCUMA OU SEUS CURCUMINÓIDES)?
SIM ☐ NÃO ☐

4. CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE
CONSIDERANDO A POPULAÇÃO ENVOLVIDA, A INTERVENÇÃO DO ESTUDO E O CONTROLE DA INTERVENÇÃO, O ESTUDO PODE SER INCLUÍDO?
SIM ☐ NÃO ☐

APÊNDICE B - Ficha clínica padrão de coleta de dados para a revisão sistemática

CÚRCUMA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM MODELOS ANIMAIS E HUMANOS E UMA METANÁLISE DE ESTUDOS RANDOMIZADOS

FICHA CLÍNICA PADRÃO DE COLETA DE DADOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

1. IDENTIFICAÇÃO DO REVISOR:

2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO:

AUTOR (ES):

NOME DO JORNAL/REVISTA:

ANO DE PUBLICAÇÃO: _____ VOLUME: _____ PÁGINAS:_____

DUPLA CHECAGEM: SIM ☐ NÃO ☐

3. DADOS DO ESTUDO

DESENHO DO ESTUDO:_____

PARTICIPANTES:
TESTADO PARA: DII INESPECÍFICA☐ DOENÇA DE CROHN☐ COLITE ULCERATIVA☐
HUMANOS ☐ ANIMAIS ☐
FAIXA ETÁRIA DOS PARTICIPANTES:

SEXO: MASCULINO ☐_____ FEMININO ☐_____
COMORBIDADES:

DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO

DESCRIÇÃO DO CONTROLE:

DESCRIÇÃO DA FORMA, DOSE E FREQUÊNCIA ADMINISTRADAS E PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO.

_____
_____
_____
_____

TOTAL DE PACIENTES /ANIMAIS INCLUÍDOS NO ESTUDO POR TIPO DE TRATAMENTO:
TRATAMENTO: _____QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____

TOTAL DE PACIENTES /ANIMAIS CONCLUÍDOS NAS ANÁLISES:
TRATAMENTO:_____ QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____
TRATAMENTO: _____ QUANTIDADE:_____

DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS (INCLUIR UNIDADES DE MEDIDA SE APLICÁVEL):

DESFECHO 01
_____
_____

DESFECHO 02:
_____
_____

DESFECHO 03:
_____
_____

DESFECHO 04:
_____
_____

DESFECHO 05:
_____
_____

4. DADOS COMPLEMENTARES:
RANDOMIZAÇÃO ADEQUADA: SIM ☐ NÃO ☐
ALOCAÇÃO SIGILOSA: SIM ☐ NÃO ☐
ESQUEMA DE CEGAMENTO:
UNICEGO ☐ DUPLO-CEGO ☐ TRIPLO-CEGO ☐
ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR: SIM ☐ NÃO ☐
PERDA DE SEGUIMENTO: SIM ☐ NÃO ☐
EM CASO POSITIVO, DESCREVER NÚMEROS E BRAÇOS DE TRATAMENTO AFETADOS:
_____
_____

INTERRUPÇÃO PRECOCE DO ESTUDO POR BENEFÍCIO:
SIM ☐ NÃO ☐