



Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Instituto de Química e Biotecnologia- IQB



Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia – PPGQB

AÇÃO PREVENTIVA DO CONSUMO DE *Aloe ferox* Miller ISOLADO OU ASSOCIADO COM O EXTRATO DA *Curcuma longa* SOBRE BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELOS ANIMAIS DE COLITE ULCERATIVA MODERADA.

MARIA DE LOURDES DA SILVA GOMES DE AZEVEDO

Maceió-AL

2020

AÇÃO PREVENTIVA DO CONSUMO DE *Aloe ferox* Miller ISOLADO OU ASSOCIADO COM O EXTRATO DA *Curcuma longa* SOBRE BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELOS ANIMAIS DE COLITE ULCERATIVA MODERADA.

MARIA DE LOURDES DA SILVA GOMES DE AZEVEDO

Defesa de tese apresentada ao **Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia - PPGQB** da Universidade Federal de Alagoas, como requisito necessário à obtenção do título de **DOUTORA EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA.**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Oliveira
Fonseca Goulart

Coorientadora: Prof^a Dr^a Fabiana
Andréa Moura

Maceió-AL

2020

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

A994a Azevedo, Maria de Lourdes da Silva Gomes de.

Ação preventiva do consumo de *Aloe ferox* Miller isolado ou associado com o extrato da *Curcuma longa* sobre biomarcadores de estresse oxidativo em modelos animais de colite ulcerativa moderada / Maria de Lourdes da Silva Gomes de Azevedo. – 2020.

170 f. : il., figs. e tabs. color.

Orientadora: Marília Oliveira Fonseca Goulart.

Coorientadora: Fabiana Andréa Moura.

Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 131-166.

Anexos: f. 167-170.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. Colite ulcerativa. 3. Extratos de plantas. 4. *Aloe ferox* Miller. 5. *Curcuma longa*. I. Título.

CDU: 542: 616.34



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA



BR 104 Km 9, Campus A. C. Simões
Cidade Universitária, Taboão dos Martins
57070-970, Maceió-AL, Brasil
Fone: (32) 3216-1144
E-mail: ppgq@ufal.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Tese da Doutoranda MARIA DE LOURDES DA SILVA GOMES DE AZEVEDO intitulada: "AÇÃO PREVENTIVA DO CONSUMO DE *Aloe ferox* Miller ISOLADO OU ASSOCIADO COM O EXTRATO DA *Curcuma longa* SOBRE BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELOS ANIMAIS DE COLITE ULCERATIVA MODERADA", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 27 de outubro de 2020, às 14h, por meio de videoconferência.

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart
Orientadora - Presidente - (PPGQB/IQB/UFAL)

Profa. Dra. Fabiana Andrea Moura
Coorientadora (FANUT-UFAL)

Profa. Dra. Daniela Santos Anunciação
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Francis Soares Gomes
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Hugo Juarez Vieira Pereira
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Charles Santos Estevam
(Ranorbio-UFAL)

Maria de Lourdes da Silva Gomes de Azevedo
(Doutoranda)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, pelo incansável incentivo para minha formação pessoal e acadêmica e ao meu filho Pietro, seu sorriso foi minha principal motivação para enfrentar todas as dificuldades;

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter sido meu sustento nos momentos de dificuldade vivenciados nessa jornada.

Às minhas mestras da academia e da vida, Prof^ª Marília e Prof^ª Fabiana, suporte e a paciência de vocês foi fundamental.

À Prof^ª Telma Toledo, que plantou a semente deste sonho.

A todos os professores do PPGQB e aos técnicos que sempre foram solícitos nos mais diversos momentos.

À Faculdade de Nutrição (FANUT/UFAL) pela concessão do Biotério durante o período experimental.

Aos Laboratórios de Pesquisa em Química em Recursos Naturais (LPqRN) e de Biologia Celular e Molecular (LBC) por todo o suporte sempre que precisamos.

Aos órgãos de fomento: CAPES, CNPq e FAPEAL por toda a colaboração com as pesquisas.

Aos meus amigos de odisséia: Maryana, Jessica, John, Sheyla, Tatiane, Isis, Junia, Monika, Jadriane, Orlando, Kívia, Amylly, Glenn, Jamerson, nenhuma etapa seria concluída sem vocês ao meu lado, meus anjos.

Aos colegas do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo, pelo apoio, parceria, compreensão e paciência em todas as fases deste trabalho.

Ao meu esposo Thiago pela compreensão, presença, incentivo. Sem seu apoio nada disso seria possível.

Às minhas amigas-irmãs Fernanda, Neylla, Linda e Danielle Alice, que trocaram cada lágrima por sorrisos. Vocês foram as estrelas brilhantes nas noites escuras.

*“Não fui eu que lhe ordenei?
Seja forte e corajoso! Não se apavore,
nem desanime, pois o Senhor, o seu
Deus, estará com você por onde você
andar. Somente seja forte e corajoso.”*

Josué, 1:9

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença crônica que causa inflamações e úlceras na mucosa, tendo como um dos seus subtipos a colite ulcerativa idiopática (CUI), cujo tratamento principal se baseia no uso de medicamentos anti-inflamatórios, imunossupressores, antibióticos e terapia biológica. No entanto, estes fármacos apresentam uma série de efeitos colaterais que comprometem a adesão ao tratamento e a qualidade de vida do indivíduo, fato este que estimula a busca por novas terapias coadjuvantes. Objetivou-se, na primeira etapa do trabalho, avaliar o efeito do consumo oral do extrato de *Aloe ferox* Miller de forma isolada e combinada ao extrato de *Curcuma longa* sobre os biomarcadores de estresse oxidativo, em camundongos saudáveis. Na segunda etapa, buscou-se avaliar o efeito dos mesmos tratamentos, desta feita, em camundongos com colite ulcerativa moderada, induzida por sulfato de sódio dextrana (3% SSD p/v) adicionado à água de beber. Após determinação da normalidade dos dados, foram utilizados testes paramétricos ou não paramétricos, sendo a significância considerada quando $p < 0,05$. Na 1ª etapa, os animais foram randomizados em 03 grupos (n=6): Controle (C) – ração comercial –, Aloe (AL) e Aloe_Curcuma (AL_C) – que receberam os extratos via oral (adicionados à ração: 187,5 mg/kg de dieta/dia de *Aloe ferox* e/ou 250 mg/kg de dieta/dia de *Curcuma longa*), durante 30 dias. No 31º dia, os animais foram eutanasiados sendo retirados cérebro, coração, fígado, rins, intestino, para análise de malondialdeído (MDA), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), superóxido dismutase (SOD) e mieloperoxidase (MPO). Observou-se que a suplementação com aloe isolado e combinado à curcuma, melhorou a atividade da SOD no cólon e inibiu a peroxidação lipídica no fígado, coração e cérebro. Não se verificaram efeitos nos rins. Os resultados combinados indicaram que o uso dos extratos de forma isolada/combinada foram seguros biologicamente para todos os órgãos. Na segunda fase, 24 animais foram randomizados em 4 grupos: Controle (C); Colite Moderada (CM), Aloe Moderado (AL_M) e Aloe_Curcuma Moderado (ALC_M) – que tiveram a colite induzida nos últimos 7 dias do experimento. Os grupos C e CM receberam ração comercial por 37 dias. Os grupos AL_M e ALC_M receberam ração enriquecida com extrato de aloe/ aloe+curcuma por 30 dias (pré-tratamento), além dos 7 dias em que a colite foi induzida (tratamento). Foram realizadas análises histológicas do cólon, com determinação da atividade antioxidante (SOD, glutatona total – tGSH) e avaliação do estresse oxidativo (H_2O_2 , MDA) e do perfil inflamatório (MPO, fator de necrose tumoral alfa – TNF- α , interleucina (IL) 6 e IL-10, e interferon gamma – IFN- γ). As análises histológicas comprovaram que o SSD induziu a colite, causando destruição da arquitetura das criptas e os tratamentos com *Aloe ferox* isolado e associado à *Curcuma longa* restauraram esses danos. No cólon, a colite moderada aumentou IFN- γ e IL-10 mas não interferiu nos níveis de TNF- α e IL-6, além de aumentar o requerimento de tGSH, onde a administração de aloe diminuiu IL-10 e embora os níveis de H_2O_2 não tenham sido alterados, foi evidenciada uma ação anti-inflamatória pela redução da MPO porém não evitou o dano oxidativo (diminuição do MDA), o qual foi corroborado pelo aumento do TNF- α e IL-6, mesmo não sendo observado em nível histológico. Já o tratamento com aloe associado à curcuma apresentou uma resposta anti-inflamatória melhor em relação ao aloe isolado pois apresentou menores níveis de TNF- α , reduziu a infiltração de neutrófilos além de evitar o dano oxidativo (redução do

MDA). Os resultados obtidos sugerem que, nos órgãos analisados o uso do extrato de *Aloe ferox* combinado ao de *Curcuma longa* foi mais favorável do que o uso do extrato de forma isolada. Dessa forma, conclui-se que o uso do extrato de aloe, apesar de ter preservado o arcabouço histológico do cólon, o uso precisa ser avaliado com mais cautela, a fim de avaliar melhor sua ação anti-inflamatória e antioxidante local e sistêmica, enquanto que seu uso associado à curcuma sugeriu uma possível ação sinérgica que potencializa o perfil anti-inflamatório e antioxidante de ambos, podendo ser mais efetivo em casos de colite com alterações extraintestinais.

Palavras-chave: inflamação intestinal, manifestações extraintestinais, colite ulcerativa, curcumina, cape aloe, intervenção, modelo animal.

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic disease that causes inflammation and ulcers in the mucosa, one of its subtypes being idiopathic ulcerative colitis whose main treatment is based on the use of anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, antibiotics and biological therapy. However, these drugs have a series of side effects that compromise treatment's adherence and the individual's quality of life, a fact that stimulates the search for new supporting therapies. In the first stage of this work, the objective was to evaluate the effect of oral consumption of the extract of *Aloe ferox Miller* alone and combined with the extract of *Curcuma longa*, on the biomarkers of oxidative stress, in healthy mice. In the second stage, we sought to evaluate the effect of supplementation with *Aloe ferox Miller* extract alone and combined with *Curcuma longa* extract on the biomarkers of oxidative stress and inflammation in mice with moderate ulcerative colitis, induced by dextran sodium sulfate (3% SSD w/v), added to drinking water. After determining the normality of the data, parametric or nonparametric tests were used, with significance considered when $p < 0,05$. In the 1st stage, the animals were randomized into 03 groups (n = 6): Control (C) – commercial feed-, Aloe (AL) and Aloe_Curcuma (AL_C) and received orally (added in the diet: 187.5 mg/kg of diet / day of *Aloe ferox* and 250 mg/kg of diet/day of *Curcuma longa*), for 30 days. On the 31st day, the animals were euthanized and the brain, heart, liver, kidneys and intestine were removed for analysis of malondialdehyde (MDA), hydrogen peroxide (H₂O₂), superoxide dismutase (SOD) and myeloperoxidase (MPO). It was observed that the supplementation with aloe alone and combined with curcuma improved the activity of SOD, in the colon and inhibited lipid peroxidation in the liver, heart and brain. There were no effects on the kidneys. The combined positive results found in this stage, it was concluded that the use of the extracts in isolated/combined manners was biologically safe for all organs, and the 2nd stage was then performed with animals with moderate colitis. In this phase, 24 animals were randomized into 4 groups: Control (C); Moderate Colitis (CM), Moderate Aloe (AL_M) and Moderate Aloe Curcuma (ALC_M) - who had their colitis induced in the last 7 days of the experiment.. Groups C and CM received commercial feed for 37 days. Groups AL_M and ALC_M received a diet enriched with aloe/aloe extract + turmeric for 30 days (pre-treatment), in addition to the 7 days in which colitis was induced (treatment). The histological analyses of colon, the determination of the antioxidant activity (SOD, total glutathione - tGSH) and the assessment of oxidative stress markers (H₂O₂, MDA) and inflammatory profile (MPO, tumor necrosis factor alpha - TNF- α , interleukin 6 - IL-6, interleukin 10 - IL-10 and interferon gamma - IFN- γ) were performed. Histological analyses proved that SSD induced colitis, causing destruction of the crypt architecture and treatment with *Aloe ferox* alone and associated with *Curcuma longa* restored these damages. In the colon, moderate colitis increased IFN- γ and IL-10 but did not interfere with TNF- α and IL-6 levels, in addition to increasing the tGSH requirement, where aloe administration decreased IL-10 and although the levels of H₂O₂ have not been altered, an anti-inflammatory action was evidenced by the reduction of MPO, but it did not prevent oxidative damage (increase of MDA), which was corroborated by increase of TNF- α and IL-6, even though it was not observed at histological level. Aloe treatment associated with turmeric showed a better anti-inflammatory response compared to aloe alone, as it presented lower

levels of TNF- α , reduced neutrophil infiltration and avoided oxidative damage (decrease of MDA). The obtained results suggest that, in all analyzed organs, the use of extracts of *Aloe ferox* combined with that of *Curcuma longa* was more favorable. Thus, it was concluded that the use of aloe extract, despite having preserved the colonic histological framework, needs to be evaluated with more caution, in order to better evaluate its local and systemic anti-inflammatory and antioxidant action, while its use associated with turmeric suggested a possible synergistic action that highlights the anti-inflammatory and antioxidant profile of both extracts, and may be more effective in cases of colitis with extraintestinal changes.

Keywords: bowel inflammation, extraintestinal manifestations, ulcerative colite, curcumin, cape aloe, intervention, animal model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática de alguns ativadores e inibidores das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.....	26
Figura 2. Estruturas químicas dos principais fármacos utilizados no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais.....	30
Figura 3. Fatores de risco associados a colite e sua sintomatologia.....	31
Figura 4. Integração dos sistemas de defesa enzimático.....	37
Figura 5. Características da planta da família <i>Aloe ferox</i> Miller: (5A) Planta da família <i>Aloe ferox</i> Miller. (5B) Folha de <i>Aloe ferox</i> , extratos dos parênquimas de reserva (gel) e clorofiliano (látex/exudato). (5C) Corte da folha de <i>Aloe</i> sp: A: Casca que reveste a folha. B: Vesículas que secretam a seiva amarga. C: Gel ou polpa interna rico em antraquinonas, antronas, cromonas, alcalóides, piranos e pironas e cumarinas.....	42
Figura 6. Ciclo de colheita do Cape Aloe: A. Colheita das folhas de <i>Aloe f. Miller</i> (Cape Aloe); B. Folhas de <i>Aloe</i> empilhadas para coleta da seiva; C. Seiva <i>Aloe ferox Miller</i> ; D. Cristais da seiva após beneficiamento.....	44
Figura 7. Estruturas químicas de aloína, emodina, aloeresina, entre outros componentes químicos.....	45
Figura 8. <i>Curcuma longa</i> – (A) pó comercial, (B) rizoma, (C) aspecto geral da planta e inflorescências.....	52
Figura 9. Estruturas químicas de fitoquímicos presentes em maior abundância em <i>C. longa</i>	53
Figura 10. Esquema hipotético não linear entre protótipos e efeitos farmacológicos.....	59
Figura 11. Evolução do processo metodológico do grupo de pesquisa em estresse oxidativo do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO)/UFAL.....	61
Figura 12. Desenho experimental 1ª fase – Fase Saudável.....	66
Figura 13. Desenho experimental 2ª fase – Fase Doente.....	68
Figura 14. Punção caudal para verificação da glicemia dos animais.....	70
Figura 15. Sequência de etapas da eutanásia dos animais.....	71
Figura 16. Fluxograma experimental do preparo do homogenato dos tecidos.....	72
Figura 17. Preparação de extrato de intestino utilizando nitrogênio líquido.....	73
Figura 18. (1) Cromatogramas do extrato de <i>Aloe ferox</i> (3 mg/mL); (2) do padrão Aloína (0,5 mg/mL) e da (3) mistura do extrato com o padrão (solução diluída 1:1- V:V), em comprimento de onda 220 nm.....	83
Figura 19. Cromatograma de uma amostra de <i>Aloe mosselbay</i> . cujas condições foram descritas em (A) Saccú et al (2001) e (B) Chen <i>et al.</i> (2012).....	84
Figura 20. Cromatograma do padrão Emodina (solução diluída 1:1- V:V), em comprimento de onda de 220 nm.....	85
Figura 21. Cromatograma CLAE-UV do extrato farmacêutico de <i>C. longa</i>	85

Figura 22. Ingestão alimentar entre as semanas (g) (A) e evolução ponderal (semanal – B; ganho de peso total (g)- C), dos animais saudáveis (n= 6), fase 1 de acordo com grupo e o tipo de tratamento.....	88
Figura 23. Avaliação da glicemia de jejum dos animais saudáveis, durante a Fase 1, de acordo com período de tratamento (A) e os grupos (B), onde t 0 corresponde ao início da suplementação e t 30 ao término.....	89
Figura 24. Marcadores redox cólicos em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.....	93
Figura 25. Marcadores redox hepáticos em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.....	95
Figura 26. Marcadores redox cardíaco em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.....	96
Figura 27. Marcadores redox cerebral em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.....	97
Figura 28. Marcadores redox renal em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.....	98
Figura 29. Avaliação histológica colônica, verificada por meio da coloração com hematoxilina e eosina dos grupos: controle (C) (A), colite moderada (CM) (B) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD 3%), colite moderada tratado com extrato de <i>Aloe ferox</i> (AL_M) (C) e colite moderada tratado com extrato de <i>Aloe ferox</i> associado ao extrato de <i>Curcuma longa</i> (ALC_M) (D): aumento de 50x – A1, B1, C1 e D1; e aumento de 100x – A2, B2, C2 e D2).....	102
Figura 30. Dados gerais dos grupos por período - Ingestão alimentar (g) (A), peso corporal (g) (B) e glicemia de jejum (mg.dL ⁻¹) onde T0 corresponde ao início da suplementação, T1 a indução da colite e T2 ao término (C), dos animais dos grupos: controle (C), colite moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD 3%), colite moderada tratado com extrato de <i>Aloe ferox</i> (AL_M) e colite moderada tratado com extrato de <i>Aloe ferox</i> associado ao extrato de <i>Curcuma longa</i> (ALC_M) - Fase 2.....	105
Figura 31. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do cólon, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com <i>Aloe ferox</i> (AL_M); e Colite moderada tratada com <i>Aloe ferox</i> e <i>Curcuma longa</i> (ALC_M).....	110
Figura 32. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do fígado, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com <i>Aloe ferox</i> (AL_M); e Colite moderada tratada com <i>Aloe ferox</i> e <i>Curcuma longa</i> (ALC_M).....	115
Figura 33. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do coração, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana –	

SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M)..... 118

Figura 34. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do cérebro, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M)..... 122

Figura 35. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do rim, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M)..... 125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição da dieta controle RHOSTER®	69
Tabela 2: Experimentos efetuados nas 1ª e 2ª Fases Experimentais.....	74
Tabela 3: Pesos absoluto e razão do cólon, fígado, coração, cérebro e baço dos animais saudáveis segundo o grupo estudado (média ± DP).	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais biomarcadores de resposta inflamatória relacionados à colite ulcerativa.....	32
Quadro 2. Principais biomarcadores e enzimas antioxidantes relacionados à colite ulcerativa.....	34
Quadro 3. Espécies reativas relacionadas com a colite ulcerativa e suas principais funções.....	35
Quadro 4: Condições cromatográficas da análise de CLAE do extrato de <i>Aloe ferox</i>	64
Quadro 5: Principais resultados oxidativos e inflamatórios segundo o grupo de tratamento durante a Fase 1.	99
Quadro 6: Principais resultados oxidativos e inflamatórios segundo o grupo de tratamento durante a Fase 2.	126

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Reação entre o peróxido de hidrogênio e o vermelho de fenol. ... 76
- Esquema 2.** Reação entre o ânion radical superóxido e o sal monossódico de 2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)-2H-tetrazólio (WST-1) formando o sal monossódico de 2-(4-Iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)-2H-tetrazólio, monosodium (WST-1) formazana. 77
- Esquema 3.** Reação da oxidação da GSH e da redução da GSSG. 79
- Esquema 4.** Reação entre peróxido de hidrogênio e a *orto*-dianisidina. 80

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABS	Absorbância
AL	Grupo <i>Aloe ferox</i>
AL_C	Grupo <i>Aloe ferox</i> Miller + <i>Curcuma longa</i>
AL_M	Grupo <i>aloe</i> moderado
ALC_M	Grupo <i>aloe_curcuma</i> moderado
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Adenosina trifosfato
BHT	Butil-hidroxitolueno
BIOCEN/UFAL	Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas
BSA	Albumina de soro bovino
C	Grupo controle
CAT	Catalase
CEUA	Comissão de Ética para uso de Animais
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CM	Grupo colite moderada
CUI	Colite ulcerativa idiopática
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNTB	Ácido 5,5'-bis-ditionitro-2-nitrobenzóico
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPR	Extrato do parênquima de reserva

ERNS	Espécies reativas de nitrogênio
ERONs	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ExtFarC	Extrato farmacêutico de curcuma
F0	Momento do início do tratamento
F1	Momento da indução da colite
F2	Momento da eutanásia
FASE 1	Primeira Fase (Saudável)
FASE 2	Segunda Fase (colite)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> -
FRAP	<i>Ferric reducing antioxidant power</i>
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Glutathione reductase
GSH	Glutathione reduzida
GSSG	Glutathione oxidada
GST	Glutathione S-transferase
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> - Antígeno leucocitário humano
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HO [·]	Radical hidroxila
HO [·]	Radical hidroxila
IL	Interleucina
Inos	Óxido nítrico sintase induzível
INF-γ	Interferon-gama
JAK	Janus quinase
LPS	Lipopolissacarídeo
LEEO	Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo

MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i> - Proteína quinases ativadas por mitógenos
MCP	<i>Monocyte Chemotactic Protein</i> - Proteína quimiotática de monócitos
MDA	Malondialdeído
Mg	Miligrama
MMP	<i>Matrix metalloproteinases</i> - Metaloproteinase da matriz
MPO	Mieloperoxidase
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzida
NF-κB	<i>Nuclear fator kappa-light-chain enhancer of activated B cells</i> - Fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa das células ativadas B
Ng	Nanograma
NK	Células <i>natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
Nrf2	<i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> - Fator nuclear eritróide 2
O ₂	Oxigênio molecular
O ₂ ^{•-}	Radical superóxido
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i>
OXA	Oxazolona
PBS	Tampão fosfato
PI3K/Akt	Fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B
PR	Peroxidase de Rabanete
PRISMA	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises (<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)

RIPA	Tampão de ensaio de radioimunoprecipitação - <i>Radioimmunoprecipitation assay buffer</i>
SOD	Superóxido dismutase
SSD	Sulfato de sódio dextrana
TGI	Trato grastintestinal
Th	Células T-helper
TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropano
TNBS	Ácido 2,4,6-trinitrobenzenossulfônico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UV	Ultra violeta
Vs	Versus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	25
2. REVISÃO DA LITERATURA:	29
2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL:	29
2.1.2 <i>Terapia antioxidante em DII:</i>	39
2.1.3 <i>Manifestações extraintestinais da CUI:</i>	40
2.2 PLANTAS DO GÊNERO ALOE: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	41
2.2.1 <i>Aloe ferox Miller:</i>	41
2.2.1.1 Aspectos botânicos:.....	41
2.2.1.2 Aspectos fitoquímicos:	44
2.2.1.3 Etnofarmacologia e estudos farmacológicos:	46
2.2.1.4 Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção:.....	49
2.2.1.5 Toxicidade:	50
2.3 CURCUMA LONGA:	51
2.4 SINERGIA ENTRE FITOTERÁPICOS:	56
2.5 JUSTIFICATIVA	59
3. OBJETIVOS:	62
3.1 OBJETIVO GERAL:	62
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	62
4. MATERIAL E MÉTODOS:	63
4.1 MATERIAL E EQUIPAMENTOS:	63
4.1.1 <i>Reagentes:</i>	63
4.1.2 <i>Equipamentos:</i>	63
4.2 ANÁLISE DE CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA (CLAE)	63
4.2.1 <i>Estudo do perfil químico do extrato de Aloe ferox</i>	63
4.2.2 <i>Estudo do perfil químico do extrato de Curcuma longa:</i>	64
4.3 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO:	65
4.4 DESENHO EXPERIMENTAL:	65
4.5 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR ESTIMADA:	69
4.6 DETERMINAÇÃO DO GANHO DE PESO CORPORAL:	69

4.7 DETERMINAÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM:	70
4.8 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS, COLETA DE ÓRGÃOS, ANÁLISE HISTOLÓGICA E ANÁLISES BIOQUÍMICAS:	71
4.8.1 <i>Dosagem de proteínas pelo método de Bradford</i> :.....	74
4.8.2 <i>Determinação de Marcadores de Dano Oxidativo</i> :.....	75
4.8.2.1 Determinação do nível de Malondialdeído (MDA):	75
4.8.2.2 Determinação do nível de Peróxido de Hidrogênio (H ₂ O ₂):	76
4.8.4 <i>Determinação de Marcadores de Defesa Antioxidante</i> :	77
4.8.4.1 Determinação da atividade da Superóxido Dismutase (SOD): ..	77
4.8.4.2 Glutathiona reduzida total (GSH total):	78
4.8.5 <i>Determinação de Marcadores de Inflamação</i> :.....	79
4.8.5.1 Determinação da Atividade da Mieloperoxidase (MPO):	79
4.8.6 <i>Determinação do perfil inflamatório</i> :.....	80
4.8.6.1 Determinação dos níveis de TNF- α , IL-6, IFN - γ e IL-10:.....	81
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA:	81
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:	82
5.1 ANÁLISE DE CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE):	82
5.2 RESULTADOS FASE SAUDÁVEL (FASE1):	86
5.2.1 <i>Ingestão Alimentar, Ganho de Peso e Perfil Glicêmico dos Animais</i> :	86
5.3 PERFIL OXIDATIVO E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA DOS ANIMAIS SAUDÁVEIS:.....	92
5.3.1 <i>Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória do cólon dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com Aloe ferox e/ou Curcuma longa</i> :.....	92
5.3.2 <i>Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória hepática dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com Aloe ferox miller e/ou Curcuma longa</i> :.....	93
5.3.3 <i>Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória cardíaca dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com Aloe ferox miller e/ou Curcuma longa</i> :.....	95
5.3.4 <i>Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória cerebral dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com Aloe ferox miller e/ou Curcuma longa</i> :.....	97

5.3.5 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória renal dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com <i>Aloe ferox miller</i> e/ou <i>Curcuma longa</i> :	98
5.4. SUMÁRIO DE RESULTADOS DA FASE 1:	99
5.5 CONCLUSÃO DA FASE 1	100
6. RESULTADOS SEGUNDA FASE (FASE 2)	101
6.1 ANÁLISE HISTOLÓGICA CÓLICO:	101
6.2 AVALIAÇÃO DA DO PESO CORPORAL, GANHO DE PESO, INGESTÃO SEMANAL DA DIETA E DOSAGEM GLICÊMICA:	103
6.3 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM NÍVEL CÓLICO:	106
6.4 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM NÍVEL HEPÁTICO	111
6.5 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM NÍVEL CARDÍACO:	116
6.6 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM NÍVEL CEREBRAL:	119
6.7 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM NÍVEL RENAL:	123
6.8 SUMÁRIO DE RESULTADOS DA FASE 2	126
7. LIMITAÇÕES	127
8. CONCLUSÕES	128
9. REFERÊNCIAS	131
ANEXO I	167
ANEXO II	168
ANEXO III	169
ANEXO IV	170

1. INTRODUÇÃO:

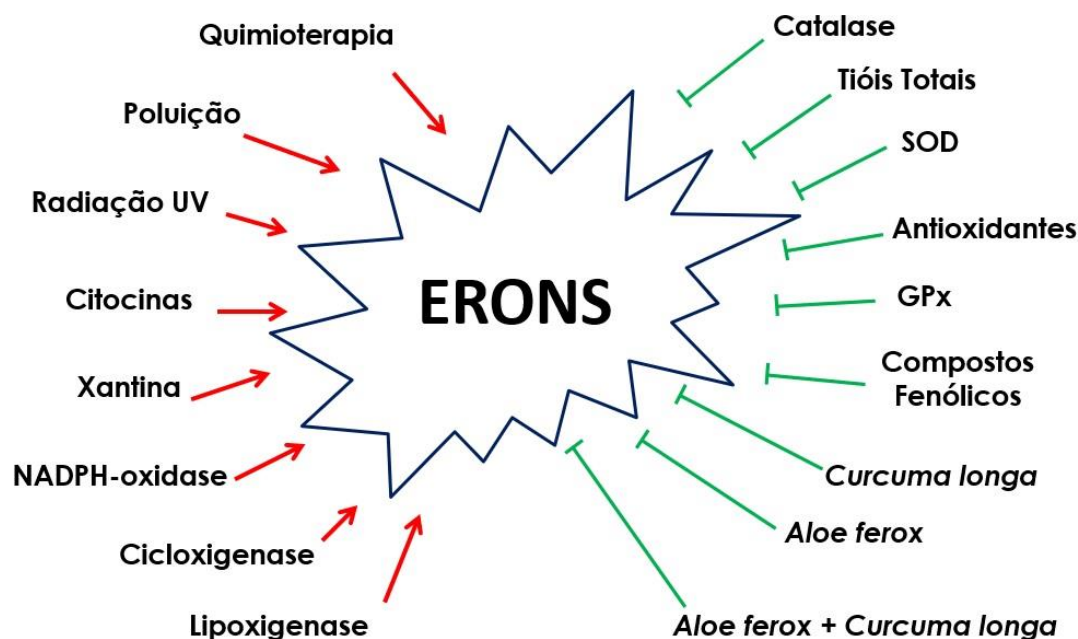
As doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa idiopática (CUI), são enfermidades caracterizadas por inflamação crônica associada a alterações imunes, que acometem o trato digestório e que ainda não têm etiologia definida (DAMIANI, 2006; TOMASELLO *et al.*, 2016). Enquanto a DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), a CUI envolve exclusivamente o cólon e o reto, alterando sua estrutura e funcionamento, levando a um processo inflamatório caracterizado por infiltrado leucocitário na mucosa e ulceração epitelial de causas desconhecidas, tendo caráter recidivante (JAGETIA; AGGARWAL, 2007; BALLESTEROS POMAR *et al.*, 2010; BURISCH *et al.*, 2017).

A DII é distribuída mundialmente de forma heterogênea, e diversos estudos relataram que sua incidência tem aumentado de forma significativa desde o final do século XX (NG *et al.*, 2018). Acredita-se que este fato esteja associado à industrialização das nações, tendo sua incidência e prevalência aumentadas na América do Norte, com 1,5 milhões de casos, e a Europa Ocidental onde se estima uma média de 2,5 a 3 milhões (NG *et al.*, 2018) e, desde 1990, um crescente aumento de casos da doença em países da América do Sul, como o Brasil tem sido observado. Atualmente, sua prevalência é de 15,0-24,1/100.000 pessoas/ano e incidência anuais podem chegar 4,3-5,3/100.000 pessoas/ano, dependendo da região, tornando-se um problema de saúde pública (NASCIMENTO *et al.*, 2020; SALGADO *et al.*, 2020; SELVARATNAM *et al.*, 2019).

A DII ainda não teve seu mecanismo de gatilho totalmente elucidado, porém, estudos recentes demonstraram que em indivíduos geneticamente susceptíveis, diversos fatores ambientais, microbiota e, em especial, o processo inflamatório recorrente na mucosa intestinal, leva ao desbalanço no sistema de defesa redox, e, conseqüentemente, à maior produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (EROS/ERNS), consideradas uma constante ameaça à integridade celular (Figura 1), dependendo das circunstâncias. Estas, quando em concentração baixa (eutress), sinalizam respostas mitogênicas e de defesa contra agentes infecciosos, porém sua produção excessiva ou sua eliminação ineficiente (distress) resulta em estresse oxidativo e/ou nitrosativo (PIECHOTA-

POLANCZYK, FICHNA, 2014; SIES, 2017), com danos prejudiciais às macromoléculas fisiologicamente importantes.

Figura 1. Representação esquemática de alguns ativadores (→) e inibidores (—|) das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.



Legenda: Em vermelho, compostos pró-oxidantes (aumentam a geração de ERONS) e em verde compostos antioxidantes (diminuem a geração de ERONS). ERONS – espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; NADPH - nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; UV – ultra violeta; SOD – superóxido dismutase; GPx – glutationala peroxidase.

Fonte: De Azevedo, M.L.S.G (2020)

A terapia medicamentosa na DII consiste na administração de fármacos como aminossalicilatos, corticosteroides e imunossupressores, a depender da complexidade que se encontra a doença e da evolução do paciente. Em geral, utilizam-se medicamentos com menor incidência de efeitos colaterais, e se a inflamação persistir, faz-se o uso de fármacos com maior potencial a essa reação, uma vez que esses devem atuar não apenas na sintomatologia da DII, mas também no combate à inflamação (MOLODECKY *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2017).

Além da terapia medicamentosa, atualmente sugerem-se tratamentos alternativos que atuem de forma complementar na busca pela qualidade de vida do paciente, tais como o uso de probióticos e/ou prebióticos, transplante de microbiota fecal e, de forma especial, o uso de substâncias naturais ou sintéticas com potencial antioxidante e/ou anti-inflamatório (PRAVDA, 2016; FARZAEI *et al.*, 2016; CHIBBAR, DIELEMAN, 2015; LIU *et al.*, 2020). Nesse contexto, a investigação da utilização de extratos vegetais ou seus componentes ativos tem se tornado uma abordagem cada vez mais estudada para o tratamento de alguns distúrbios inflamatórios entre pacientes que não respondem aos esteroides ou que não estão dispostos a tomar os medicamentos-padrão, haja vista que os extratos parecem apresentar menos efeitos colaterais e menor custo, o que proporciona uma maior durabilidade no tratamento, reduzindo assim a gravidade da doença e seu dano sistêmico (MOURA *et al.*, 2015).

Dentre as plantas medicinais mais estudadas, destacam-se aquelas das espécies *Aloe* que têm sido secularmente utilizadas em produtos alimentícios e farmacêuticos, devido às suas propriedades aromáticas e terapêuticas (MOKEHELE, *et al.*, 2020; SOUSA *et al.*, 2020).

Um outro vegetal natural amplamente investigado é a *Curcuma longa*, um tempero que cresce em todo subcontinente indiano de cor amarela, derivado do rizoma da planta *Curcuma longa* Linn, da família *Zingiberaceae*, rico em polifenóis e que faz parte da culinária asiática tradicional, tendo papel de aromatizante e corante (NELSON *et al.*, 2017; ULLAH *et al.*, 2017).

A possibilidade de um efeito sinérgico do uso desses dois extratos, somado ao potencial antioxidante e anti-inflamatório de ambos, sugere que seu uso combinado tenha efeitos promissores como terapia antioxidante e anti-inflamatória, minimizando a gravidade da doença e consequentemente melhorando qualidade de vida dos pacientes.

Neste contexto, considerando que a colite ulcerativa tem apresentado uma incidência e prevalência crescentes no Brasil, a morbidade e as complicações relacionadas ao seu tratamento e custos despertam a necessidade de que sejam traçadas estratégias que possibilitem um controle efetivo da doença contribuindo para a redução da sobrecarga nos serviços de saúde e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, por se tratar de uma doença em que o estresse oxidativo e a inflamação desempenham um

papel central na sua evolução, gravidade e sintomatologia, podendo inclusive acometer outros órgãos e sistemas, e que o tratamento convencional compromete de maneira significativa a qualidade de vida dos indivíduos doentes, a avaliação do potencial antioxidante e anti-inflamatório do *Aloe ferox* e da *Curcuma longa*, duas das plantas com maiores propriedades fitoterápicas descritas na literatura, como uma possível estratégia terapêutica coadjuvante, eficaz e segura para o tratamento da colite. O presente trabalho propõe-se a avaliar o efeito antioxidante sistêmico da suplementação com o extrato de *Aloe ferox Miller*, combinado ao extrato de *Curcuma longa* e, do extrato de *Aloe ferox Miller* utilizado de forma isolada, em camundongos saudáveis e aqueles com colite ulcerativa moderada induzida por sulfato de sódio dextrana. Com os resultados a serem obtidos pelo presente estudo espera-se que novas informações possam surgir e contribuir para que ações preventivas e/ou de tratamento seguras e acessíveis possam ser instituídas nessa população, proporcionando maior qualidade de vida para esses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA:

2.1 Doença Inflamatória Intestinal:

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo de doenças que causam inflamações e úlceras nos segmentos do trato gastrointestinal (TGI), de caráter crônico, recidivante e imunoemediada, tendo como dois principais subtipos, a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa idiopática (CUI) (OLPIN *et al.*, 2017; BINIENDA; FICHNA; SALAGA, 2020).

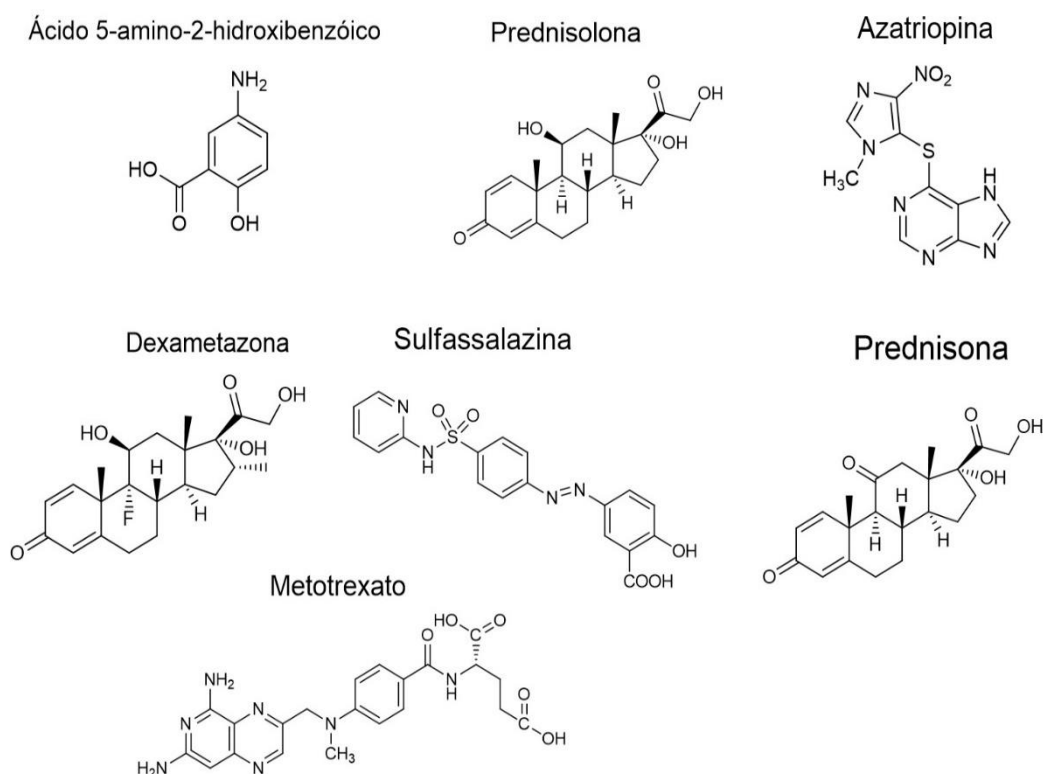
A CUI é uma inflamação idiopática crônica, podendo começar no reto e se estendendo até segmentos proximais do cólon (UNGARO *et al.*, 2017), apresentando lesões difusas e restritas à mucosa e à submucosa, tendo a diarreia sanguinolenta como o sintoma mais comum. Já a DC pode afetar qualquer parte do TGI com lesões distribuídas de forma descontínua e esparsas com padrão transmural e acometendo desde a mucosa até a serosa. A sintomatologia compreende crises recorrentes de diarreias, febre, fortes dores abdominais, emagrecimento até o surgimento de complicações sistêmicas afetando drasticamente a qualidade de vida do indivíduo, porém raramente é fatal (MOURA, *et al.*, 2015; CAMBUI; NATALI, 2015). Ambas podem intercalar episódios de fase aguda e fases de recidiva e na fase aguda de instalação da CUI, o processo inflamatório pode ter gradação de leve, moderada a grave intensidade, havendo ainda uma forma de apresentação mais grave, a colite fulminante (CAMBUI; NATALI, 2015; ANDRADE, 2017).

No tocante aos aspectos epidemiológicos, tem-se observado que as DII acometem ambos os sexos em proporções semelhantes, com idade entre 30 e 40 anos (UNGARO *et al.*, 2017). Estudos têm demonstrado um aumento mundial da incidência não apenas em países desenvolvidos, em torno de 50 a 70 casos/1.000.000 por ano, mas também em países em desenvolvimento, como a América do Sul. No Brasil, as taxas de prevalência, incidência e mortalidade ainda são pouco conhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de casos novos da DC, se comparados à CUI (BRANDÃO *et al.*, 2020; BRITO *et al.*, 2020).

Com relação ao tratamento medicamentoso, esse envolve os medicamentos da família dos aminossalicilatos, como a mesalazina (ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico, 5-ASA), a sulfazalazina (figura 2), que têm como

mecanismo de ação a modulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias tendo a azatriopina atuando como coadjuvante tanto no tratamento como na remissão da CUI. Já os glicocorticosteróides como a prednisona atuam inibindo a inflamação em seus diferentes níveis, seja pelo bloqueio da síntese de interleucinas ou inibindo a fosfolipase A2 e desta forma evitando a produção de prostaglandinas inflamatórias (figura 2) (MOURA *et al.*, 2015; SOBRADO; SOBRADO, 2016). Os medicamentos podem melhorar os sintomas, mas, a depender da complexidade que se encontra a doença e da evolução do paciente, podem produzir diversos efeitos colaterais como cefaleia, náuseas, anorexia, hemólise e até efeitos hepáticos e nefrotóxicos, contribuindo para a baixa adesão ao tratamento (MAYNARD, 2017; BINIENDA *et al.*, 2020; MAGRO *et al.*, 2020). Existem novas terapias para DII, com segurança e eficácia já demonstradas (BINIENDA *et al.*, 2020), entre elas, bloqueadores de interleucinas (IL) IL-12/IL-13 e inibidores de Janus quinase (JAK) (NADPARA *et al.*, 2020).

Figura 2. Estruturas químicas dos principais fármacos utilizados no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais.

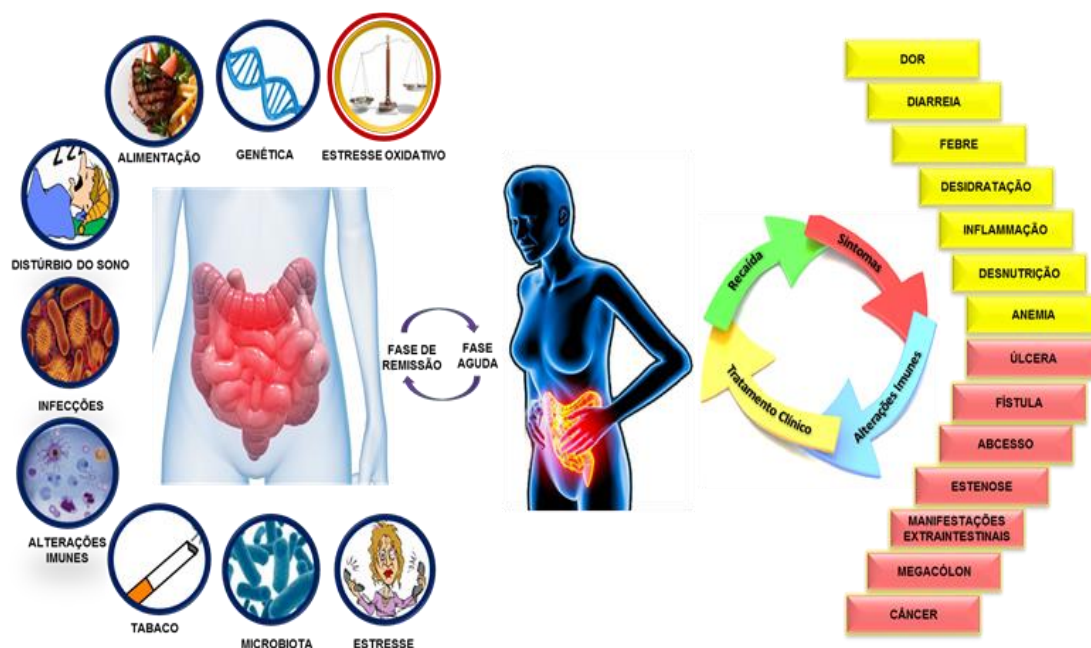


Fonte: De Azevedo, M.L.S.G (2020)

A etiologia da DII ainda não foi totalmente elucidada, mas fatores ambientais, associados ou não a agentes infecciosos, imunológicos e psicológicos, juntamente com a suscetibilidade genética, podem ser os principais gatilhos da CUI. Lu (2017) recentemente sugeriu que o aumento da prevalência das DII nos países da Ásia está associado a dieta e ambiente ocidentalizados, bem como estilo de vida, podendo ser fatores causais primários da frequência aumentada de DII nessa população (figura 3).

A mucosa intestinal tem funções de excreção, absorção, imunidade e barreira contra agentes patógenos, esta última desempenhada pelas células epiteliais intestinais, componentes externos às células e sistema imunológico, porém perde parte de sua funcionalidade quando ocorre uma inflamação intestinal, característica comum tanto na DC quanto na CUI (JIAN *et al.*, 2005; TOMASELLO *et al.*, 2016).

Figura 3. Fatores de risco associados a colite e sua sintomatologia.



Fonte: MOURA *et al.*, (2015).

O conhecimento da fisiopatogênese das DII tem evoluído muito nas últimas décadas, entendendo-se que mais de um agente causal ou mecanismo isolado seja necessário para o desencadeamento da doença ou de suas recidivas. A interação da tríade fatores genéticos, ambientais e microbiota intestinal, dispara o sistema de defesa intestinal que ativa células imunes e não imunes (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Na fase ativa da colite, o sistema imune é

capaz de mediar o processo inflamatório na mucosa através de uma ação autoimune contra o epitélio caracterizada por uma acentuada presença de neutrófilos, macrófagos e células dendríticas. Os neutrófilos são um dos primeiros tipos de células recrutados durante a fase ativa da doença, tendo sua atividade aumentada no sangue e no cólon dos pacientes. Como funções deletérias a essa ativação temos: comprometimento da função da barreira epitelial, destruição do tecido por danos oxidativos e proteolíticos e liberação de mediadores inflamatórios (SOUZA; FIOCCHI, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2016). Por sua vez, os macrófagos e as células dendríticas atuam na captação e processamento de antígenos induzindo a ativação de várias vias de sinalização, como o fator nuclear potencializador da cadeia leve kappa das células B ativadas (NF- κ B), que resulta em aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias agudas (Quadro 1), como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (1 β , 6, 8, 12, 18) e a citocina do tipo TNF-1A (MOURA; GOULART, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Quadro 1. Principais biomarcadores de resposta inflamatória relacionados à colite ulcerativa.

Biomarcador de resposta inflamatória	Função
Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)	É um mediador pró-inflamatório secretado pelas Células B, células dendríticas, macrófagos, mastócitos, monócitos, células NK, células T _H . Tem atividade citotóxica, mediando múltiplos efeitos biológicos, incluindo ativação de outros macrófagos, aumento adicional da resposta das células T, expressão de moléculas de adesão pelo endotélio vascular, recrutamento de neutrófilos para locais de inflamação, estimulação de edema; inativação da coagulação e indução da formação do granuloma, além de induzir a secreção do IL-1, IL-6 e IFN- γ , suprime a secreção de IL-10 (SANDS; KAPLAN, 2007).
Interleucina 1 (IL-1)	Citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, monócitos, fibroblastos e células endoteliais ativadas durante a lesão celular, infecção, invasão e inflamação. São responsáveis pelo aumento do recrutamento de neutrófilos e estímulo a síntese de IL-6 (MOURA <i>et al.</i> , 2015)
Interleucina 6 (IL-6)	É uma interleucina secretada por várias células (células dendríticas, fibroblastos, macrófagos, monócitos, células T _{H2}) mas cuja produção é estimulada pelo TNF- α e IL-1.

	Promove a ativação e maturação dos neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos T citotóxicos e células <i>natural killers</i> .
Interleucina 10 (IL-10)	A IL-10 é secretada por muitas células, incluindo as células T helper (Th), monócitos/macrófagos, células dendríticas, células B e queratinócitos. Essa citocina suprime a inflamação por vários mecanismos imunológicos, incluindo a redução da expressão de genes antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, redução da secreção de interleucina 2 (IL-2) pelas células T e diminuição de outras citocinas como fator de necrose tumoral e interleucina 8 (IL-8) pela ativação de monócitos e macrófagos (SANCHEZ-MUÑOZ; DOMINGUEZ-LOPEZ; YAMAMOTO-FURUSHO, 2008).
Interferon γ (IFN- γ)	Citocina pró-inflamatória que leva a degradação da matriz extracelular através da redução da síntese de colágeno além de acelerar o processo de apoptose das células musculares lisas (SANCHEZ-MUÑOZ; DOMINGUEZ-LOPEZ; YAMAMOTO-FURUSHO, 2008)
Mieloperoxidase (MPO)	É uma peroxidase liberada extracelularmente e em compartimentos fagossomais por neutrófilos, monócitos e alguns macrófagos de tecido, onde catalisa a reação entre o H ₂ O ₂ e o CL ⁻ que gera o HOCl, e ambos (MPO e HOCl) causam a peroxidação lipídica e o dano tecidual (MANCINI <i>et al.</i> , 2017).

Fonte: Azevedo, M. L. S. G (2020)

Na fase inicial da CUI o sistema imune é capaz de mediar a inflamação da mucosa de duas formas, a primeira age diretamente através de uma ação autoimune contra o epitélio intestinal, já a segunda envolve a ativação das células T. A resposta imune intestinal tem a função de proteger o organismo da entrada de agentes patogênicos, sendo essencial para a manutenção da fisiologia e da proteção contra o desenvolvimento de infecções, haja vista que, um estímulo infeccioso desencadeia uma resposta fisiológica inicial, inata e rápida (MOURA *et al.* 2015).

O estresse oxidativo, que advém de um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante, é outra resposta significativa tanto para o surgimento da doença quanto no agravamento dos sinais e sintomas da DII, incluindo diarreia, megacólon tóxico e dor abdominal (DAMIANI, 2005; NASCIMENTO *et al.*, 2018). Os antioxidantes endógenos (Quadro 2), como superóxido dismutase (SOD), glutatona redutase (GR), e catalase, são normalmente capazes de neutralizar o estresse oxidativo

na mucosa intestinal. No entanto, a inflamação aumenta a demanda por estes antioxidantes e resulta em um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, que apresenta dentre suas consequências, a lesão da mucosa (MOURA *et al.*, 2015; MOURA, 2016; MOURA; GOULART, 2017).

Quadro 2. Principais biomarcadores e enzimas antioxidantes relacionados à colite ulcerativa.

Biomarcadores de estresse oxidativo e composto antioxidantes	Função
Malondialdeído (MDA)	Malondialdeído, produto oriundo da peroxidação lipídica, através da β -ruptura de endociclicização de ácidos graxos poli-insaturados contendo mais de duas duplas ligações, tais como ácido linoléico, araquidônico e docosaexanóico (DA COSTA SILVA <i>et al.</i> , 2011).
Superóxido Dismutase (SOD)	São metaloenzimas que catalisam a dismutação de ânion superóxido em H_2O_2 e O_2 . São a primeira linha de defesa antioxidante. Estão presentes em todas as células do corpo e atualmente existem em três isoformas: a citoplasmática, Cu/ZnSOD (ou SOD1), a mitocondrial, MnSOD (ou SOD2) e a extracelular, Cu/ZnSOD (ou SOD3) (LITTLE; HOOPKINS, 2019).
Catalase (CAT)	É uma enzima antioxidante localizada predominantemente nos peroxissomos celulares e converte o H_2O_2 em H_2O e oxigênio. É mais eficaz quando há concentrações elevadas de H_2O_2 , e baixas concentrações desse composto ou outros peróxidos, o sistema de defesa da glutathione é requerido (TAYSI <i>et al.</i> , 2019).
Glutathione (GSH)	É um tripeptídeo que possui grupo sulfidril na sua estrutura e pode ser encontrado em sua forma reduzida de tiol (GSH) ou oxidada, glutathione dissulfeto (GSSG), na qual dois tripeptídeos (γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina) são ligados por uma ponte dissulfeto. A GSH reage diretamente com várias espécies e oxidantes como o H_2O_2 , numa reação catalisada pela GPx, onde é convertida à sua forma oxidada (GSSG) (FORMAN <i>et al.</i> , 2008).
Glutathione redutase (GR)	Enzima responsável pela redução de GSSG a GSH e que utiliza NADPH como fonte de elétrons e prótons para a reação de redução (LU, 2009).
Glutathione peroxidase (GPx)	Enzima responsável pela oxidação de GSH a GSSG tendo um papel importante na detoxicação de substâncias geradas pelos xenobióticos, como peróxido de hidrogênio

	ou peróxidos orgânicos, cofatores para formação de GSSG (SIES <i>et al.</i> , 2017).
--	--

Fonte: Azevedo, M. L. S. G (2020)

Durante o processo respiratório mitocondrial para geração de adenosina trifosfato (ATP), o oxigênio molecular (O₂) é reduzido a H₂O, reação essencial aos seres aeróbios mas determinante na produção de EROs (Quadro 3) (PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014) que incluem compostos tais como radicais superóxido (O₂^{•-}) e hidroxila (HO^{•-}), hidroperóxidos lipídicos que, por conterem elétrons não-emparelhados na camada de valência, são altamente instáveis e reativos com proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos no interior das células, podendo resultar na sua inativação irreversível (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014). Essa condição de desbalanço redox é considerada preocupante pois a eliminação ineficiente dessas espécies reativas leva ao estresse oxidativo e nitrosativo (figura 4), alterando a resposta inflamatória e conduzindo a modificações lipídicas e proteicas, dano ao DNA, apoptose ou transformação de células cancerígenas, DII e câncer colorretal (JOMOVA; VALKO, 2012).

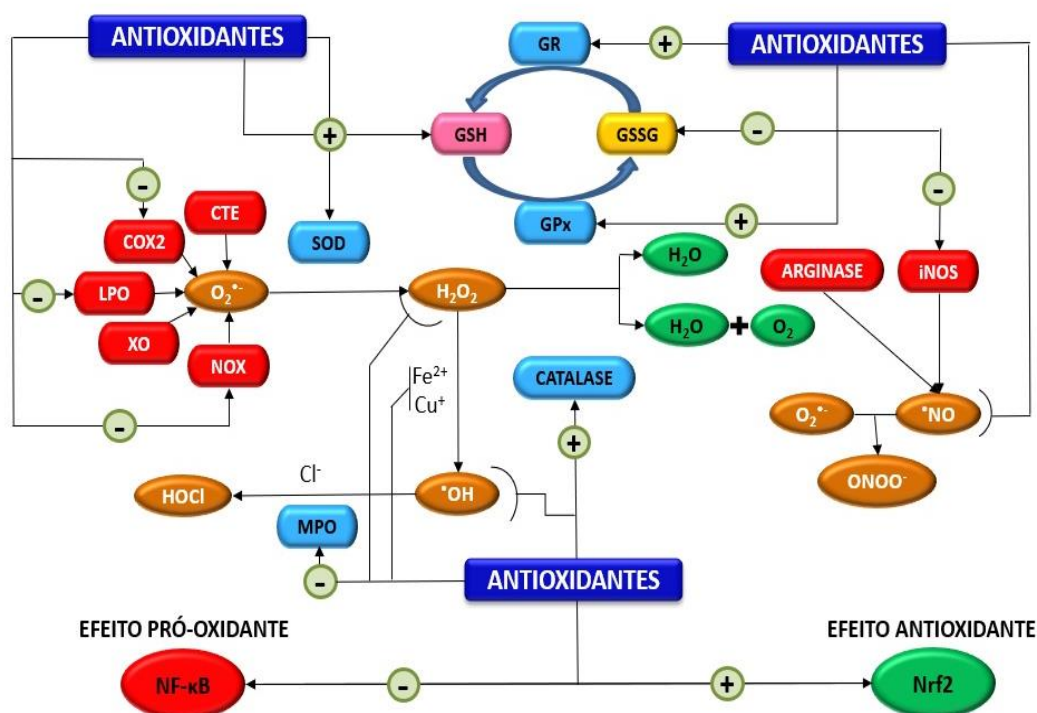
Quadro 3. Espécies reativas relacionadas com a colite ulcerativa e suas principais funções.

Espécie reativa	Função
Ânion-radical superóxido (O ₂ ^{•-})	<p>Gerado continuamente por diversos processos celulares (cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, no microsomo, por meio de enzimas como xantina oxidase e NADPH oxidase), ou pela redução monoelétrica de O₂. Desempenha um papel central, uma vez que induz a produção de outros intermediários reativos. Rapidamente desaparece em solução aquosa por reação de dismutação:</p> $O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ <p>Em solução aquosa é um agente redutor forte. Sua habilidade em reduzir Fe³⁺ a Fe²⁺, pode acelerar a reação de Fenton:</p> $O_2^{\bullet-} + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ <p>Em solução aquosa é um oxidante fraco, porém pode formar espécie reativa de nitrogênio:</p> $O_2^{\bullet-} + NO^{\bullet} \rightarrow ONOO^-$ <p>É permeável a membranas. Em fagócitos, como neutrófilos e macrófagos, é um dos microbicidas mais importantes.</p>

<p>Peróxido de hidrogênio (H₂O₂)</p>	<p>Intermediário formado pela reação de dismutação de O₂^{•-} catalisada pela enzima SOD, pela redução de dois elétrons na molécula de O₂ e pela ação de diversas enzimas oxidases <i>in vivo</i>, localizadas nos peroxissomas. É muito difusível dentro e entre as células <i>in vivo</i>. Constitui um agente oxidante fraco e um agente redutor, também fraco, reagindo lentamente com tióis, com sais de ferro e cobre reduzidos, com proteínas heme e peroxidases para iniciar reações radicalares e peroxidações lipídicas.</p>
<p>Radical hidroxila (•OH)</p>	<p>É o mais reativo e mais lesivo radical conhecido e para o qual, uma vez formado, o organismo humano não dispõe de mecanismo de defesa. Capaz de reagir com uma série de endobióticos, causa modificação no DNA (com modificação das bases e quebras das fitas), danos nas proteínas e inativação enzimática, peroxidação lipídica. Contudo, possui âmbito limitado de ação (poucos diâmetros moleculares).</p>
<p>Peroxinitrito (ONOO⁻)</p>	<p>Intermediário formado pela reação:</p> $O_2^{\bullet-} + NO^{\bullet} \rightarrow ONOO^-$ <p>Instável, tempo de vida curto, oxidante potente, propriedades semelhantes às do radical hidroxila. Causa danos a muitas moléculas biológicas, inclusive a grupos S-H das proteínas, provoca hidroxilação e nitração de compostos aromáticos. Forma •OH independente da presença de metal de transição.</p> $ONOO^- + H^+ \rightarrow \bullet OH + NO_2$ <p>Após protonação, rearranja-se para nitrito e interage com bicarbonato (CO₂/HCO₃⁻), com alteração de sua reatividade</p> $ONOOH \rightarrow [^{\bullet}NO_2 \bullet OH] \rightarrow NO_3^{\bullet-}$ <p>Em presença de CO₂, o peroxinitrito forma o peroxicarboxilato nitroso, que se decompõe, segundo as etapas 1 e 2. O CO₂ está presente em elevada concentração no compartimento intra e extracelular, o que favorece a formação do CO₃^{•-}, em presença de ONOO⁻.</p> $ONOO^- + CO_2 \rightarrow ONOOCO_2^- \rightarrow NO_2OCO_2^-$ $(1) NO_2OCO_2^- \rightarrow NO_3^- + CO_2 \text{ (65\%)}$ $(2) NO_2OCO_2^- \rightarrow \bullet NO_2 + CO_3^{\bullet-} \text{ (35\%)}$ <p>O ânion radical carbonato formado é mediador de diversas reações de oxidação e nitração.</p>
<p>Óxido nítrico (NO•)</p>	<p>Consiste um marcador de espécies reativas de nitrogênio, capaz de ser metabolizado rapidamente em produtos estáveis, ou seja, nitrito e nitrato, na maior parte dos fluidos corporais, incluindo o plasma.</p>

Fonte: Adaptado de Barreiros *et al.* (2006); Vasconcelos *et al.* (2007); Sies *et al.* (2017).

Figura 4. Integração dos sistemas de defesa enzimático.



Legenda: + = estímulo; - = inibição; -| = quelação; -(= eliminação; Cl⁻ = cloreto; Cu⁺ = íon cobre; COX2 = ciclooxigenase tipo 2; CTE = cadeia transportadora de elétrons; Fe²⁺ = íon ferroso; GPx = glutationa peroxidase; GR = glutationa redutase; GSH = glutationa reduzida; GSSG = glutationa oxidada; H₂O₂ = peróxido de hidrogênio; *OH = radical hidroxila; HOCl = ácido hipocloroso; iNOS = óxido nítrico sintetase induzida; LPO = lipoxigenase; MPO = mieloperoxidase; NF-κB = fator nuclear *kappa* B; *NO = óxido nítrico; NOX = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase; Nrf2 = fator nuclear eritróide 2; O₂*• = ânion radical superóxido; ONOO• = peroxinitrito; SOD = superóxido dismutase; XO = xantina oxidase.

Fonte: Adaptado de MOURA; GOULART (2017).

Alguns estudos consideram a CUI como uma doença não limitada ao trato gastrointestinal, mas sim uma doença sistêmica envolvendo vários órgãos, repercutindo num impacto sobre o estado funcional e piorando a qualidade de vida (BURISCH *et al.*, 2017; DURICOVA *et al.*, 2017; VAVRICKA *et al.*, 2015). Dentre as manifestações extraintestinais estão incluídas as doenças gastrointestinais (hepatobiliares e pancreáticas), genitourinárias, musculoesqueléticas, pulmonares, cardíacas, oculares e dermatológicas, podendo se manifestar nas fases ativas ou de remissão da CUI. Alguns distúrbios extraintestinais podem compartilhar uma patogênese comum com as DII, já outros podem ocorrer como resultado de complicações não intencionais

relacionadas ao tratamento farmacológico proposto (VAVRICKA *et al.*, 2015; OLPIN *et al.*, 2017).

Desta forma, tratar a CUI e limitar a toxicidade dos fármacos são desafios contínuos. O tratamento cirúrgico (colectomia ou proctocolectomia) é indicado no caso do paciente apresentar baixa responsividade ao tratamento medicamentoso ou resistência a este (SOBRADO; SOBRADO, 2016).

2.1.1 Uso do Sulfato de Sódio Dextrana na indução da colite em animais:

A patogênese da DII não é completamente conhecida, entretanto, avanços tem sido alcançados por meio de modelos experimentais que mimetizam as manifestações da doença. Por meio do uso de modelos animais é possível acompanhar alterações celulares, histológicas e outros processos sistêmicos envolvidos no desenvolvimento e evolução da DII, assim como no organismo humano.

A colite experimental pode ser estudada em modelos de animais como camundongos, ratos e algumas espécies de primatas (MCQUEEN *et al.*, 2019), cujos modelos de indução podem ser: 1. Colite induzida por produtos químicos ou compostos isolados tais como: ácido 2,4,6-trinitrobenzenossulfônico (TNBS), oxazolona (OXA), sulfato de sódio dextrana (SSD), ácido acético, carragenina, peptidoglicano A de estreptococos e indometacina; 2. Animais geneticamente modificados: nocaute para IL-10 e mucina MUC2, por exemplo; e 3. Modelo de transferência de células T CD4+ em animais imunossuprimidos, sendo que atualmente os modelos mais comumente utilizados são: TNBS, OXA e DSS em roedores (BOUMA; STROBER, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2020).

A preferência por alguns agentes químicos para a indução da colite em murinos se dá devido a esses serem capazes de reproduzir as manifestações clínicas, histopatológicas e imunofisiológicas da CUI. O TNBS, é um ácido administrado por via intrarretal que pode levar a respostas celulares mediadas por células T-helper (Th) 1 e 2 em camundongos BALB; a OXA, outro agente haptênizante administrado intrarretalmente em camundongos que pode levar a colite; e o DSS, que é um sal administrado em camundongos via água potável e capaz de provocar manifestações clínicas semelhantes às aquelas apresentadas por pacientes com CUI, tais como perda de peso, diarreia com sangue, encurtamento do cólon, dor abdominal e altas taxas de apoptose celular pois se

acredita que seu mecanismo de ação leva à alteração da permeabilidade intestinal, mostrando ser um bom modelo para estudo desta doença (GÜVENÇ *et al.*, 2019; NASCIMENTO, *et al.*, 2020).

2.1.2 Terapia antioxidante em DII:

Conforme relatado anteriormente, o dano celular e tecidual e consequentemente a perda de integridade do epitélio têm sido atribuídos à liberação das ERONs (BENETTON *et al.*, 2007). O epitélio, que apresenta uma lesão inflamatória, possui capacidade antioxidante comprometida e a terapia usual com fármacos, hormônios, substâncias naturais ou sintéticas e organismos vivos que eliminam essas espécies, minimizam ou até inibem o dano celular, melhorando a atividade de enzimas antioxidantes, podendo ser uma estratégia promissora, associados ou não aos medicamentos anti-inflamatórios tradicionais (MOURA *et al.*, 2015; MOURA, 2016; ANDRADE, 2017).

O sistema de defesa antioxidante tem a função de inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos ERONs, sendo dividido em enzimático e não-enzimático, e que podem ser alcançadas por meio de diferentes mecanismos de ação tais como: impedindo a formação dos ERONs (sistemas de prevenção), impedindo a ação desses (sistemas sequestradores) ou, ainda, favorecendo o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas (sistemas de reparo) (MOURA *et al.*, 2015; LIGUORI *et al.*, 2018).

Os antioxidantes estão envolvidos na proteção do sistema biológico por meio de três linhas de defesa principais, de acordo com seu mecanismo de ação:

- (1) A primeira linha inclui antioxidantes que evitam a formação de novos radicais livres. É um grupo muito heterogêneo que inclui enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx); proteínas que se ligam a metais como ferritina e ceruloplasmina; e minerais como selênio, cobre e zinco.
- (2) A segunda inclui antioxidantes responsáveis por capturar os ERONs e, assim, prevenir as reações em cadeia oxidativa, sendo formado pela enzima glutathione, albumina, vitaminas C e E, carotenóides e flavonóides.

- (3) A terceira linha de defesa inclui enzimas antioxidantes que reparam os danos causados pelos radicais livres às biomoléculas, como lipases, proteases, enzimas de reparo de DNA, transferases (MOURA *et al.*, 2015; MUT-SALUD *et al.*, 2016).

Dente os agentes antioxidantes podemos citar os agentes naturais derivados de plantas, como a família dos polifenóis, dentre eles temos as proantocianidinas, os alcalóides (AFOLAYAN; WINTOLA, 2011), o resveratrol, curcumina, quercetina, naringenina, que ao serem utilizados no tratamento coadjuvante à terapia medicamentosa das DII, foram capazes de melhorar o quadro de desequilíbrio redox, reduzindo os níveis ou a atividade oxidativa com redução de sua gravidade e a diminuição do dano sistêmico (MOURA *et al.*, 2015).

2.1.3 Manifestações extraintestinais da CUI:

Durante a vida, os pacientes com CUI frequentemente queixam-se de sofrer de manifestações extraintestinais, relatadas em até 47% dos casos, podendo afetar consideravelmente a morbimortalidade desses pacientes (VAVRICKA *et al.*, 2015).

Desta forma, além da perda funcional como a má absorção, comprometimento da absorção de proteínas e vitaminas, os pacientes com CUI podem ainda manifestar complicações extraintestinais que são classificadas em 3 grupos principais: o primeiro inclui manifestações que estão associadas à atividade da doença intestinal (artrite periférica, eritema nodoso, úlceras aftosas orais) ou não (pioderma gangrenoso, uveíte, espondilartropatia, colangite esclerosante primária). A segunda categoria abrange doenças não-específicas, as DII autoimunes, como doenças da tireoide, anemia hemolítica, vitiligo ou diabetes mellitus insulino-dependente. O terceiro grupo inclui complicações relacionadas à DII que são atribuídas a anormalidades anatômicas ou metabólicas, como osteopatia, nefrolitíase ou eventos tromboembólicos (CHRISTODOULOU *et al.*, 2002; VAVRICKA *et al.*, 2015; ZANARDI *et al.*, 2018).

Alguns autores consideraram que alguns indivíduos podem sofrer de uma combinação de até 5 manifestações extraintestinais e que o aparecimento de 1

aumenta a suscetibilidade do surgimento de outras, e que as manifestações podem surgir antes mesmo dos sintomas intestinais, concomitante ou posteriormente à atividade da doença (HUANG *et al.*, 2011; VAVRICKA *et al.*, 2015; MAGRO *et al.*, 2017).

2.2 Plantas do gênero Aloe: considerações gerais

As plantas do gênero *Aloe* são provavelmente aquelas com citações mais antigas (milhares de anos) e as mais usadas do ponto de vista de medicina tradicional. Evidências escritas de seu uso estão registradas em *Dioscordes Codes Aniciae Juliana*, em 512 AD. *Aloe vera*, *Aloe ferox*, *Aloe arborescens* e *Aloe perryi* são as mais conhecidas. Têm sido usadas para o tratamento de infecções microbianas, doenças gastrointestinais e condições inflamatórias (COCK, 2015; MELIN *et al.*, 2017). Análises fitoquímicas de várias espécies mostram a presença de carboidratos poliméricos (glicomanas) e uma grande diversidade de micromoléculas, que incluem alcalóides, antraquinonas, antronas, derivados benzênicos e furânicos, cromonas, cumarinas, flavonóides, fitoesteróides, pironas e outras. A atividade biológica está provavelmente relacionada aos efeitos pró e antioxidantes destes compostos e depende não somente dos níveis individuais dos compostos mas também da razão entre eles e dos estados redox individuais (COCK *et al.*, 2015)

No presente caso, *Aloe ferox Miller* foi a escolhida, pelas razões citadas abaixo, a despeito do intenso uso comercial da *Aloe vera*.

2.2.1 Aloe ferox Miller:

Aloe ferox Miller, também conhecida com Aloe amarga, com origem em tradições indígenas na América do Sul e do Lesoto, tem alto uso comercial por produzir a medicamento purgativo “Cape aloe”. Tem sido usada pelos propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticâncer (CHEN *et al.* 2012; SMITH *et al.*, 2016).

2.2.1.1 Aspectos botânicos:

O *Aloe ferox Miller*, pertencente à família *Liliaceae*, é originária da Província do Cabo Oriental na África do Sul e consiste em um arbusto perene

arborescente típico de climas secos e quentes cujo tronco único pode atingir de 2 a 3 m de altura, sendo caracterizado por possuir folhas secas persistentes nas porções mais baixas do caule. As folhas largas são verdes no verão ou verde-avermelhadas no inverno, com espinhos marrom-escuros ao longo das bordas. Apresenta inflorescência racemosa ereta, medindo cerca de 60 cm de altura, com flores que podem ser vermelhas, alaranjadas ou amarelas como mostrado na figura 5 (ZAHN *et al.*, 2007; AFOLAYAN; WINTOLA, 2011).

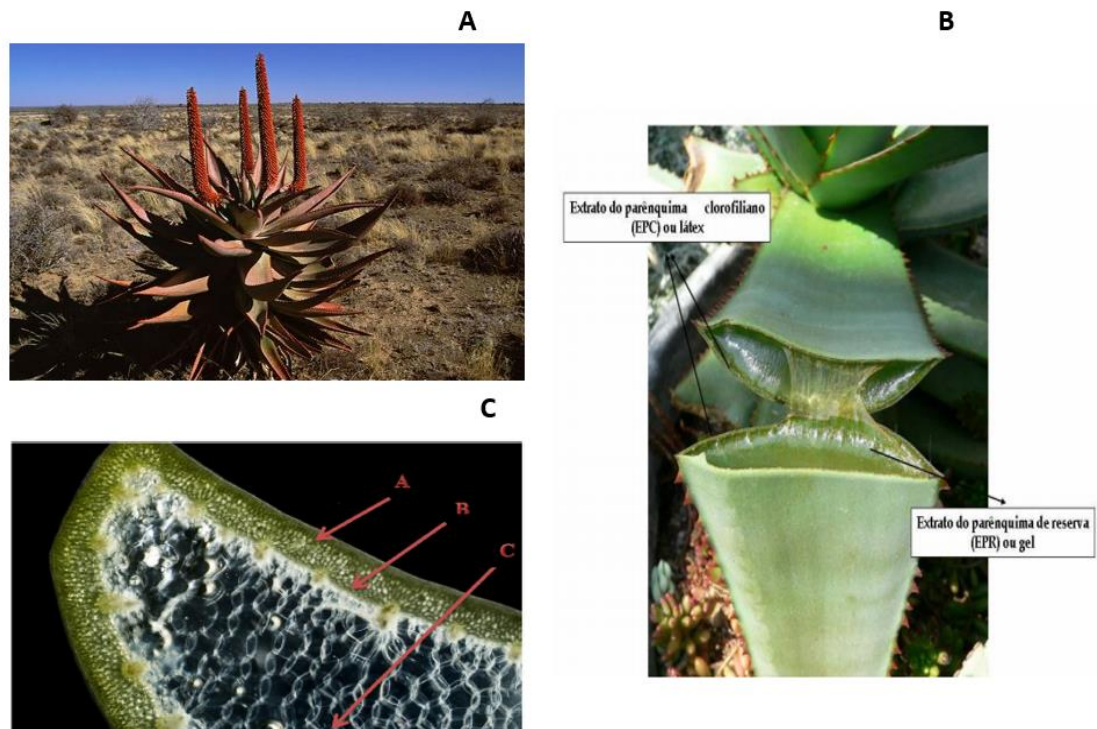
Do ponto de vista estrutural, as folhas da planta, que são as partes medicinais mais comumente usadas, são heterogêneas e podem ser divididas em três partes principais: epiderme verde externa, consistindo principalmente de componentes estruturais; a região da polpa externa abaixo da epiderme, consistindo de feixes vasculares de onde o látex amargo ou seiva é secretado (figura 5C); e a polpa da folha interna, consistindo em gel de aloe e contendo células de parênquima (RANI *et al.*, 2013; RAHMAN; CARTER; BHATTARAI, 2017).

Em relação à composição química, é provável que diferentes tecidos foliares também tenham classes distintas de compostos bioativos, o que se acredita contribuir para as diferentes propriedades biológicas das folhas porém com ação sinérgica entre os vários compostos (DAGNE *et al.*, 2000; NEMA; SHRIVASTAVA; MITRA, 2003; RANI *et al.*, 2013).

De maneira resumida podemos descrever que a camada externa (verde) contém antraquinonas, pré-antraquinonas e seus glicosídeos correspondentes, logo abaixo entre a casca e a polpa, a região que contém o látex apresenta predominantemente compostos fenólicos, incluindo antraquinonas e pré-antraquinonas, antronas, cromonas, cumarinas, flavonóides e pironas. Por fim a polpa foliar interna contém alto teor de polissacarídeo acemanano, bem como uma grande variedade de fitoquímicos, entre eles alcalóides, antraquinonas, antronas, cromonas, cumarinas, flavonóides e pironas, além de vitaminas, minerais, enzimas e proteínas (COCK, 2007; MARANHÃO, 2010; RANI *et al.*, 2013; COCK, 2015; RAHMAN *et al.*, 2017).

Figura 5. Características da planta da família *Aloe ferox* Miller: (5A) Planta da família *Aloe ferox* Miller. (5B) Folha de *Aloe ferox*, extratos dos parênquimas de reserva (gel) e clorofiliano (látex/exudato). (5C) Corte da folha de *Aloe* sp: A: Casca que reveste a

folha. B: Vesículas que secretam a seiva amarga. C: Gel ou polpa interna rico em antraquinonas, antronas, cromonas, alcalóides, piranos e pironas e cumarinas.



Fonte: Adaptado de BERTI, 2008; AKABERI *et al.*, 2016.

O gel de *Aloe ferox* consiste em uma polpa mucilaginosa firme, de cor clara, que fica localizado na porção interna das folhas, também chamado de extrato do parênquima de reserva (EPR). Já o exudato da folha consiste em um látex amarelado de sabor amargo e odor característico, também chamado de suco do *Aloe*, é produzido pelas células excretoras localizadas logo abaixo da epiderme da folha, após a realização de um corte transversal, sendo essa o extrato do parênquima clorofiliano (MARANHÃO, 2010). Por sua vez, a resina, comercializada em forma de cristais ou *bitters* (figura 6), compreende o resíduo sólido decorrente da evaporação do látex (com ou sem auxílio do calor) (MELIN *et al.*, 2017).

Figura 6. Ciclo de colheita do Cape Aloe: A. Colheita das folhas de *Aloe f. Miller* (Cape Aloe); B. Folhas de *Aloe* empilhadas para coleta da seiva; C. Seiva *Aloe ferox Miller*; D. Cristais da seiva após beneficiamento.



Fonte: Adaptado de Melin et al, 2017.

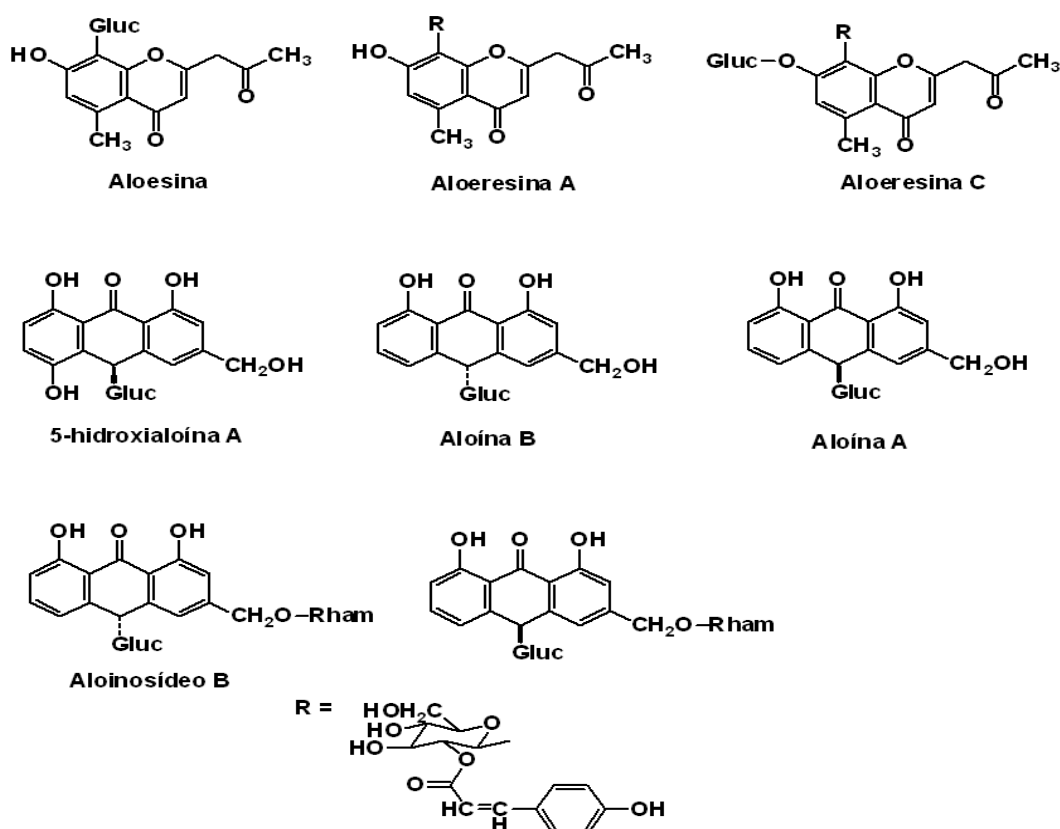
2.2.1.2 Aspectos fitoquímicos:

Foi comprovado que várias espécies de plantas do gênero *Aloe* exercem uma ampla gama de atividades farmacológicas e por isso têm sido consideradas uma fonte muito interessante de compostos bioativos (COCK, 2015; SALEHI *et al.*, 2018).

Aloe ferox é composta principalmente por glicoproteínas, polissacarídeos, substâncias de baixo peso molecular e antraquinonas. Os polissacarídeos mais comuns são os glucomananos, que são polímeros de manose, e podem estar acetilados. Os polímeros de galactose e ácido galacturônico também são frequentemente encontrados. Entre as substâncias de baixo peso molecular têm-se aloesina, β -sitosterol, dietil-hexilftalato, vitaminas e betacaroteno. As

antraquinonas aloe-específicas estão também presentes e incluem aloemodina, aloína, barbaloína, isobarbaloína e outros (CHOI; CHUN, 2003). Da raiz da planta foi isolada a antrona denominada aloe-barbendol (KOCH, 1996). O extrato do parênquima clorofilado é formado predominantemente por glicosídeos de antraquinonas, principalmente aloína que é um C-glicosídeo da antrona aloe-emodina e consiste na mistura de dois diastereoisômeros: aloína A (também chamada apenas de aloína) e aloína B (também chamada de barbaloína) como mostrado na figura 7 (AWANG, 2009; MARANHÃO, 2010). A aloína foi caracterizada como 10-β-D-glicopiranosil-1,8-di-hidroxi-3-hidroximetil-9(10-H)-antraceno e apresenta fórmula molecular $C_{21}H_{22}O_9$ (Hęś *et al.*, 2019).

Figura 7. Estruturas químicas de aloína, emodina, aloeresina, entre outros componentes químicos.



Fonte: Adaptado de (VAN WYK; VAN OUDTSHOORN; SMITH, 1995).

2.2.1.3 Etnofarmacologia e estudos farmacológicos:

As plantas *Aloe sp.* demoram em média de quatro a cinco anos para atingir a maturidade e após a extração de suas folhas, seu uso pode ser dividido em duas partes. Da parte verde mais externa pode se extrair um suco, que quando concentrado e seco recebe a denominação de Aloé ou seiva amarga. Esse suco flui espontaneamente das folhas cortadas e possui cor marrom escura, além de forte odor e sabor muito amargo. É composto principalmente por derivados antracênicos sendo as aloínas (barbaloína e isobarbaloína), os mais conhecidos (SALEHI *et al.*, 2018). Dados etnofarmacológicos descrevem o uso da resina de *Aloe ferox* na forma de pó como estomáquico, emenagogo, anti-helmíntico e laxante (FREITAS; RODRIGUES; GASPI, 2014).

O gel mucilaginoso obtido da parte interna da folha tem aparência viscosa e incolor, sendo constituído principalmente por água e polissacarídeos, além de 70 outros componentes, tais como, vitamina A, B, C e E, cálcio, potássio, magnésio e zinco, diversos aminoácidos, enzimas e carboidratos. Devido à sua composição e propriedade emoliente, o gel tem sido bastante utilizado como matéria prima na indústria cosmética, alimentícia e farmacêutica. Por sua vez o extrato de folha inteira de *Aloe* (às vezes referido como suco de folha inteira, suco de Aloe ou extrato de folha inteira não descolorado), é o extrato aquoso de toda a folha com as fibras lignificadas removidas. Todo o extrato da folha contém o gel da polpa da folha do parênquima interno e o látex, sendo comercializado como um pó fino e amarelo esverdeado. Já o latex, após sua extração, é transformado em cristais ou pó, mas para consumo é dissolvido em água e utilizado como laxante (COCK, 2008; SURJUSHE *et al.*, 2008; FREITAS; RODRIGUES; GASPI, 2014; COCK, 2015).

A composição química entre as espécies de *Aloe* pode diferir em alguns aspectos relacionados ao seu porte, região de plantio ou período de colheita, ou seja plantas de maior porte apresentam maior quantidade de alguns componentes, por exemplo, *A. barbadensis Miller* pode conter 2,5 vezes a mais de aloemodina do que a *A. ferox Miller* a depender da época da colheita. Já o *Aloe ferox* por sua vez apresenta uma composição química bastante semelhante ao *A. vera*, porém com maior valor nutricional e medicinal do que *A. vera* devido ao seu maior porte (RANI *et al.*, 2013; ABEER *et al.*, 2016, SAYED *et al.*, 2016).

Aloe sp. tem sido descrito como tendo efeitos anti-inflamatórios, propriedades de cicatrização de feridas, benefícios de reparo de danos por radiação, atividades antibacteriana, antiviral, antifúngica, antidiabética e antineoplásica, estimulação hematopoiética e efeitos antioxidantes (COCK, 2008). O efeito laxativo de *Aloe ferox* é atribuído a presença de glicosídeos antracênicos (principalmente aloína), que na flora intestinal são metabolizados à antrona aloe-emodina (aglicona), que parece agir, causando distúrbio no equilíbrio entre a absorção de água no lúmen intestinal via um transporte ativo de sódio (ISHII *et al.*, 1990). A aloína inibiu *in vitro* a bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ presente no cólon dos ratos e aumentou *in vivo* a permeabilidade através da mucosa colônica dos mesmos (ISHII *et al.*, 1994).

A atividade antitumoral da aloína isolada e do extrato do parênquima clorofilado foi avaliada *in vitro*, utilizando células de melanoma de camundongos, no qual a aloína e o extrato exerceram uma ação tóxica sobre essas células a partir de concentrações na ordem de 10 $\mu\text{g/mL}$, alterando a viabilidade celular das mesmas (BERTI *et al.*, 2008). A aloe-emodina e a aloína isoladas de *Aloe ferox* também foram ativas contra as cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (KAMBIZI; SULTANA; AFOLAYAN, 2005).

As antraquinonas e seus derivados também são conhecidos por suas ações anti-inflamatória, imunoestimulante, antioxidante e antiprotozoária via ativação de macrófagos, produção de óxido nítrico e ativação dos linfócitos T citotóxicos (LEE *et al.*, 2001; CHOI; CHUN, 2003). A análise histológica do fígado de ratos pré-tratados com aloe-emodina mostraram redução da lesão hepática aguda induzida por tetracloreto de carbono, um provável mecanismo para as ações anti-inflamatória e imunoestimulante seria a sua ação antioxidante. Observou-se ainda que a atividade da lactose desidrogenase diminuiu significativamente e que os níveis de GSH aumentaram significativamente (AROSIO *et al.*, 2008; NORIKURA *et al.*, 2002; CHOI; CHUN, 2003). Desse modo, a aloe-emodina parece proteger contra a morte do hepatócito e contra a resposta inflamatória que se inicia logo após a peroxidação lipídica (MALTERUD *et al.*, 1993).

Em um outro estudo experimental, Lee *et al.* (1997) postularam que os extratos de *Aloe* administrados por via oral, poderiam liberar a quinona aloe-

emodina que, no fígado, poderia aumentar a taxa de oxidação do álcool por uma interação cooperativa entre a quinona redutase e a álcool desidrogenase. Isso é apoiado por evidências de que o pré-tratamento com aloína e aloe-emodina reduz a concentração de etanol no sangue e aumenta sua taxa de desaparecimento do corpo. Uma revisão da literatura postulou que alguns dos efeitos benéficos do Aloe são o resultado da presença de uma carboxipeptidase que inibe o agente produtor de dor, a bradicinina. Acredita-se também que a enzima impeça a formação de tromboxano, cuja atividade é prejudicial à cicatrização de feridas, além da sugestão de atividade antiprostaglandina (COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT PANEL, 2007).

Um outro aspecto observado por Choi *et al.* (2001) e Jia, Zhao e Jia (2008) foi que as glicoproteínas presentes no *Aloe ferox* estimulam a proliferação celular, e que juntamente com a manose, são capazes de acelerar o processo de cicatrização de feridas na pele de coelhos e ratos. Isso se daria porque a manose liga-se a receptores presentes na superfície dos fibroblastos, estimulando-os e promovendo o rápido crescimento e replicação celular, além de induzir a síntese de óxido nítrico mediada por receptores de manose em macrófagos (KARACA *et al.* 1995; EAST; ISACKE, 2002; COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT PANEL, 2007). Os polímeros acetilados de manose também induziram a produção de citocinas que regulam o processo de cicatrização de feridas (BARBUL, 1990).

Com relação a atividade antineoplásica das *Aloe sp.* supõe-se que a aloína, aloe-emodina e a acemanana sejam parcialmente responsáveis por essa atividade. Como principal mecanismo sugerido para esse efeito citotóxico, tem-se a dose utilizada e do tipo de tumor, e a hipótese levantada é de que há uma redução na proporção de células na fase mitótica por indução de apoptose provocada pelas antraquinonas (ESMAT; TOMASETTO; RIO, 2006). Estudo utilizando uma solução feita com mel de abelhas e *A. vera* e administrada por gavagem em ratos, demonstrou a diminuição progressiva do tamanho de um tumor de Walker quando comparado ao grupo controle, reduzindo a proliferação celular e aumentando a susceptibilidade à apoptose (TOMASIN; GOMES-MARCONDES, 2010; FREITAS *et al.*, 2014). Em um estudo preliminar de Lissoni *et al.* (2009) onde a *A. arborescens* foi administrada combinada à quimioterapia em 240 pacientes com câncer em fase de metástase, e foi possível demonstrar

uma maior taxa de sobrevivência e de regressão do tumor, além de alívio da fadiga e astenia, quando comparados ao grupo controle.

No tocante ao seu efeito sinérgico junto a outros compostos, um estudo de Vinson, Kharrat e Andreoli (2005), ao analisarem a melhora da biodisponibilidade das vitaminas C e E, administradas via oral em indivíduos saudáveis, observaram que o *Aloe* (suco da folha inteira e o gel) melhoraram a absorção das mesmas, retardando também a sua taxa de excreção, o que aumenta o tempo de ação. Já em estudo de Beneke, Viljoen e Hamman (2012), foi ofertado um medicamento antiipertensivo, via oral, juntamente com o suco da folha inteira e extrato de espécies *Aloe* (*Aloe ferox* e *Aloe vera*) a ratos, a fim de analisar se haveria aumento ou não da permeabilidade da mucosa intestinal e também aumento de transporte de atenolol. Como resultado, observou-se que em ambos os casos, houve redução da resistência elétrica transepitelial no tecido intestinal dos animais, indicando sua capacidade de abrir as junções entre as células epiteliais, podendo desta forma melhorar a biodisponibilidade e a bioatividade de outros componentes a ele associados.

2.2.1.4 Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção:

Quando os C-glicosídeos de antronas (isto é, aloína A e aloína B) são ingeridos oralmente passam intactos através da porção superior do trato gastrointestinal, sendo clivados em aloe-emodina-9-antrona apenas ao atingirem a porção mais inferior, por *Eubacterium sp. humana*, formando uma aglicona livre que é então absorvida, sofre oxidação e é excretada na urina como resína (VYTH; KAMP, 1979; GUO; MEI, 2016; ALOE..., 2013).

Ishii, Tanizawa e Takino (1987) administraram aloína A (barbaloína), dissolvida em água destilada (20 mg/mL), por via oral a Ratos Wistar machos na dose de 100 mg/kg e após 30 min foi observada a concentração de 0,092 µg/mL, com concentração máxima (0,337 µg/mL) ocorrendo aos 90 minutos e diminuindo ligeiramente com a detecção ainda possível 6 h após a administração.

Lang (1993) administrou aloe-emodina (previamente marcada com ¹⁴C) por via oral a ratos *Brown-Norway* a uma dose de 4,5 mg/kg. Sangue, fezes, urina e 24 órgãos foram coletados em períodos de tempo distintos para se

observar a distribuição sistêmica da emodina. As concentrações sanguíneas máximas foram alcançadas 1,5 a 3 h após a administração e foram 248 ng (machos) e 441 ng (fêmeas), equivalentes em aloe-emodina/mL. Já nos órgãos, as diferenças de concentrações entre os sexos começou a aparecer após 6 h da administração, sendo observado nas fêmeas concentrações mais altas. O fígado e os rins foram os únicos órgãos que apresentaram maiores concentrações de aloe-emodina do que o plasma. Três quartos da dose foram excretados nas fezes nos primeiros 2 dias.

2.2.1.5 Toxicidade:

Um estudo avaliando o efeito toxicológico do consumo do extrato da folhas de *Aloe ferox M.* via oral, durante 14 dias, observou que os ratos que receberam doses de 100-200 mg de extrato/kg de peso corporal/dia não tiveram pesos finais diferentes do controle, porém o peso dos grupos que receberam 50 e 400 mg de extrato/kg de peso corporal/dia foi diferente do controle ($p > 0,05$), sendo que os de ratos que receberam doses menores apresentaram os maiores pesos corporais e os que receberam doses maiores apresentaram menor peso corporal (MWALE; MASIKA, 2012). A perda de peso pode ser associada a presença de fatores antinutricionais presentes no *A. ferox*, como polifenóis e fitoesteróis, levando à redução da utilização de alimentos. O ganho de peso pode ser atribuído a presença de compostos nutritivos dessa planta (LOOTS; WESTHUIZEN; BOTES, 2007; CELESTINO *et al.*, 2013).

Um outro estudo, que investigou o potencial hipoglicemiante do uso agudo e crônico do extrato de *Aloe barbadensis*, avaliou também a toxicidade do extrato administrado juntamente com solução salina, observou que doses de 20 mg/kg de peso durante 2 semanas mostrou-se segura e sem casos de mortalidade (AJABNOOR, 1990). Outros estudos que avaliaram o nível de toxicidade aguda da resina e do suco de *A. ferox* em camundongos wistar de ambos os sexos, mesmo com doses de 200 mg/kg de peso/dia, não observaram sinais de toxicidade (CHEN *et al.*, 2012; PARK; KWON; SUNG, 2009; PARK; KWON; SUNG, 2011).

Shah *et al.* (1989) conduziram um estudo no qual 20 camundongos *swiss* machos receberam oralmente extrato etanólico de *Aloe vera* numa dose de 100

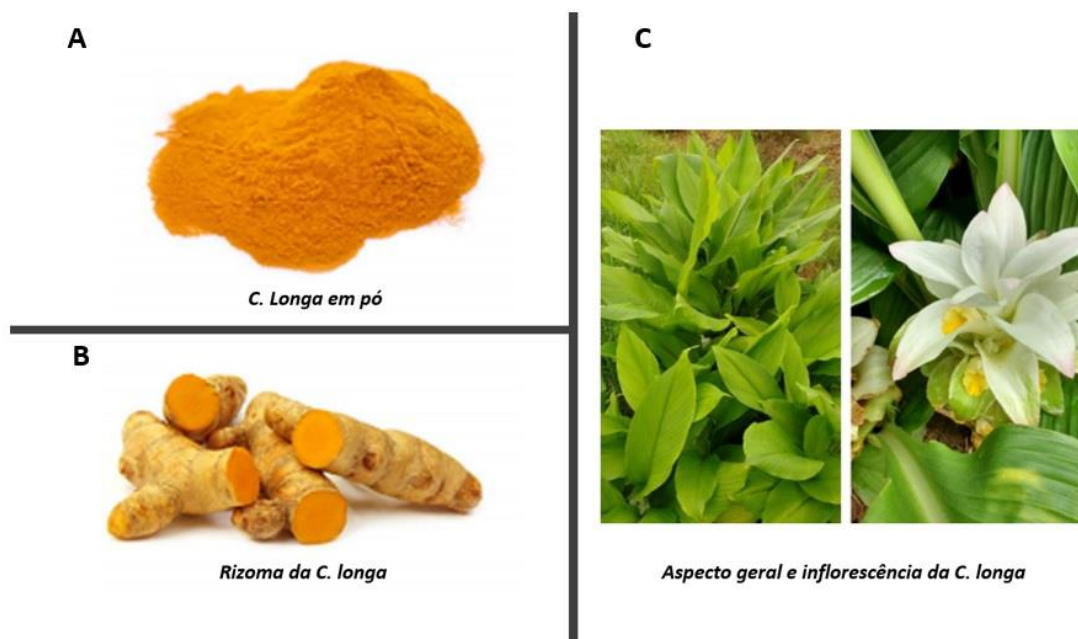
mg/kg, durante 3 meses. Os animais de controle receberam apenas água destilada. Após esse período, os animais não apresentaram diferenças em relação ao peso corporal e peso dos órgãos, porém os animais tratados tiveram um índice de mortalidade significativo (30%), em relação ao grupo controle.

2.3 Curcuma longa:

Historicamente, a *Curcuma longa* L., pertencente à classe *Liliopsida* e família *Zingiberaceae* e cujo gênero contém em torno de 70 espécies, é conhecida mundialmente por suas diversas aplicações terapêuticas e dietéticas em atividades medicinais *ayurvédicas*, sendo historicamente utilizada na medicina tradicional indiana no combate a várias doenças, dentre elas a asma, sinusite, inflamação, doenças hepáticas, dores corporais e doenças da pele, além de ter seu uso também na culinária (tempero, corante alimentar natural e conservante), em cosméticos e em cultos religiosos (GHOSH; BANERJEE; SIL, 2015; COELHO *et al.*, 2020). Tipicamente encontrada na China e Índia, esta última domina até os tempos atuais a maior escala de produção, exportação e consumo deste vegetal multifuncional. Seu cultivo tem sido introduzido em algumas regiões do Brasil (centro-oeste brasileiro). Seu nome em latim Curcuma, é derivado da palavra árabe, *Kourkoum*, o nome original para o açafrão, assim conhecido popularmente e também no Brasil como açafrão-da-terra, açafrão da Índia, curcuma ou gengibre dourado (TRUJILLO *et al.*, 2013; PRASAD *et al.*, 2014; ARYA *et al.*, 2016; ABDEL-LATEEF *et al.*, 2016).

A *C. longa* é uma planta herbácea, anual, aromática de folhas grandes longamente, invaginantes e oblongo-lanceoladas cujas flores são amareladas, pequenas, dispostas em espigas compridas. As raízes terminam em um rizoma elíptico, de onde partem vários rizomas menores, todos marcados e de brácteas secas. O rizoma mede até 10 cm de comprimento e algumas variedades podem apresentar coloração vermelha alaranjada ao corte transversal (figura 8) e branca, além de ter um cheiro forte agradável e sabor aromático e picante (PEREIRA, 2013; LIMA *et al.*, 2019; COELHO *et al.*, 2020).

Figura 8. *Curcuma longa* – (A) pó comercial, (B) rizoma, (C) aspecto geral da planta e inflorescências.

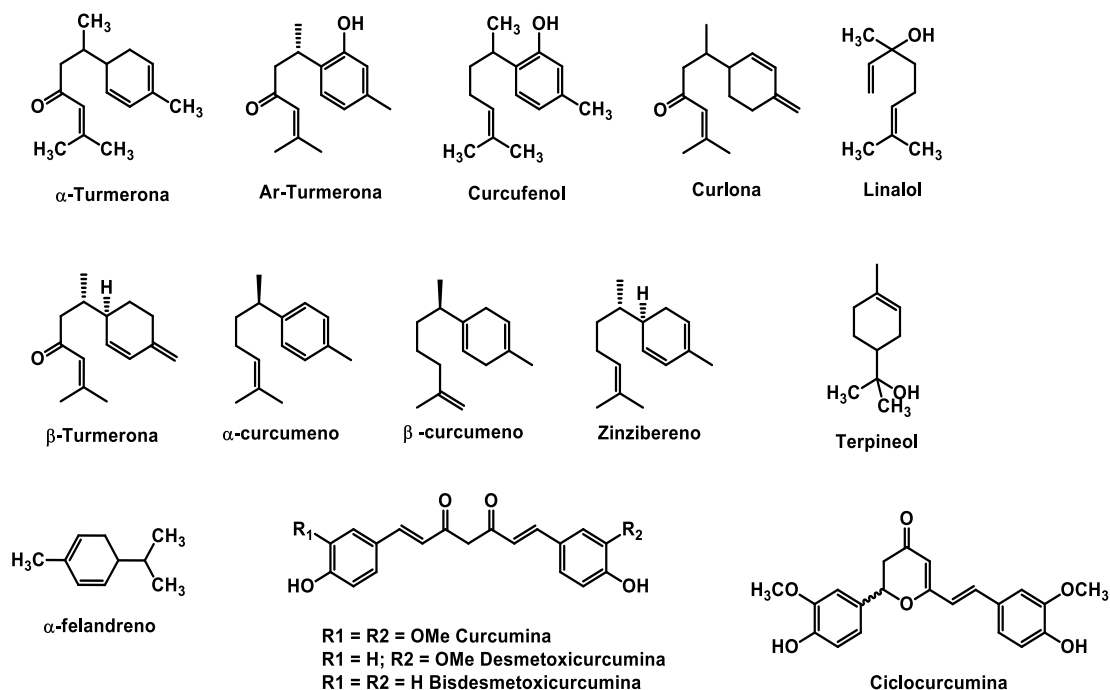


Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Sua composição nutricional contém 60-70% de carboidratos, 8-8,6% de proteína, 5-10% de lipídeos totais dentre os quais até 5% de óleos essenciais (turmerona, atlantona, e zingiberona), 2-7% de fibra e resinas, além de uma variedade de fitoquímicos, incluindo três curcuminoides polifenólicos lipossolúveis responsáveis tanto pela sua cor amarelo brilhante quanto pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo eles a curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina (Figura 9) (TRUJILLO *et al.*, 2013; KOCAADAM; ŞANLIER, 2015; OLPIN *et al.*, 2017).

Em geral, o conteúdo de curcuminoides é de 3-5% (50-70% curcumina), mas pode variar entre 2 e 9%, dependendo das condições geográficas. A composição de curcuminoides é de aproximadamente 70% de curcumina, 17% desmetoxicurcumina, 3% de bisdesmetoxicurcumina e o restante (10%) é chamado ciclocurcumina. No entanto, o último composto tem sido associado com baixa ou nenhuma atividade biológica (TRUJILLO *et al.*, 2013; STANIĆ, 2017).

Figura 9. Estruturas químicas de fitoquímicos presentes em maior abundância em *C. longa*.



Fonte: Esatbeyoglu *et al.* (2012); Sueth-Santiago *et al.* (2015)

A curcumina ou diferuloilmetano (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno3,5-diona) apresenta natureza polifenólica (CHEN; HUANG, 1998), seu peso molecular é de 368,4 g/mol e fórmula molecular C₂₁H₂₀O₆. (TONNESEN; KARLSEN, 1985). Além de baixa solubilidade, a curcumina é instável em solução aquosa sofre rápida hidrólise, seguida por fragmentação molecular em pH fisiológico (CANAMARES; GARCIA-RAMOS; SANCHEZ-CORTES, 2006; PRIYADARSINI, 2009; SHEN; JI, 2012).

Estudos de correlação entre processos inflamatórios e a curcuma têm se mostrado muito promissores. A revisão da literatura realizada por Farzaei *et al.* (2018) demonstrou que a curcumina exerce efeitos protetores e terapêuticos significativos no tratamento das doenças hepáticas, alcoólica e não alcoólica, que são associadas ao estresse oxidativo por meio de vários mecanismos celulares e moleculares que incluem a supressão das citocinas pró-inflamatórias, produtos de peroxidação lipídica, fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt) e ativação de células estreladas hepáticas, bem como a melhoria das respostas celulares ao estresse oxidativo, como a expressão de fator nuclear eritróide 2 (Nrf2), SOD, CAT, glutatona reduzida (GSH), GPx e GR. Tais

resultados são atribuídos à presença de grupos fenólico, β -dicetona e metoxi, que atuam como eliminadores de ERONs, entre outras atividades.

Em humanos ou em roedores, a curcumina é metabolizada por conjugação ou redução. Quando é administrada por via oral, ela sofre conjugação no fígado, formando glucuronídeos e sulfato de curcumina. Essa reação produz um forte conjugado lipofílico, o qual é menos estável do que a sua forma não conjugada, que é, então, excretado pelas fezes (AGGARWAL *et al.*, 2009; PFEIFFER *et al.*, 2007). Por outro lado, quando é administrada por via intraperitoneal ou parenteral, sofre redução, gerando metabólitos como tetra-hidrocurcumina, hexa-hidrocurcumina e octa-hidrocurcumina (Figura 3) (GARCEA *et al.*, 2005; IRESOON *et al.*, 2002).

A curcumina também é definida como um agente anti-inflamatório, antioxidante, pró-apoptótico, antiproliferativo e anti-infeccioso. Demonstrou, nas últimas duas décadas, ser um potente agente imunomodulador que pode modular a ativação de células T, células B, macrófagos, neutrófilos, células natural killer e células dendríticas, além de diminuir a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e quimiocinas, provavelmente por meio da inativação do fator de transcrição NF- κ B (JAGETIA; AGGARWAL, 2007).

Sua ação potencial no tratamento da DII foi sugerida por estudos em modelos de colite, por indução química, em roedores, onde se observou uma melhora significativa na sobrevida, morfologia do cólon, redução da produção local de citocinas e quimiocinas e redução da infiltração de neutrófilos na mucosa possivelmente devido ao seu efeito pró-apoptótico (LARMONIER *et al.*, 2011; MAZIEIRO *et al.*, 2018). Nesta mesma linha, Moghadam *et al.* (2013), evidenciaram que o tratamento oral com curcumina inverteu as alterações patológicas e mostrou efeitos benéficos na colite induzida pelo ácido acético, diminuindo as respostas inflamatórias e os níveis de estresse oxidativo, e que esta pode atuar por outros mecanismos, tais como a modulação da apoptose das células epiteliais, a regulação negativa da proteína quinase ativadas por mitógenos p38 (MAPK p38) e a sub-regulação da proteína quinase cjun ativada pelo estresse (JNK) (TOPCU-TARLADACALISIR *et al.*, 2013). Em um recente levantamento bibliográfico realizado por Coelho *et al.* (2020) ao analisarem ensaios clínicos randomizados onde a curcuma foi utilizada como tratamento

complementar para a manutenção ou indução da remissão em pacientes com DII, os autores observaram que a curcumina pode ser uma terapia segura e eficaz para manter ou induzir a remissão da colite ulcerativa quando administrada juntamente aos tratamentos padrão (COELHO *et al.*, 2020).

Além disso, a curcumina pode atuar como quelante de metais, formando fortes complexos com determinados íons metálicos divalentes como ferro (Fe^{2+}), cobre (Cu^{2+}), zinco (Zn^{2+}) e manganês (Mn^{2+}), através de sua porção α,β -insaturado- β -dicetona (PALLIKKAVIL *et al.*, 2013; SAGNOU *et al.*, 2011; ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2011). Alguns estudos relataram que essa interação altera as características físico-químicas da curcumina e influenciam a reatividade biológica dos metais, reduzindo a toxicidade destes. Além disso, complexos de curcumina com Cu^{2+} e Mg^{2+} exercem atividade antioxidante. As reações reversíveis de transferência de elétrons permite que os complexos de curcumina com os íons superóxido, Cu^{2+} e Mn^{2+} , atuem semelhantemente à enzima SOD (BAUM; NG, 2004; LEUNG *et al.*, 2013). Dessa forma percebe-se que a curcumina pode exercer sua ação antioxidante e anti-inflamatória através de múltiplas vias.

Diversos estudos têm avaliado os níveis séricos de curcumina após administração via oral, onde achados mostram que as concentrações séricas desse composto atinge um pico entre 1-2 horas e declinam gradualmente até 12 h. Após a ingestão de 4.000, 6000 e 8000 mg de curcumina, o pico médio de sua concentração sérica foi de $0,51\pm 0,11$, $0,63\pm 0,06$ e $1,77\pm 1,87$ μM , respectivamente. Porém seus níveis na urina foram indetectáveis. Lao *et al.* (2006), em estudo piloto, administraram até 12 g/dia de curcumina em 24 pessoas saudáveis, onde os níveis séricos deste composto foram encontrados apenas após doses de 10-12 g/dia.

Por outro lado, Garcea *et al.* (2005), demonstraram a presença de curcumina no tecido colorretal, após administração oral de 3-6 g/dia, sugerindo que o intestino grosso pode ser um sítio promissor para as atividades farmacológicas da curcumina. De acordo com as revisões publicadas por Stanić (2016 e 2018) diversos estudos têm demonstrado que a curcumina é um composto bioativo seguro, benéfico e altamente funcional nos mais diversos tipos de terapias em que vem sendo empregada. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a curcumina como um composto "geralmente considerado

seguro" e a ingestão diária de curcumina em uma dose de 0,1–3 mg / kg-PC (peso corporal) foi considerada uma dose aceitável pelo Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS *on Food Additives*, 1996 (CLINICAL DEVELOPMENT PLAN: CURCUMIN, 1996).

Considerando ainda que em recente trabalho do nosso grupo, com dados ainda não publicados, observou-se em modelo experimental de colite moderada (3% m/v), que a suplementação durante 30 dias com 250 mg/kg de extrato farmacêutico de *Curcuma longa* apresentou efeitos protetores nesses animais, como diminuição dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo associado ao aumento das defesas antioxidantes, além de uma melhora em nível tecidual (ARAÚJO, 2019), optamos por utilizar essa mesma dosagem de extrato de curcuma no nosso experimento.

2.4 Sinergia entre fitoterápicos:

O novo milênio trouxe consigo um avanço nas pesquisas referentes à terapia medicamentosa, bem como uma mudança no seu paradigma que envolveu a transição gradual da terapia monomedicada para uma terapia multifármaco. Tal mudança se deve, em parte, à ineficácia, aos problemas de resistência e principalmente aos efeitos colaterais que podem surgir com o uso de terapia baseada em fármacos únicos, sintéticos ou não, de uso prologando, como no caso de doenças crônicas, incluindo as inflamações (YANG, Y. *et al.*, 2014).

Alguns estudos têm demonstrado que é difícil alcançar um efeito biológico terapêutico global de forma a controlar o avanço dessas doenças multifatoriais, visando apenas um único gene ou uma única via, já que essa pode se alterar devido a possíveis mutações ou entre os pacientes. Desta forma o uso de abordagens combinadas (sinérgicas) e a fitoterapia com “ervas multi-alvo” têm sido defendidos pelos principais pesquisadores, objetivando a eficácia terapêutica ideal e a melhora do estado geral do paciente (BENEKE; VILJOEN; HAMMAN, 2012; LI-WEBER, 2009; YANG, Y. *et al.*, 2014).

Neste sentido, a sinergia farmacológica é determinada como sendo uma ação conjunta de duas ou mais moléculas de tal forma que uma aumenta a ação da outra, resultando assim num efeito maior do que se fossem utilizadas de

forma separada (GERTSCH, 2011; DU TOIT *et al.*, 2016). Na natureza, os compostos bioativos normalmente ocorrem em misturas de metabólitos secundários e de fatores fisiológicos que possivelmente estão nessa mistura para aumentar a quantidade de sítios de ligação, e assim aumentar as chances de sucesso de que a resposta biológica esperada aconteça em uma ou outra direção (GERTSCH, 2011).

Nessa linha, os compostos polifenólicos, que são encontrados abundantemente nos fitoterápicos mais estudados, facilmente passam por estas interações moleculares, podendo favorecer sinergias. Numerosos polifenóis agem como agentes antioxidantes *in vitro*, contra EROs, potencialmente envolvidas na fisiopatologia de doenças (YANG; LAMBERT; SANG, 2008; GERTSCH, 2011).

Alguns compostos químicos têm seu efeito sinérgico classificado como intensificadores de absorção, pois atuam interrompendo temporária e reversivelmente, a função da barreira intestinal com o mínimo de dano tecidual, permitindo assim que o medicamento penetre as células epiteliais e entre na corrente sanguínea ou linfática (BENEKE; VILJOEN; HAMMAN, 2012; DU TOIT *et al.*, 2016). Dentre os compostos que demonstraram essa propriedade em humanos, o gel de Aloe vera, quando co-administrado com vitaminas C e E por via oral, promoveu o aumento da biodisponibilidade desses nutrientes (VINSON; KHARRAT; ANDREOLI, 2005). Já, em estudo *in vitro* utilizando células, o uso do gel e do suco da folha inteira de Aloe, aumentou significativamente o transporte de insulina (CHEN *et al.*, 2009). Um outro estudo *in vitro* também utilizando o gel e o suco da folha inteira do *A. ferox*, porém desta vez no tecido intestinal de murinos, observou um aumento na taxa de absorção do atenolol, sugerindo um uso potencial desse extrato como excipiente funciona para aumentar a absorção do medicamento, após sua administração oral (BENEKE; VILJOEN; HAMMAN, 2012).

Desta forma, os objetivos das combinações entre extratos vegetais (e também para fármacos) estão relacionados à expectativa de que (figura 10) (GERTSCH, 2011; DU TOIT *et al.*, 2016):

- a: A terapia combinada apresente maior eficácia que a monoterapia;
- b: A combinação de extratos/fármacos reduza a dose com eficácia igual ou superior;

c: A combinação de extratos/fármacos reduza ou retarde o desenvolvimento de resistência aos fármacos devido à inibição de múltiplos caminhos de ação;

d: A terapia combinada reduza efeitos colaterais indesejados, mas, apresente ação terapêutica aumentada.

e: A terapia combinada facilite a absorção dos fármacos, em menor concentração, comparada ao componentes isolados.

Os mecanismos subjacentes às ações terapêuticas sinérgicas são

(1): diferentes agentes podem regular tanto os mesmos alvos como alvos diferentes, em várias vias e, portanto, cooperar de maneira agonística e/ou sinérgica;

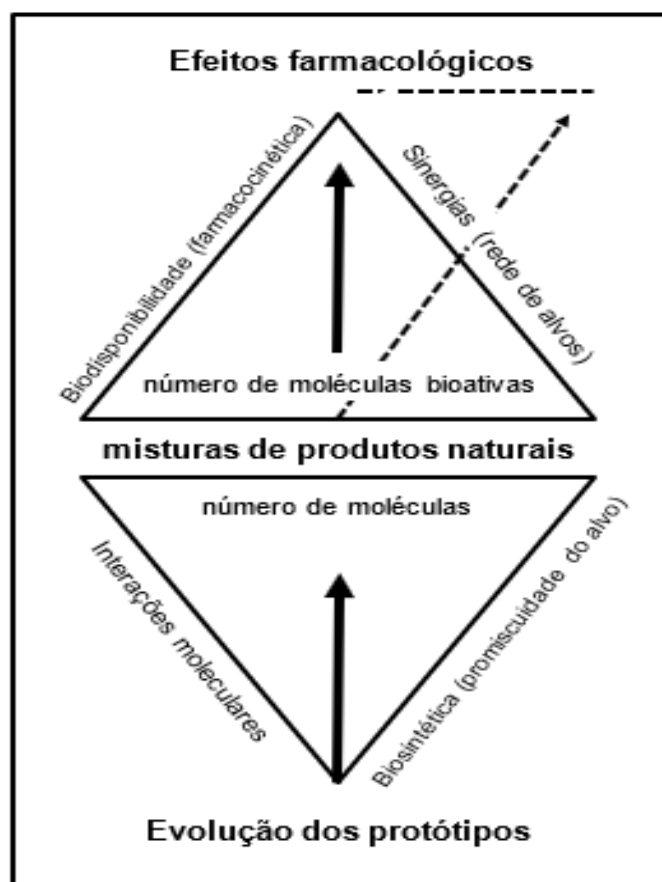
(2): regular as enzimas e transportadores que estão envolvidos no metabolismo hepático e intestinal para melhorar a biodisponibilidade oral de compostos químicos (medicamentos) e fitoquímicos;

(3): superar os mecanismos de resistência a drogas (englobando fármacos e/ou fitoquímicos) de células microbianas e cancerígenas;

(4): eliminar os efeitos adversos e aumentar a potência farmacológica dos agentes por “processamento” ou por interação entre os princípios ativos (YANG, Y. *et al.*, 2014) e;

(5): romper temporariamente ou remover reversivelmente a barreira intestinal com o mínimo de dano tecidual, permitindo desta forma que um medicamento penetre nas células epiteliais e entre na circulação sanguínea ou linfática (DU TOIT *et al.*, 2016).

Figura 10. Esquema hipotético não linear entre protótipos e efeitos farmacológicos.



Legenda: Um grande número de moléculas é gerado e avaliado, no entanto poucas atingem os alvos, devido à baixa disponibilidade. Devido à sinergia, o número dos efeitos pode aumentar (linha tracejada).

Fonte: Adaptado de GERTSCH, 2011.

2.5 Justificativa

As *Aloe sp.* têm sido consideradas como umas das famílias de plantas com maior diversidade fitoterápica, com suas propriedades fitoquímicas sendo estudadas, ao longo do tempo, como tratamento de diversas doenças que vão desde a dor de estômago, a prisão de ventre, as inflamações, o câncer, as doenças infecciosas e doenças crônicas como hipertensão e diabetes. Estudos mais recentes vêm demonstrando seu papel como possível agente antioxidante e imunomodulador, sendo desta forma um recurso altamente comercializável (COCK, 2015; LÓPEZ *et al.*, 2019). Além disso, apesar de as plantas *Aloe* terem se mostrado seguras para consumo via oral (BOUDREAU *et al.*, 2013), ainda são escassos os estudos onde o extrato de *Aloe* é utilizado associado a outros extratos vegetais de forma a ter sua ação sinérgica avaliada.

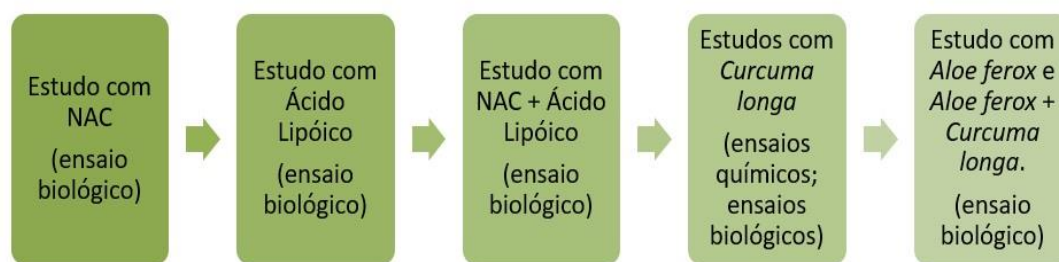
Desta forma, baseando-se nos achados da literatura e levando em consideração a duração do experimento optamos por fornecer, via oral, 50 mg/kg de peso/dia de extrato de *Aloe ferox*, o que equivale a 187,5 mg de extrato/kg de ração, por ter sido considerada uma dose segura do ponto de vista toxicológico e de mortalidade e que apresentou resultados satisfatórios de acordo com a literatura consultada.

Com relação a escolha de *Curcuma longa* para uso como extrato natural preventivo e terapêutico a ser associado ao extrato de *Aloe ferox*, levamos em consideração que um possível efeito sinérgico entre os dois extratos poderia melhorar a sua baixa biodisponibilidade, quando fornecida por via oral.

O grupo de pesquisa do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO) tem investigado, ao longo dos anos, o potencial terapêutico da curcumina (CAMATARI *et al.*, 2018; ARAÚJO, 2019), e tem estabelecidos os protocolos de manejo para os modelos animais de colite ulcerativa leve, moderada e grave (MOURA *et al.*, 2016) induzida por SSD, além de já ter trabalhado suplementação antioxidante (MOURA *et al.*, 2016; ANDRADE, 2017; ARAÚJO, 2019; MARTINS, 2019). Em vários momentos, foram investigadas misturas de produtos naturais e sintéticos. A sequência natural seria ampliar os estudos de sinergismo envolvendo produtos naturais e a utilização desses mesmos modelos animais já estabelecidos como preparação para a fase mais importante, que seria a a fase de ensaios clínicos (Figura 11).

Nesse contexto reside a importância do presente trabalho. Além disto, existem muitas indefinições na literatura, especialmente relacionadas às ações extraintestinais tanto do *Aloe ferox* como da *Curcuma longa*, sendo fundamental conhecer suas atividades em órgãos importantes como o eixo intestino-cérebro ou intestino-fígado-cérebro, por exemplo.

Figura 11. Evolução do processo metodológico do grupo de pesquisa em estresse oxidativo do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO)/UFAL.



Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

3. OBJETIVOS:

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar a ação do consumo oral do extrato de *Aloe ferox Miller* isolado e combinado com extrato de *Curcuma longa*, sobre biomarcadores do estresse oxidativo e de inflamação nos tecidos intestinal, cardíaco, renal, cerebral e hepático, de camundongos saudáveis e aqueles com colite ulcerativa moderada induzida por sulfato de sódio dextrana.

3.2 Objetivos Específicos:

- Caracterizar quimicamente o extrato de *Aloe ferox Miller*;
- Avaliar a ação isolada ou combinada dos extratos de *Aloe ferox Miller* e/ou *Curcuma longa* sobre marcadores de estresse e inflamação em diversos tecidos de animais saudáveis;
- Avaliar a ação isolada ou combinada dos extratos de *Aloe ferox Miller* e/ou *Curcuma longa* sobre marcadores de estresse e inflamação em diversos tecidos de animais com colite moderada, induzida por sulfato de sódio dextrana;
- Identificar alterações histológicas no tecido cólico dos animais saudáveis e com colite moderada, tratados ou não com *Aloe ferox Miller* e/ou *Curcuma longa*;
- Comparar as mudanças no perfil oxidativo e inflamatório nos tecidos intestinal, hepático, renal, cardíaco e cerebral dos animais com colite, tratados ou não com *Aloe ferox Miller* e/ou *Curcuma longa*;

4. MATERIAL E MÉTODOS:

4.1 Material e Equipamentos:

4.1.1 Reagentes:

O sulfato de sódio dextrana (SSD) (MW 36,000-40,000 Da) foi adquirido da MP Biomedicals[®], LiChrolut[®], RP-18P foi obtido da Merck[®], comprimidos do coquetel para inibidor de protease foram adquiridos da Roche[®], o Tampão Ripa (10x) foi obtido da Cell Signaling[®], o kit de citocinas (TNF α , IL-6, IL-10) foram da PeproTech[®] Brasil, FUNPEC, Ribeirão Preto – SP- BR. Produtos como enzimas, produtos químicos, albumina do soro bovino (BSA), foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, EUA). O extrato de *A. ferox* Miller foi adquirido comercialmente, da Farmácia FHN, Maceió – AL – BR, importado e certificado pela Fagron[®] Brasil (São Paulo, Brazil) e todos foram utilizados como recebido, em lote único [veja Anexo 2]. Os padrões Aloína (53% de pureza) e Aloemodina (95% de pureza), ambas para CLAE, foram fornecidos pela Sigma-Aldrich Chemical Co. (St. Louis, EUA). O extrato comercial de *C. longa* (curcumina 98,8%) (abril, 2015) foi adquirido da Fagron[®] Brasil (São Paulo, Brazil) [veja Anexo 1].

4.1.2 Equipamentos:

Agitador magnético AP 55, Phoenix; Biofreezer VIP série Sanyo; Espectrofotômetro UV/vis Thermo Scientific; microscópio óptico Olympus BX 51 ligado a um sistema de câmera DP70 digital, Tóquio, Japão; CLAE acoplado a detecção UV (Shimadzu, Serial no. L201550). Um sistema CLAE Shimadzu (VP series, Kyoto, Japão), com controlador (CBM-20A), bomba (LC-20AT vp), forno (CTO-20A /C), coluna Shimadzu VP-ODS c18 (250 L x 4.6 mm), detector UV/VIS (SPD-M20A), com software (LC-solution), foi usado para a análise do extrato de curcumina e de *A. ferox*.

4.2 Análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

4.2.1 Estudo do perfil químico do extrato de Aloe ferox

As análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas de acordo com Zahn *et al* (2007), com algumas modificações.

Nos procedimentos, primeiramente, o solvente A da fase móvel (água Milli – Q), foi filtrado, utilizando-se um sistema a vácuo, em seguida para o preparo das amostras, uma solução do extrato de *A. ferox* foi preparada na concentração de 3 mg/mL, dissolvidos em metanol/água (1:1) e filtrada em membrana de 0,45 µm antes da injeção no CLAE. Os padrões (aloína e emodina) foram preparados, na concentração de 0,5 mg/mL e o tempo total da análise foi de 45 min para cada injeção.

O Quadro 1 apresenta as condições cromatográficas utilizadas nas análises.

Quadro 4: Condições cromatográficas da análise de CLAE do extrato de *Aloe ferox*.

Dados	Condição
Coluna	RP C ₁₈ (250 Lx 4,6 mm)
Detector	PDA (SPD-M20A)
Vazão (fluxo bomba)	1 mL/min
Temperatura	35°C
Volume de injeção	20 µL
Fase móvel	Gradiente A: Água Gradiente B: Metanol
Sistema de gradiente	5 min – 34% de B 20 min – 76% de B 40 min – 76% de B 45 min – 34 % de B
Comprimentos de onda	220, 297 e 325 nm

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

4.2.2 Estudo do perfil químico do extrato de *Curcuma longa*:

O extrato farmacêutico de Curcuma (Fagron®) foi dissolvido em acetonitrila (1 mg mL⁻¹) e filtrado através de uma membrana de nylon de 0,45 µm antes da injeção no CLAE. O tempo total de análise cromatográfica foi de 35 min por amostra. Para a caracterização do perfil químico do extrato de *C. longa*, a análise cromatográfica foi realizada conforme Khismatrao, Bhairy e Hirlekar (2018), com pequenas modificações. A fase móvel foi constituída de água

desionizada, acidificada com ácido fosfórico (0,1%) (solvente A) + acetonitrila (solvente B). O cromatograma foi obtido com as fases A + B (30% + 70%), por 9 min, com fluxo de 1,0 mL/min, a 35°C, com registro em 345 nm. O volume de injeção foi de 20 µL.

4.3 Animais de Experimentação:

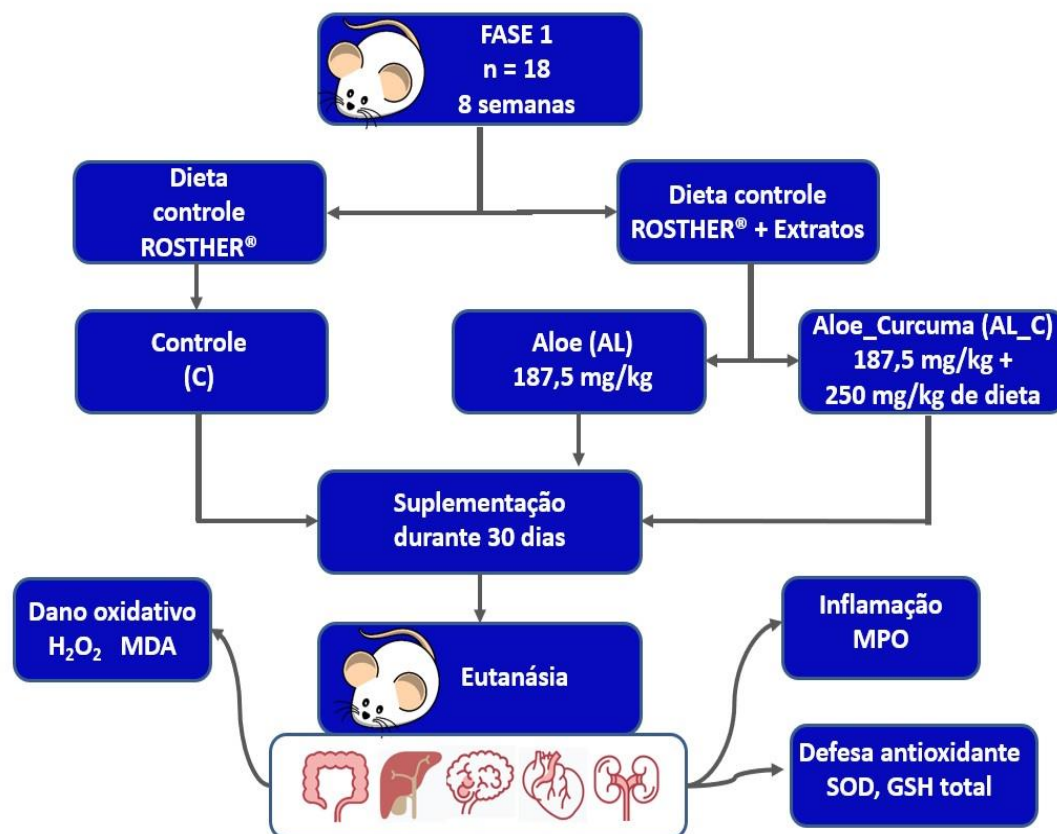
Para contemplar toda a fase experimental foram utilizados camundongos machos *Swiss* (n=42), sendo n=18 na fase 1 e n=24 na fase 2, com 8 semanas de idade (média de peso corporal 30 g), provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas (BIOCEN/UFAL). Os animais tiveram seu peso registrado (em ambas as fases do trabalho) para acondicionamento, aleatoriamente, em gaiolas conjuntas de polietileno durante 7 dias para adaptação no Biotério Setorial da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) (24±1°C; ciclo claro/escuro de 12 h). A fase experimental foi iniciada após aprovação da proposta desse estudo pelo Comissão de Ética para uso de Animais (CEUA) da UFAL sob o número do processo nº 81/2016 [ver Anexo 3]. Durante todas as etapas do estudo foram seguidas as recomendações e cuidados propostos pelo Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério de Produção e Experimentação (NEVES *et al.*, 2013) e a quantidade de animais foi baseada no número mínimo necessário para garantir a representatividade do N amostral, de acordo com o que tem sido proposto para outros trabalhos do grupo a fim de demonstrar, de forma sólida, o efeito do tratamento (QUEIROZ, 2017; ARAÚJO, 2019; MARTINS, 2019).

4.4 Desenho Experimental:

Na primeira fase, após o período de adaptação, os animais foram divididos de forma randomizada em grupos de 6 animais cada, conforme o grupo de tratamento: grupo controle (C), que recebeu a ração comercial padrão Rhoster®; grupo *Aloe ferox* (AL), que recebeu o extrato de *Aloe ferox Miller* adicionado à dieta comercial (187,5 mg/kg de dieta/dia); e grupo *Aloe ferox Miller* + *Curcuma longa* (AL_C), que recebeu a ração Rhoster® adicionada de 250 mg/kg de dieta de *Curcuma longa* e 187,5 mg/kg de dieta para *Aloe ferox*. Este período

experimental que compreendeu a 1ª fase do trabalho teve duração de 30 dias e nesta não houve a indução de colite nos animais (Figura 12).

Figura 12. Desenho experimental 1ª fase – Fase Saudável.



Legenda: C: controle; AL: controle enriquecida com extrato de *Aloe ferox*; AL_C: controle enriquecido com extrato de *Aloe ferox* + *Curcuma longa*; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; MDA: malondialdeído; SOD: superóxido dismutase; GSH total: glutatona total.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

A dieta experimental enriquecida com extrato de *Aloe ferox* foi confeccionada manualmente no Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo da UFAL utilizando-se como base as dietas fornecidas pela empresa Rhoster® Ind. e Com. LTDA (São Paulo, Brasil), sendo adicionados 187,5 mg de extrato de *Aloe ferox*/kg de ração, o que equivaleria a 50 mg/kg de peso/dia de extrato de *Aloe ferox*/ animal. Para o grupo Aloe, foi utilizada a dieta controle Rhoster® e para o grupo Aloe_Curcuma foi utilizada a dieta Rhoster® já acrescida

com 250 mg/kg de extrato de curcuma. Tanto a ração quanto o extrato estavam em temperatura ambiente, sendo disponibilizadas *ad libitum*.

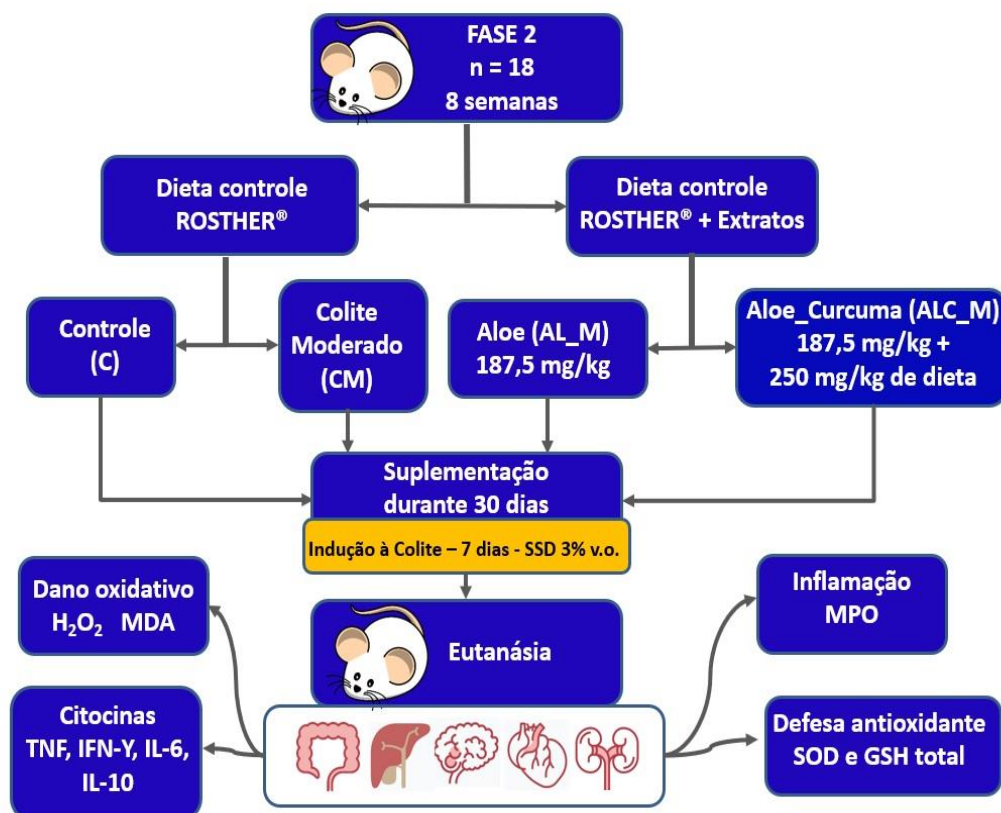
A avaliação da ingestão alimentar e do crescimento dos animais (peso) foi realizada semanalmente.

Para a segunda fase, foram seguidos os mesmos padrões de recepção, adaptação e randomização dos animais utilizados na fase 1. Após o período de adaptação (7 dias), os animais foram divididos em 4 grupos (n=6): grupo controle (C) e grupo colite moderada (CM), que receberam a ração comercial padrão Rhoster®; grupo *Aloe ferox* (AL_M), que recebeu o extrato de *Aloe ferox Miller* adicionado à dieta comercial (187,5 mg/kg de dieta/dia); e grupo *Aloe ferox Miller* + *Curcuma longa* (ALC_M), que recebeu a ração Rhoster® adicionada de 250 mg/kg de dieta de *Curcuma longa* e 187,5 mg/kg de dieta para *Aloe ferox*.

A primeira etapa desta Fase 2 que contemplou o período de tratamento, teve duração de 30 dias (1º ao 30º dia). No 31º dia, iniciou-se a 2ª etapa da Fase 2, onde foi realizada a indução da colite moderada por meio da adição do sulfato de sódio dextrana (SSD), na concentração de 3% (p/v), durante 7 dias consecutivos (31º ao 37º dia), em continuidade a suplementação com os extratos de *Aloe ferox* isolado e combinado ao extrato de *Curcuma longa* (Figura 13).

Em ambas as fases, os animais receberam ração padrão e ração contendo o extrato de *C. longa*, ambas confeccionadas pela empresa Rhoster® Ind. e Com. LTDA (São Paulo, Brasil), a adição do extrato de *A. ferox Miller* foi feita de forma manual no Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo da UFAL, em ambiente com temperatura controlada, limpo e com utensílios esterilizados para evitar possíveis contaminações. Após o preparo as dietas eram distribuídas e o excedente mantido sob refrigeração por até 48hs.

Figura 13. Desenho experimental 2ª fase – Fase Doente.



Legenda: C: controle; CM: colite moderada; ALC_M: controle enriquecido com extrato de *Aloe ferox* + *Curcuma longa*; AL_M: controle enriquecida com extrato de *Aloe ferox*; GSH total: glutathiona total; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; IL: interleucina; INF-γ: interferon gama; MDA: malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; SOD: superóxido dismutase; TNF: fator de necrose tumoral e v.o: via oral.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Tabela 1: Composição da dieta controle RHOSTER®

COMPOSIÇÃO	
Total de energia (kcal/kg)	0,003 kcal/kg
Proteína (%)	25,14 kcal%
Carboidratos (%)	61,93 kcal%
Lipídios (%)	12,93 kcal%
Umidade (máx)	10,29%
Proteína Bruta (min)	21,25%
Extrato Etéreo (min)	6,57%
Matéria Mineral (min)	8,35%
Cálcio (máx)	1,23%
Fósforo (min)	1,01%
Sódio	2 g
Lisina	0,82 g
Metionina	0,3 g
Cistina	0,29 g

Legenda: máx. = concentrações máximas; mín. = concentrações mínimas

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

4.5 Avaliação da ingestão alimentar estimada:

Para o cálculo da ingestão alimentar estimada, o consumo foi medido uma vez por semana durante todo o período experimental, sendo o consumo alimentar semanal calculado pela diferença entre a dieta ofertada e a sua sobra, em gramas.

$$\text{Consumo alimentar (g)} = \text{dieta ofertada (g)} - \text{sobra da dieta ofertada (g)}$$

4.6 Determinação do ganho de massa corporal:

A massa corporal dos animais foi registrado semanalmente até o último dia de cada fase experimental. Para o cálculo do ganho de peso corporal semanal foi utilizada a fórmula:

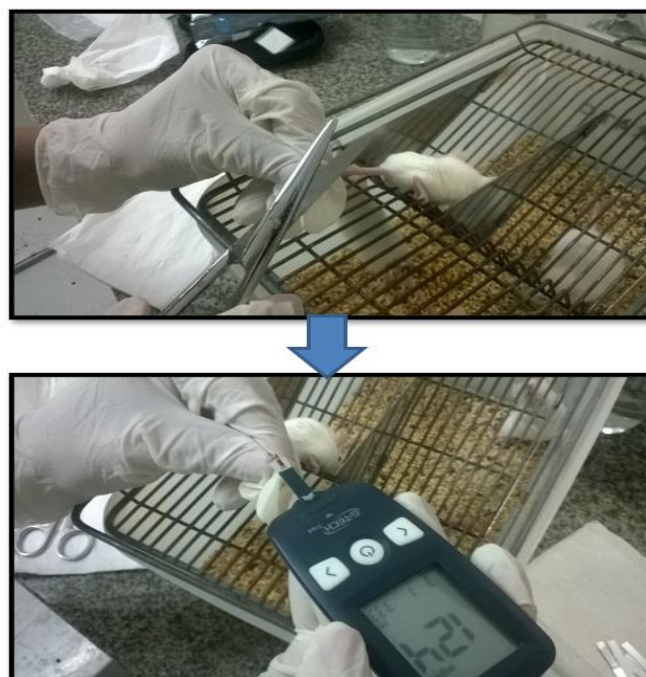
$$\text{Ganho de massa corporal (g)} = \text{Peso atual (g)} - \text{Peso semana anterior (g)}$$

4.7 Determinação da glicemia de jejum:

Após o jejum de 12 h, um pequeno corte foi realizado na cauda do animal, sendo uma gota de sangue coletada para mensuração da glicemia, com auxílio de um glicosímetro portátil da marca G-TECH® *Free*, seguindo as especificações do fabricante. Na 1ª fase (saudável) a glicemia foi verificada no 1º e no último dia do período experimental (30º), antes da eutanásia. Já na 2ª fase, a glicemia foi verificada no 1º dia, no 30º dia antes de iniciar a indução da colite com SSD e 37º dia do experimento, antes da eutanásia (Figura 14).

Esse procedimento foi realizado visando avaliar e comparar o comportamento glicêmico antes e após a indução da colite bem como o efeito da suplementação com *Aloe ferox* isolado e combinado com extrato de *Curcuma longa* sobre esta variável.

Figura 14. Punção caudal para verificação da glicemia dos animais.

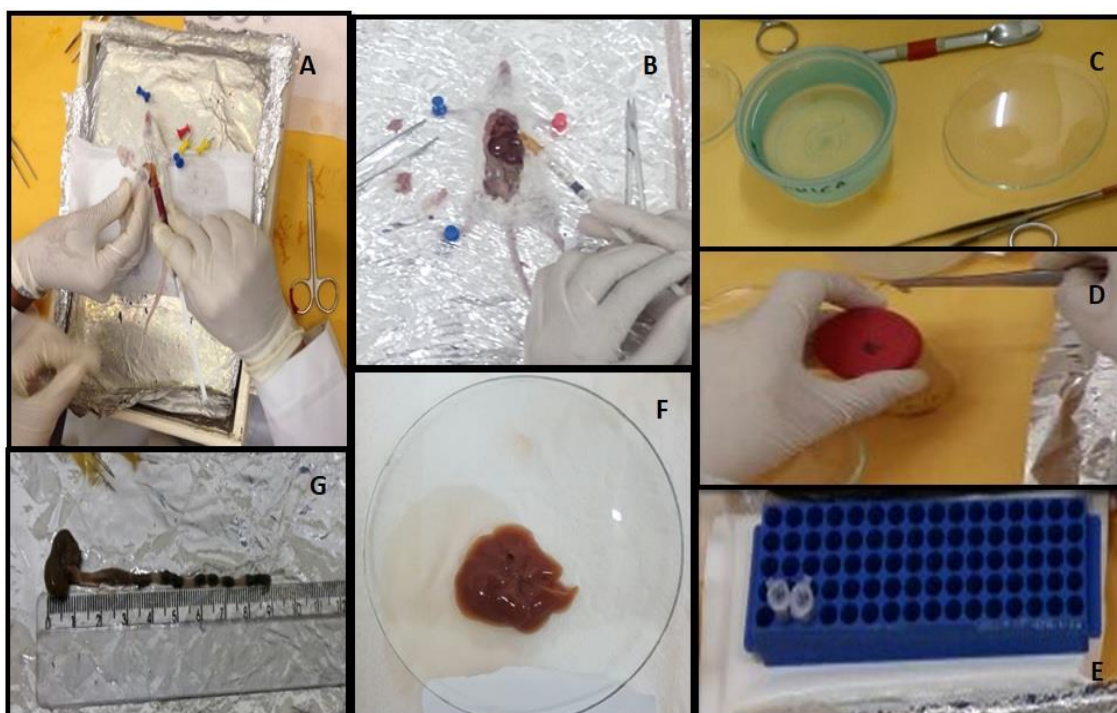


Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

4.8 Eutanásia dos animais, coleta de órgãos, análise histológica e análises bioquímicas:

Ao final do período experimental (38º dia), após jejum noturno de 12 h, os animais foram pesados e anestesiados com tiopental (40 mg/kg^{-1} a 2,5%) e diazepam (5 mg/kg^{-1}) aplicados via intraperitoneal, no quadrante inferior direito, e posteriormente submetidos a punção cardíaca (eutanásia) (Figura 15). Após a realização da perfusão ventricular com solução de heparina a 2%, foram retirados cérebro, fígado, rim, coração, intestino grosso e baço, visto que o aumento desse último é um marcador de inflamação, em seguida, foram imersos em solução salina 0,9% para retirada de resíduos e posteriormente foram pesados em balança analítica (Shimadzu, Brasil), 0,001 g de precisão para registro de peso. Posteriormente, os órgãos foram subdivididos em pedaços específicos e cada fração pesada novamente, acondicionada separadamente, e armazenada em biofreezer -80°C . Um fragmento do intestino grosso referente à porção reto-sigmóide, que corresponde à região que geralmente é mais acometida na colite, seguiu para fixação e posterior processamento histológico. O cólon teve seu comprimento aferido, tendo em vista que este é um parâmetro para avaliação da gravidade da colite.

Figura 15. Sequência de etapas da eutanásia dos animais.



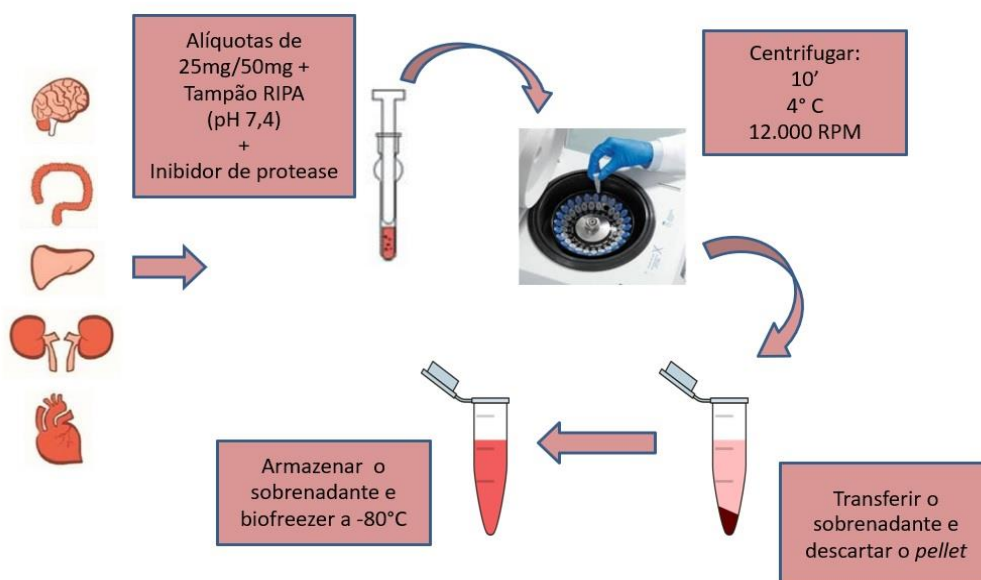
Legenda: A. Realização de punção cardíaca com o animal anestesiado; B. Injeção da heparina e remoção dos órgãos a serem analisado; C. Solução salina para lavagem dos órgãos; D. Acondicionamento dos órgãos; E. Retirada das alíquotas dos tecidos analisados; F. Fígado do animal; G. Aferição do comprimento do intestino grosso.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

Após a retirada dos tecidos para estudo, as carcaças dos animais foram acondicionadas em sacos plásticos apropriados e armazenadas em freezer específico para posterior descarte realizado pela equipe de coleta de lixo biológico e químico da UFAL. Os resíduos perfuro-cortantes foram acondicionados em caixas de papelão específicas para tal e levadas até o Hospital Universitário da UFAL, onde foram descartadas adequadamente.

Os homogenatos dos tecidos foram preparados com tampão RIPA – *Radio Immunoprecipitation Assay Buffer* (1:9) e coquetel do inibidor de protease (um tablete para 50 mL de tampão RIPA), visando inibir a ação de proteases intracelulares e preservar a integridade das proteínas e outros componentes celulares e centrifugadas a 12.000 rpm durante 10 min a 4° C. As alíquotas (sobrenadante) foram armazenados em biofreezer a -80° C, para posteriores análises bioquímicas (Figura 16).

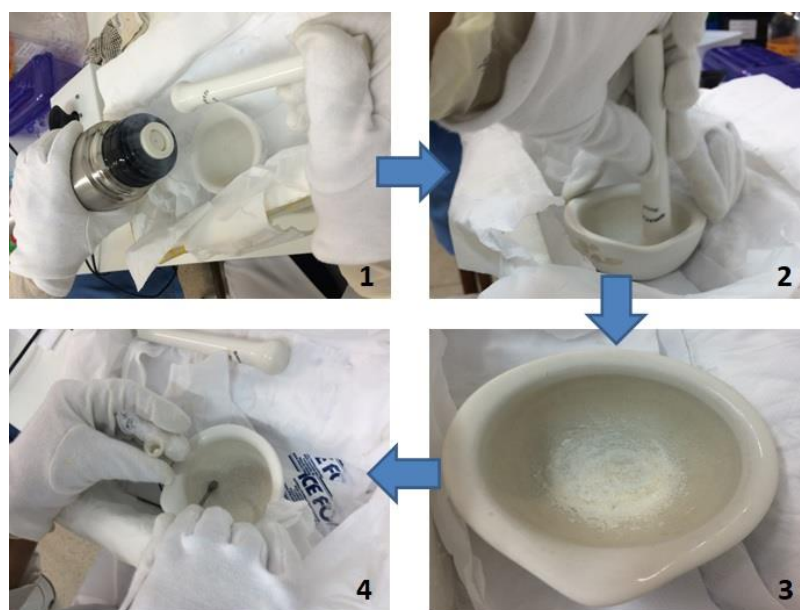
Figura 16. Fluxograma experimental do preparo do homogenato dos tecidos.



Legenda: RPM (rotações por minuto); Tampão RIPA (*Radioimmunoprecipitation Assay Buffer*).
Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Para a obtenção dos extratos de intestino, utilizou-se nitrogênio líquido, objetivando a desintegração do tecido, para facilitar a maceração (Figura 17). Após a maceração, o pó resultante foi transferido para microtubo e o volume correspondente ao peso do órgão foi adicionado. A solução formada foi homogeneizada, com o auxílio do vórtex. Posteriormente, todos os extratos teciduais foram centrifugados a 12.000 rpm, durante 20 min, a 4 °C. O sobrenadante foi retirado e por fim, aliqotado e armazenado em biofreezer a -80 °C, para posteriores análises bioquímicas.

Figura 17. Preparação de extrato de intestino utilizando nitrogênio líquido.



Legenda: (1) Adição do nitrogênio líquido ao tecido. (2) Trituração do tecido. (3) Pó resultante do tecido triturado. (4) Coleta do tecido pulverizado e acondicionamento em microtubo.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Para a análise histológica, os fragmentos do cólon foram fixados em solução Bouin e, posteriormente, imersos em concentrações crescentes (70%, 80%, 90% e 100%) de etanol até inclusão tecidual em parafina. Após processamento, foram realizados cortes histológicos de 5 μ m e submetidos à coloração com hematoxilina e eosina (HE), para avaliação das microestruturas

celulares. As lâminas coradas foram fotografadas por meio de um microscópio óptico ligado a um sistema de câmera DP70 Digital e, posteriormente, avaliadas.

Tabela 2: Experimentos efetuados nas 1ª e 2ª Fases Experimentais.

	1ª etapa – Fase saudável	2ª etapa – Colite Induzida por SSD (3% p/v – v.o.)
Proteínas	X	X
Marcadores de Dano Oxidativo		
MDA	X	X
Espécies Reativas		
H ₂ O ₂	X	X
Defesa Antioxidante		
SOD		X
GSH total		X
Marcadores de Inflamação		
MPO	X	X
TNF- α		X
IFN - γ		X
IL – 6		X
IL-10		X

Legenda: GSH total: glutathiona total; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; IFN: Interferon gama; IL: interleucina; MDA: Malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; p: peso; SOD: Superóxido dismutase; SSD: sulfato de sódio dextrana; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; v: volume; v.o: via oral .

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

4.8.1 Dosagem de proteínas pelo método de Bradford:

Para a preparação do homogenato, foram feitas diluições de 1:10 no intestino e cérebro e 1:20 nos demais órgãos, utilizando tampão fosfato (PBS) (50 mM, pH 7,4). Em seguida, o preparado foi agitado em vórtex para homogeneizar e pipetado em duplicata (20 μ L) da amostra/ponto, sendo adicionados por fim, 200 μ L de reagente de Bradford. A placa foi incubada por 5 min à temperatura ambiente e protegida da luz, sendo a leitura realizada em espectrofotômetro a 595 nm (BRADFORD, 1976).

4.8.2 Determinação de Marcadores de Dano Oxidativo:

A produção de ERONs faz parte do metabolismo humano e é observada em diversas condições fisiológicas já que tais espécies estão envolvidas no processo de eliminação de agentes agressores por meio da fagocitose, por exemplo. Porém, quando sua produção é exacerbada, o organismo lança mão de um eficiente sistema antioxidante que, em condições fisiológicas normais protegem os tecidos dos danos causados pelos ERONs (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

Os principais alvos do estresse oxidativo são as proteínas, os lipídeos e o DNA, tendo como um dos produtos da peroxidação lipídica o malondialdeído (MDA), que pode ser utilizado como medida cumulativa para estimar o dano oxidativo, uma vez que é um composto estável. O H₂O₂ é um produto intermediário formado durante a redução do oxigênio molecular em água e, por não possuir um elétron desemparelhado em sua última camada eletrônica ele não é considerado uma espécie reativa propriamente dita, porém pode danificar tecidos pela sua alta capacidade de difusão através das membranas celulares além da sua intensa reatividade com os fosfolipídios componentes das membranas, proteínas citoplasmáticas e bases nitrogenadas (POPRAC *et al.*, 2017).

4.8.2.1 Determinação do nível de Malondialdeído (MDA):

A técnica é baseada no método adaptado por Tatum, Changchit e Chow (1990). As amostras foram previamente preparadas, onde 25 mg do tecido intestinal, renal e cerebral foram homogeneizados com 400 µL de tampão Trizma-Base (pH 7,4), 40 µL de solução antioxidante de butil-hidroxitolueno (BHT) e 440 µL de acetonitrila. Em seguida, o homogenato foi centrifugado a 3.500 rpm, por 10 min, a 4 °C e o sobrenadante foi filtrado por meio de um filtro com membrana Durapore de 0,22 µm de poro. O volume de 20 µL do filtrado foi injetado no CLAE e a análise realizada a 270 nm. A duração da análise foi, no total, de 6 min, onde o tempo de retenção do MDA é em torno de 2'51". Os valores de MDA foram calculados a partir equação da curva analítica, utilizando 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP), que é um composto precursor de MDA e expressos em nM MDA mg de tecido⁻¹ sendo posteriormente corrigidos para o

peso em miligrama (mg) do tecido analisado, obedecendo o fator de correção, de acordo com a seguinte equação:

$$MDA \text{ tecidual} = \frac{MDA \text{ encontrado (nM)} \times 1000}{\text{Massa do tecido (mg)}}$$

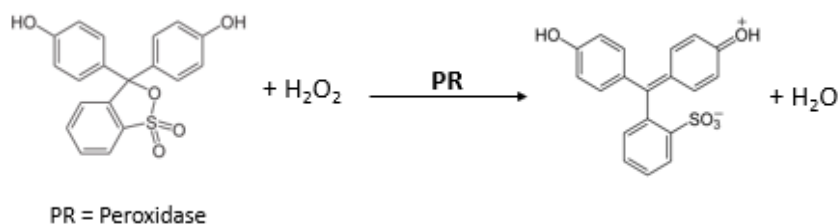
4.8.2.2 Determinação do Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂):

A concentração de H₂O₂ no sobrenadante foi medida pelo método colorimétrico de vermelho de fenol descrito por Pick e Keisari (1980), com adaptações. Este método baseia-se na oxidação do vermelho de fenol pelo H₂O₂ mediada pela peroxidase de rabanete (esquema 1).

Resumidamente, 150 µL do homogenato de tecido foram adicionados a um microtubo contendo 340,9 µL de tampão de análise (tampão fosfato, NaCl 140 nM, dextrose 5,5 nM, pH 7,0). Em seguida, foram adicionados 5 µL de vermelho de fenol (0,028 M) e 4,25 µL de peroxidase de rabanete (PR) (1 KU/mL). Em seguida os microtubos foram incubados 37°C por 10 minutos e posteriormente transferidos 200 µL para uma microplaca de leitura (visível) contendo 25 µL de hidróxido de sódio (1 M).

A análise foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 610 nm (PICK; KEISARI,1980). A concentração de H₂O₂ na amostra foi determinada por comparação dos valores de absorvância obtidos com uma curva padrão e expressos em nmol.mg proteína⁻¹ de acordo com a curva de calibração previamente estabelecida.

Esquema 1. Reação entre o peróxido de hidrogênio e o vermelho de fenol.



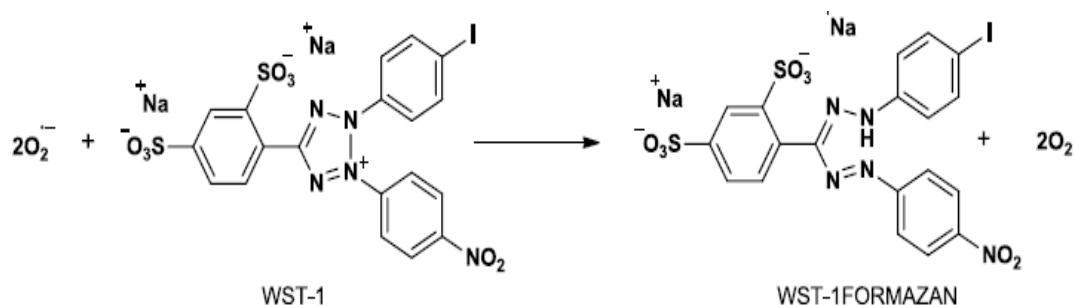
4.8.4 Determinação de Marcadores de Defesa Antioxidante:

Apesar de as reações de oxidação serem necessárias à vida, a geração descontrolada de ERONs é deletéria aos tecidos e para a manutenção da homeostase. Porém o organismo conta com estratégias de defesa contra os processos mediados pelas ERONs, que incluem os sistemas de defesa antioxidantes que atuam prevenindo a formação dessas espécies ou combatendo-as uma vez que tenham sido formadas, podendo ser de natureza enzimática ou não-enzimática. De maneira simplificada removem os radicais livres do sistema e inibem a oxidação ao serem eles próprios oxidados (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014).

4.8.4.1 Determinação da atividade da Superóxido Dismutase (SOD):

A atividade foi mensurada utilizando o Kit SOD Assay – WST (sal monossódico de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)- 2H-tetrazólio) (#19160, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA). De acordo com informações do fabricante o método é baseado na inibição em 50% da redução do WST-1 formazana pela SOD, o qual é formado a partir da reação entre o WST-1 e o $O_2^{\cdot -}$ (Esquema 2), a qual é analisada em 450 nm. A atividade da SOD foi expressa como U.mg proteína⁻¹.

Esquema 2. Reação entre o ânion radical superóxido e o sal monossódico de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)- 2H-tetrazólio (WST-1) formando o sal monossódico de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-dissulfofenil)-2H-tetrazólio, monosodium (WST-1) formazana.



Fonte: Adaptado de ANDRADE, K. Q. (2017).

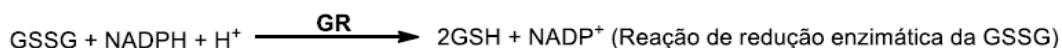
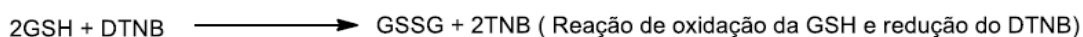
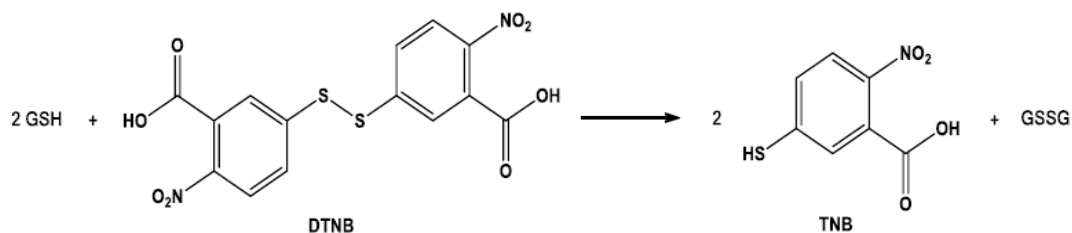
4.8.4.2 Glutathiona reduzida total (GSH total):

A determinação da concentração de GSH total foi realizada, utilizando-se a técnica descrita por Tipple e Rogers (2012), com adaptações. Para não haver interferência na análise, a proteína total do homogenato dos tecidos foi previamente precipitada, por meio da centrifugação de 40 μL da amostra com 80 μL de ácido metafosfórico 5% (m/v) e 80 μL de tampão de ensaio (PBS 0,1 M + EDTA 5 mM, pH 7,4, realizada a 1.400 rpm por 10 min a 4 °C. Para obter GSH total, o sobrenadante desproteínizado foram diluídos em solução tampão de ensaio (PBS 0,1 M + EDTA 5 mM, pH 7,4), sendo que coração e rim na concentração de (1:1) e o fígado foi diluído em (1:5). O intestino e o cérebro por apresentarem baixas concentrações teciduais de GSH, não passaram por essa diluição prévia. Posteriormente, 30 μL do homogenato, em duplicata, foram transferidos para a microplaca de leitura (visível), seguida da adição de 50 μL da mistura de reação 1 (ácido 5',5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) – DTNB – 10 mM e glutathiona redutase (GR) – 4,2 U mL⁻¹) e 50 μL da mistura de reação 2 (NADPH 1% m/v). O princípio do método é baseado na reação cinética de oxidação da GSH a GSSG, por meio do DTNB, que gera seu ácido 5-mercaptop-2-nitrobenzóico correspondente. Posteriormente, a GSSG retorna a sua forma reduzida por meio da adição de GR e NADPH no meio (Esquema 3).

As concentrações de GSHtotal foram determinadas por meio de cálculos a partir da equação da curva analítica de GSH obtida com base nos resultados dos padrões deste analito na faixa de concentração de 1 a 10 nM.

Os resultados foram expressos em pmol.mg proteína⁻¹.

Esquema 3. Reação da oxidação da GSH e da redução da GSSG.



Legenda: DNTB - Reagente de Ellman - (5,5-ditio-bis- (ácido 2-nitrobenzóico); TNB - ácido 5-mercaptop-2-nitrobenzóico. Fonte: Adaptado de MARTINS, 2019.

4.8.5 Determinação de Marcadores de Inflamação:

Em relação à resposta inflamatória, pode-se dizer que ela é constante em razão da contínua exposição a agentes externos, incluindo micro-organismos e antígenos que podem comprometer a integridade dos tecidos. Componentes do sistema imune, como nódulos linfáticos, imunoglobulinas, macrófagos e células linfoides são muito abundantes por todo organismo, mas a associação destes elementos com a elevada capacidade proliferativa dos enterócitos compõe a barreira física e imunológica capaz de regular a homeostase entre a mucosa intestinal e os micro-organismos por via de uma constante e controlada resposta inflamatória (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014).

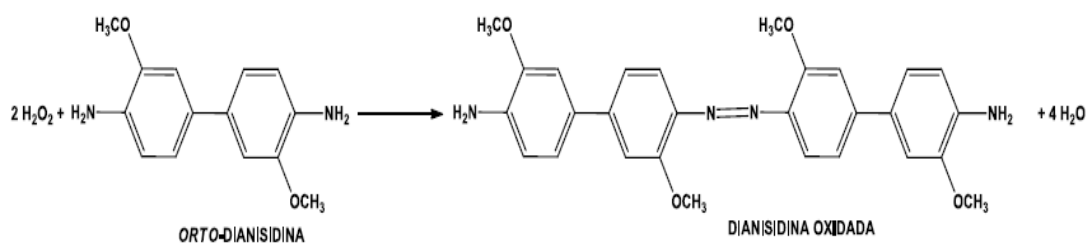
4.8.5.1 Determinação da Atividade da Mieloperoxidase (MPO):

A atividade da MPO, um marcador de invasão de leucócitos para os tecidos, foi medida através de uma adaptação do método de Bradley, Christensen e Rothstein (1982) (Esquema 4).

Utilizou-se amostras de 25 mg de tecido que foram homogeneizadas utilizando-se tampão de ensaio, pH 6,0 (tampão de fosfato de potássio - 50 nM, 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio e EDTA - 5 nM) e centrifugadas a 4000 rpm, por 15 min, a 4 °C. Em sequência, o sobrenadante foi retirado e centrifugado novamente a 12.000 rpm, por 15 min, a 4 °C. Posteriormente 50 µL

do sobrenadante foram transferidos para uma microplaca e 50 μL de solução de *orto*-dianisidina foram adicionados (0,68 mg/mL). A microplaca foi incubada a 37 $^{\circ}\text{C}$ em estufa durante 15 min e passado este período, foram adicionados 50 μL de solução de H_2O_2 (0,3%) retornando para a incubação a 37 $^{\circ}\text{C}$ /10 min, sendo realizada a leitura em sequência a 460 nm. Uma unidade de MPO foi definida como a quantidade de H_2O_2 (em μmol) decomposta/min com os resultados sendo expressos em U mg de proteína $^{-1}$ (BRADLEY; CHRISTENSEN; ROTHSTEIN, 1982).

Esquema 4. Reação de oxidação da *orto*-dianisidina.



Fonte: Adaptado de MARTINS, 2019.

4.8.6 Determinação do perfil inflamatório:

Entre os achados patológicos da colite, o aumento de marcadores inflamatórios pode ser considerado como um dos sinais de alerta para o estresse oxidativo que, por si só, não identificam um evento causador, porém deixam informações valiosas acerca da fisiopatologia dessa doença (BENETTON *et al.*, 2008).

Na colite, células T auxiliares, ativadas na lâmina própria e no sangue periférico, secretam citocinas inflamatórias desencadeando o recrutamento de outras células inflamatórias como macrófagos e células B, além de linfócitos, leucócitos inflamatórios, e outras células do sistema imune (MOURA *et al.* 2015). A ativação de células imunes é posteriormente acompanhada pela produção de mediadores de inflamação não-específicos, como: outras citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, assim como metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos) e EROs, intensificando assim o processo inflamatório e a destruição

tecidual, o que resulta nas manifestações clínicas da doença (PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014).

4.8.6.1 Determinação dos níveis de TNF- α , IL-6, IFN - γ e IL-10:

Inicialmente os extratos do intestino e rim foram diluídos de acordo com a citocina avaliada (TNF- α , IFN- γ e IL-10 - 1:10; IL-6 – 1:5) com tampão PBS (50 mM, pH 7,4). Os níveis teciduais das citocinas foram determinados por ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, utilizando-se o kit da PeproTech® (PeproTech Brasil FUNPEC, Ribeirão Preto, SP, BR.), conforme as instruções do fabricante. A leitura da absorvância foi realizada em 450 nm, em leitor de placa de ELISA e os resultados foram expressos em pg mg de proteína⁻¹.

4.9 Análise Estatística:

Para todas as variáveis consideradas, a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis paramétricas foram avaliadas usando a análise unidirecional emparelhado de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey para as comparações entre dois grupos. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar as variáveis não-paramétricas e análise post hoc correspondente. Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão (SEM) / desvio padrão (DP) para aqueles com distribuição normal e os valores como mediana e intervalo interquartil para os não-paramétricos. Valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. GraphPad®Prism versão 8.0 para Windows (San Diego, CA, EUA) foi utilizado.

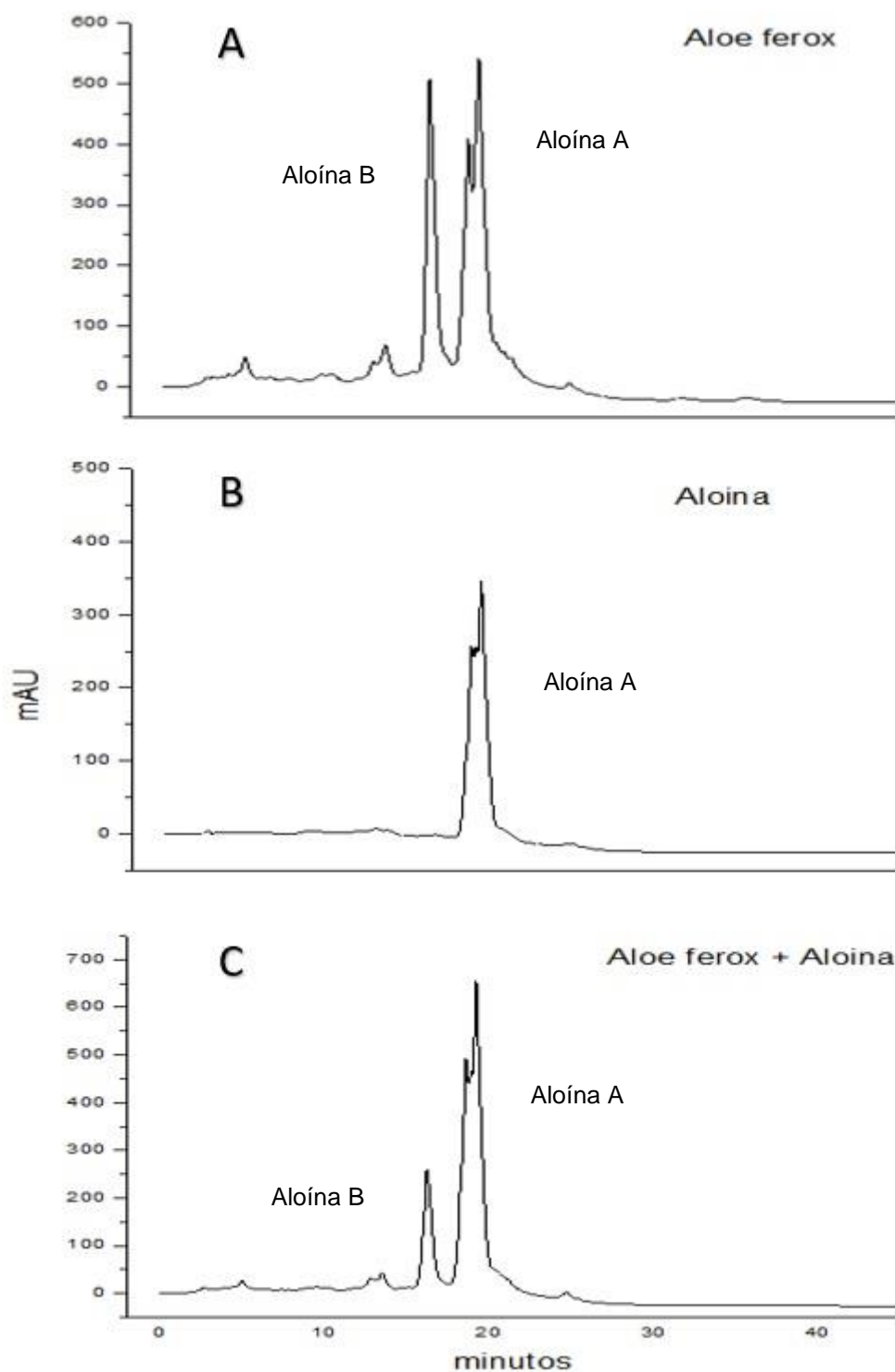
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

5.1 Análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):

A CLAE permite a separação associada a um sistema de detecção permitindo a identificação simultânea de muitos componentes do Aloe, devido às grandes diferenças na hidrofobicidade e a presença de derivados glicosídicos e aglicosídicos de cada classe de compostos, baseando-se no princípio básico da cromatografia que é a separação por fases (HAYES *et al.*, 2014). A partir do estudo do perfil químico do extrato de *A. ferox*, realizado por CLAE, após uma adaptação na metodologia proposta por Zahn *et al.*, (2008), foram encontrados picos referentes à aloína total (figura 18.A). A aloína é uma antrona C-glicosilada, cuja atividade anti-inflamatória foi testada *in vitro* por Park, Kwon e Sung (2009) tendo seu efeito comparável ao da quercetina e campeferol.

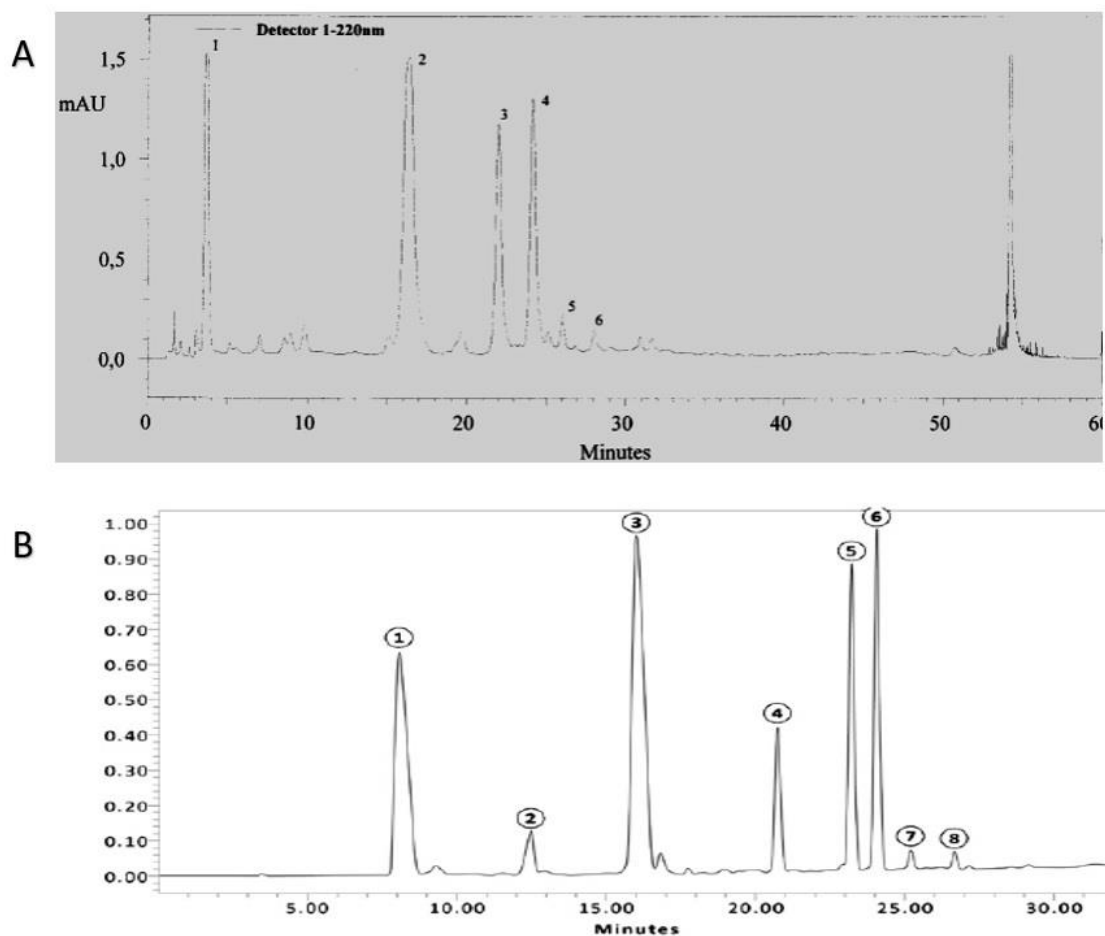
A partir dos resultados obtidos na Figura 18(A), pode-se observar que o extrato apresenta picos majoritários, com tempos de retenção de $T_r = 17$ e 20 min, sendo o mesmo tempo de retenção obtido para o padrão aloína (Figura 18(B)) em 20 min, indicando a presença desse composto na composição do extrato. Também foi possível observar que após a co-injeção da amostra com padrão, houve um aumento na intensidade do pico referente ao composto observado na amostra em 20 min. Tais resultados são compatíveis com os resultados encontrados por Saccù, Bogoni e Procida (2001) (Figura 19A) e Chen *et al.* (2012) (Figura 19B), que utilizaram parâmetros de análise similares aos utilizados neste trabalho e desta forma, tomando seus resultados por comparação, supomos que a amostra utilizada no presente contenha os mesmos compostos observados nos cromatogramas de extrato de *A. ferox* abaixo, sendo estes princípios ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória e antioxidante do extrato de *A. ferox* utilizado no presente estudo.

Figura 18. (A) Cromatogramas do extrato de *Aloe ferox* (3 mg/mL); (B) do padrão Aloína (0,5 mg/mL) e da (C) mistura do extrato com o padrão (solução diluída 1:1- V:V), em comprimento de onda 220 nm.



Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Figura 19. Cromatograma de uma amostra de *Aloe mosselbay*, cujas condições foram descritas em (A) Saccú et al (2001) e (B) Chen et al. (2012).

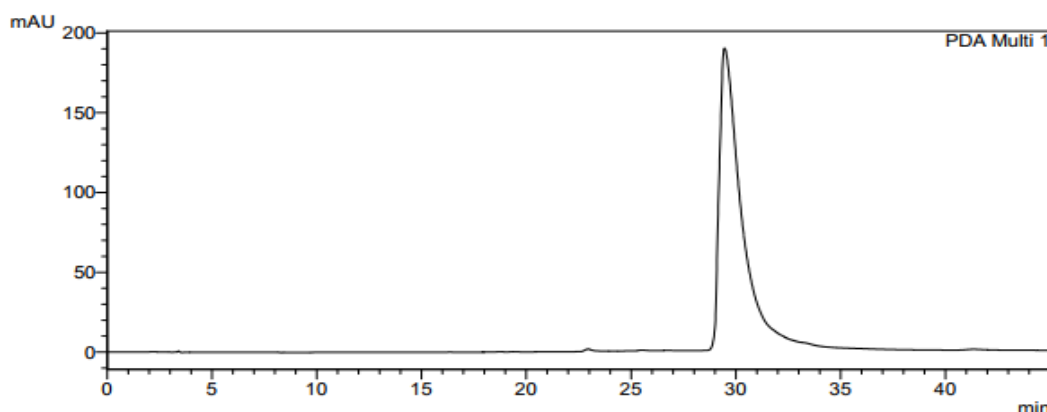


Legenda: Os picos referem-se a: (A) 1- aloesina; 2 - aloeresina A; 3 - aloina B; 4 - aloina A; 5 - aloinosídeo B; 6 - aloinosídeo A. (B) 1 - aloesina; 2 - aloeresina C; 3 - aloeresina A; 4 - 5-hidroxi aloina; 5 - aloina B; 6 - aloina A; 7 - aloinosídeo B e 8 - aloinosídeo A. Foi utilizada cromatografia líquida de alta frequência.

Fonte: Adaptado de Saccú et al. (2001) e Chen et al. (2012).

Analisando a Figura 20, o cromatograma obtido para o padrão emodina apresentou tempo de retenção de 29 minutos. Esse valor não foi observado no cromatograma do extrato, o que pode indicar que a presente amostra não apresenta emodina em quantidade detectável pelo método.

Figura 20. Cromatograma do padrão Emodina (solução diluída 1:1- V:V), em comprimento de onda de 220 nm.

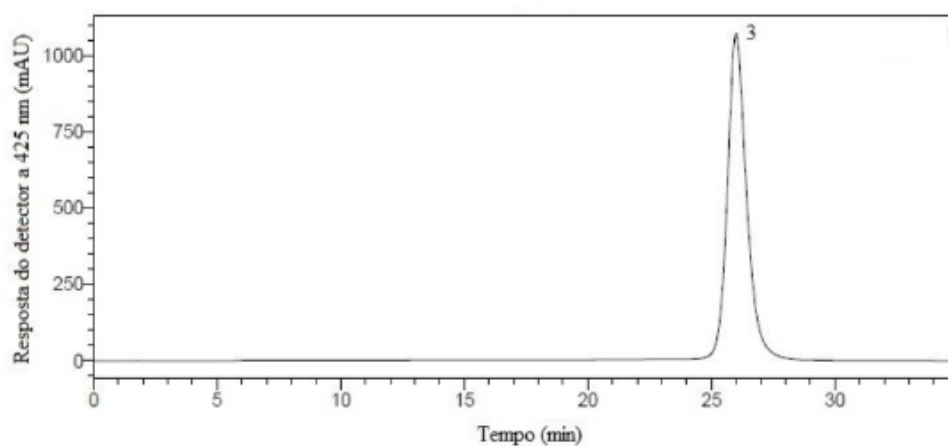


Legenda: Foi utilizada cromatografia líquida de alta eficiência.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Na figura 21 é apresentado o cromatograma do extrato farmacêutico derivado da *C. longa*, obtido a partir de CLAE-UV, no qual por meio de comparação com padrões autênticos, mostrados na tese de doutorado de Pimentel (2019) (dados ainda não publicados), foi identificada a presença de curcumina cujo pico apareceu com tempo de retenção de 26 minutos.

Figura 21. Cromatograma CLAE-UV do extrato farmacêutico de *C. longa*. Pico corresponde: curcumina, em 425 nm.



Fonte: De Araujo, O. R. P. (2019).

5.2 Resultados Fase Saudável (Fase1):

5.2.1 Ingestão Alimentar, Ganho de Peso e Perfil Glicêmico dos Animais:

Com relação à ingestão alimentar na Fase 1 (Figura 22 A), nota-se que a adição do extrato de *A. ferox* à ração padrão, seja ele isolado ou combinado com o extrato de *C. longa*, não alterou o padrão alimentar ou causou perda de apetite, mesmo com o sabor amargo característico do extrato, uma vez que optou-se pela oferta da alimentação por via oral e em livre demanda. Xaropes e infusões preparadas com plantas de sabor amargo, como o suco desidratado do *Aloe* (*Liliaceae*) obtido a partir das trituração das folhas inteiras, já foram amplamente utilizados na medicina ocidental, não só como estimulante de apetite como também para o tratamento de distúrbios digestivos (DELL'AGLI *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2012).

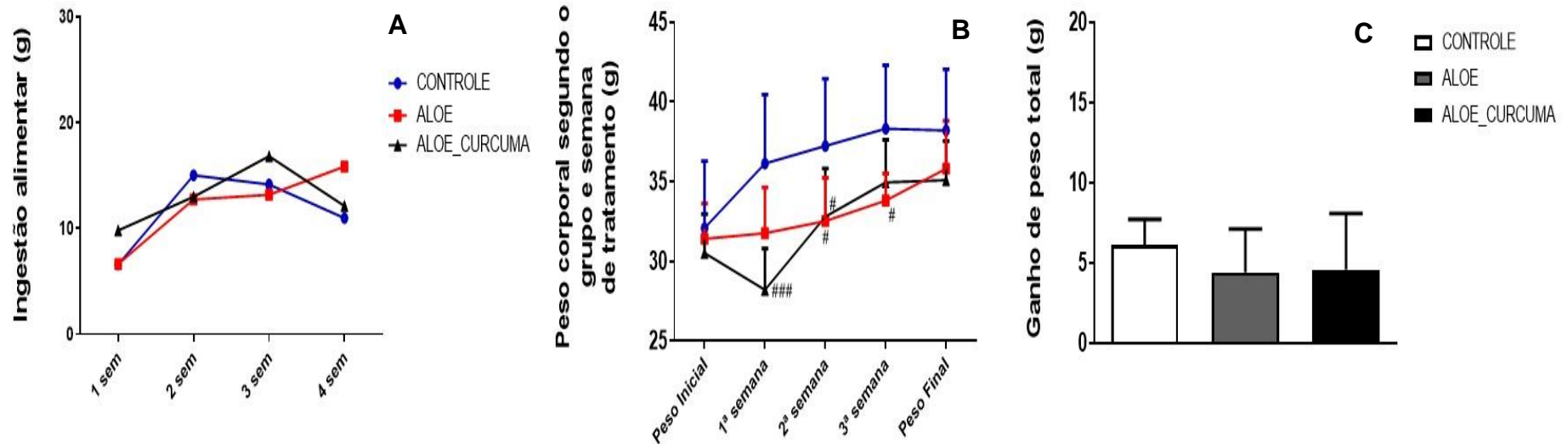
Na literatura, é possível encontrar metodologias de fornecimento de suplementação por gavagem, porém tal via alimentar, por não ser espontânea e exigir a manipulação do animal, poderia estressar os animais, interferindo consequentemente nas concentrações dos biomarcadores de estresse oxidativo. Desta forma, seguimos a mesma metodologia proposta pelos trabalhos de Mwale e Masika (2010) e Park, Kwon e Sung (2011) que avaliaram os efeitos da atividade anti-inflamatória dos derivados de aloe em camundongos *wistar*, em dieta via oral *ad libitum*, que não relataram intercorrências referentes à ingestão alimentar.

Observando-se o ganho de peso corporal semanal (Figura 22B), percebe-se que não houve diferenças intergrupos no início da suplementação, porém na 2ª semana, os grupos suplementados apresentam uma perda de peso significativa em relação ao grupo controle, e na 3ª semana essa diferença permaneceu apenas entre os grupo controle vs Aloe e ao final do tratamento essa diferença não existe mais entre os grupos, desta forma podemos deduzir que a adição do extrato de *A. ferox* à ração padrão, seja ele isolado ou combinado com o extrato de *C. longa* não interferiu na aceitação da dieta e nem na evolução ponderal dos animais, sendo essas oscilações relacionadas à adaptação e ao desenvolvimento dos animais. Tal hipótese pode ser confirmada ao observarmos a figura 22 C que mostra que não houve diferenças no ganho de peso total dos animais durante o período de acompanhamento. Resultados

similares poderam ser observados em estudo de Pimentel (2019), que avaliou o efeito da ingestão de curcuma, na forma de extrato farmacêutico e pó em camundongos *swiss* machos (resultados ainda não publicados), e no estudo de Ajabnoor (1990), que suplementou camundongos por 2 semanas com extrato de *Aloe ferox* e não tiveram alterações nos pesos dos animais.

Com relação aos níveis glicêmicos percebe-se que não houve diferenças intergrupos (Figura 23A) e intragrupos (Figura 23B) nas fases inicial e final do tratamento.

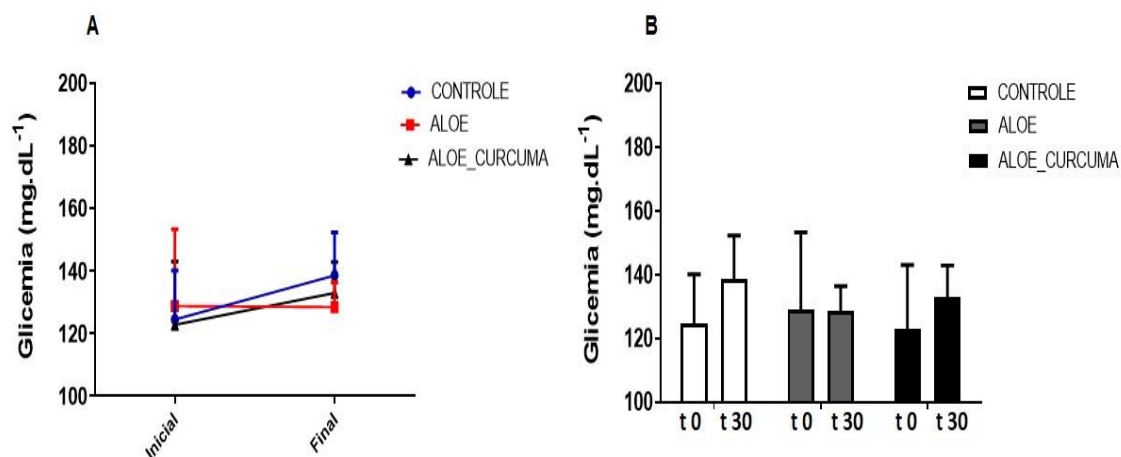
Figura 22. Ingestão alimentar entre as semanas (g) (A) e evolução ponderal (semanal – B; ganho de peso total (g)- C), dos animais saudáveis (n= 6), fase 1 de acordo com grupo e o tipo de tratamento.



Legenda: Os pontos representam a média \pm E.P. # $p < 0,05$; ### $p < 0,001$ vs Grupo Controle de acordo com pós-teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Figura 23. Avaliação da glicemia de jejum dos animais saudáveis, durante a Fase 1, de acordo com período de tratamento (A) e os grupos (B), onde t 0 corresponde ao início da suplementação e t 30 ao término.



Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

Vários estudos têm atribuído ação hipoglicemiante às plantas *Aloe sp*, tanto em animais diabéticos (TANAKA *et al.*, 2006; LOOTS; WESTHUIZEN; BOTES, 2007; COCK, 2015) como em saudáveis (COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT PANEL, 2007; STEENKAMP; STEWART, 2007), seja ao utilizar a folha inteira ou apenas o gel, devido ao elevado teor de polissacarídeos. Possivelmente, no nosso estudo não houve uma redução significativa dos níveis glicêmicos por se tratarem de animais saudáveis, e portanto não precisavam de uma redução glicêmica. Um estudo de Ajabnoor (1990) ao avaliar o efeito do tratamento agudo e crônico com *Aloe ferox* sugeriu como mecanismo de ação uma alteração da ligação do receptor de insulina e a supressão da insulinase, além de um maior potencial de liberação de insulina.

Ao avaliarmos os pesos absolutos e relativos dos órgãos segundo o grupo de tratamento (tabela 3), podemos observar que não houve diferença em relação ao peso absoluto dos órgãos, porém ao analisarmos o peso relativo, nota-se um aumento de peso nos rins (Controle vs Aloe_Curcuma) e cérebro (Controle vs Aloe) e uma redução no peso relativo do baço (Aloe e Aloe_Curcuma vs Controle). Os artigos encontrados que trazem como parâmetro de avaliação o peso dos órgãos dos animais, em geral, referem-se à avaliação de animais

doentes, não sendo possível a comparação dos resultados com os nossos animais na fase saudável. Cabe ressaltar que apesar da redução relativa do baço dos animais suplementados, não foram observadas mudanças nos níveis de MPO, em nenhum dos tecidos analisados. Por outro lado, a mudança relativa no peso do cérebro não foi acompanhada de nenhuma outra mudança oxidativa que justificasse essa alteração, podendo dessa forma, não ter uma justificativa fisiológica, apesar de estatística.

Tabela 3: Pesos absoluto e razão do cólon, fígado, coração, cérebro e baço dos animais saudáveis segundo o grupo estudado (média ± DP).

GRUPO		PESO ABSOLUTO DO ÓRGÃO						RAZÃO DO ÓRGÃO/PESO CORPORAL					
		FÍGADO	RIM	CORAÇÃO	CÉREBRO	COLON	BAÇO	FIG_PESO	RIM_PESO	COR_PESO	CER_PESO	INT_PESO	BAÇO_PESO
CONTROLE	Média	0,28137	0,17822	0,28672	0,31177	0,28672	0,0484	0,048398	0,007412	0,004682	0,007538	0,008207	0,007538
	DP	0,02442	0,02407	0,034704	0,013692	0,034704	0,00530	0,005308	0,000869	0,000639	0,000934	0,000601	0,000934
ALOE	Média	0,28998	0,1705	0,31167	0,29278	0,17055	0,04546	0,045457	0,008088	0,004747	0,008752 [#]	0,008182	0,004807 [#]
	DP	0,03122	0,02588	0,027523	0,033822	0,035277	0,00397	0,00397	0,000236	0,000397	0,000969	0,00066	0,001199
ALOE+CURCUMA	Média	0,31962	0,17912	0,29513	0,31045	0,18152	0,05164	0,051636	0,009077 [#]	0,005091	0,008433	0,008848	0,005164 [#]
	DP	0,04776	0,02632	0,014092	0,037682	0,043639	0,00481	0,004817	0,000918	0,000479	0,000477	0,000854	0,001126

Legenda: # = $p < 0,05$ vs Grupo Controle de acordo com pós-teste de Tukey foi aplicado nos dados. DP = Desvio Padrão.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

5.3 Perfil Oxidativo e Atividade Inflamatória dos Animais Saudáveis:

O perfil oxidativo dos animais, na fase 1, em diferentes tecidos foi obtido a partir da análise de alguns marcadores de dano oxidativo (MDA e H₂O₂) marcadores de atividade inflamatória (MPO) e de defesa antioxidante enzimática (SOD e GSH total).

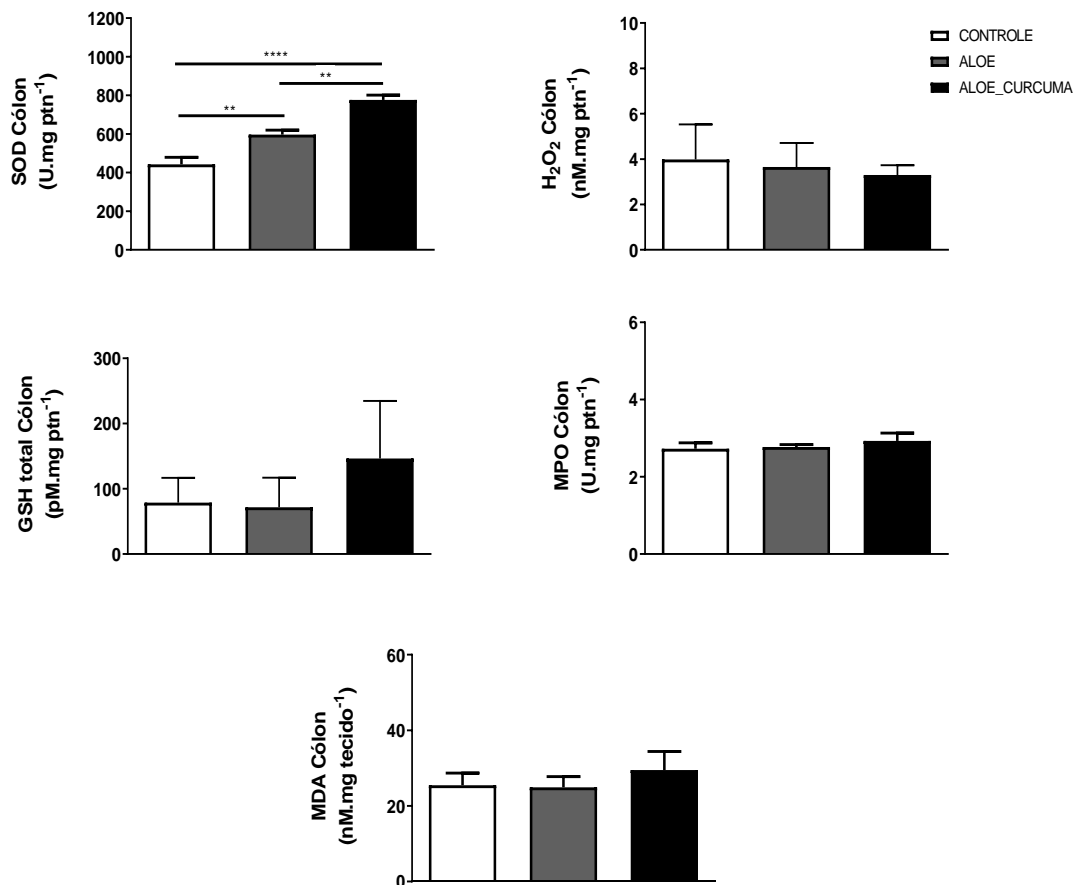
Todos esses marcadores são encontrados nos tecidos analisados e representam, de forma geral, o equilíbrio/desequilíbrio redox, sendo utilizados na grande maioria das pesquisas que investigam estresse nitroxidativo em diversas condições clínicas e patológicas. Além disso, apresentam metodologias padronizadas no presente grupo de pesquisa.

5.3.1 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória do cólon dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com *Aloe ferox* e/ou *Curcuma longa*:

Ao analisarmos o efeito da suplementação com extrato de *A. ferox*, seja isoladamente ou combinado ao extrato de *C. longa* nos animais saudáveis (Figura 24), notamos que houve aumento dos níveis de SOD, quando comparado ao grupo controle, porém no tecido cólico, esta diferença foi significativa no grupo Aloe-Curcuma quando comparado aos demais grupos. A melhor resposta antioxidante é confirmada pela não alteração nos níveis de H₂O₂ e pela preservação da membrana plasmática (níveis de MDA semelhantes aos animais que não receberam suplementação).

Os antioxidantes podem ser definidos como substâncias que, em baixas concentrações em relação ao substrato oxidável, podem retardar ou prevenir que este seja oxidado. Como primeira linha de defesa enzimática contra a produção de ERONs temos a SOD, que atua catalisando a dismutação do ânion radical superóxido, produzindo H₂O₂, que deve ser retirado do meio (POPRAC *et al.*, 2017; SIES; BERNDT; JONES, 2017).

Figura 24. Marcadores redox cólicos em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; ****= $p < 0,0001$. Teste de Tukey foi aplicado para os dados de SOD, GSH e H₂O₂, para os demais marcadores foi aplicado o Teste de Dunn.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

5.3.2 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória hepática dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com *Aloe ferox miller* e/ou *Curcuma longa*:

A figura 25 nos mostra o perfil redox no tecido hepático. Nela podemos observar que a suplementação com o extrato de *Aloe* com *Curcuma* diminuiu os níveis de MDA, tanto em relação ao controle quanto em relação ao grupo suplementado com *Aloe* isolado, reduzindo a peroxidação lipídica.

Já está bem estabelecido que o desequilíbrio entre a geração e a eliminação de EROs pode causar estresse oxidativo e, eventualmente, geração

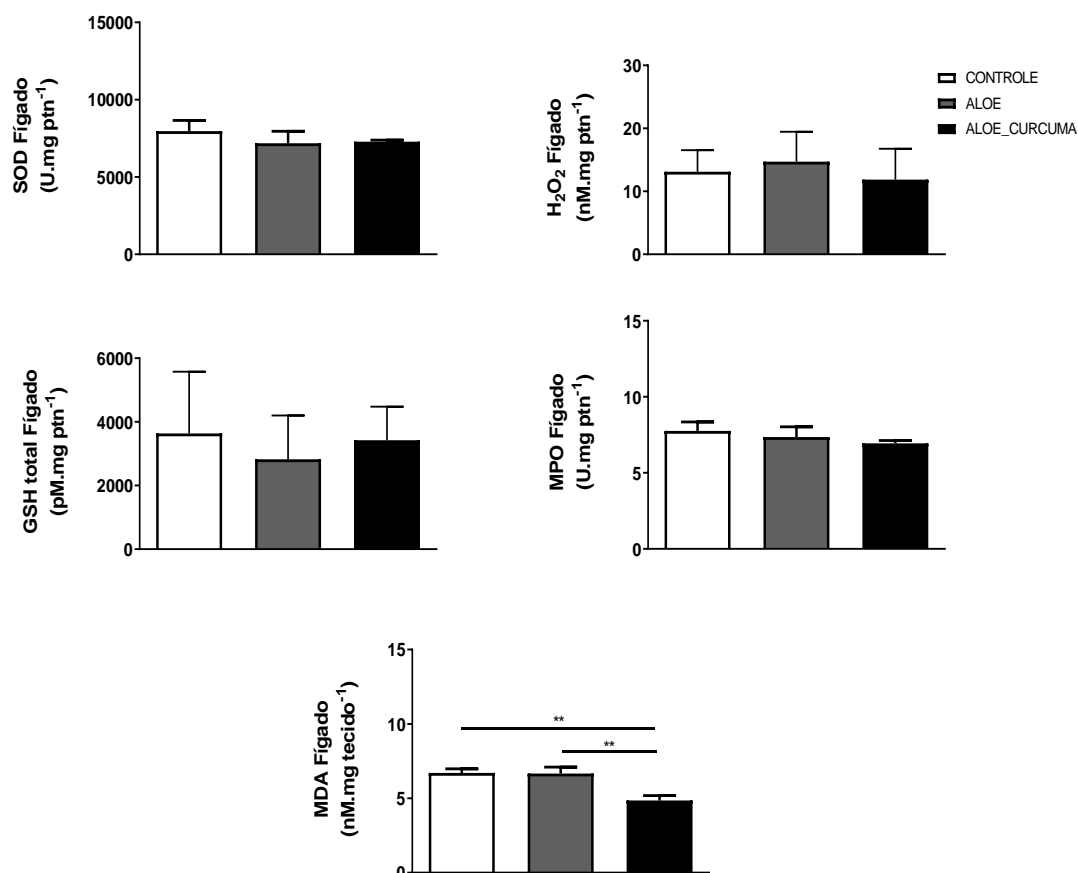
de ERONs e danos celulares. As *Aloe sp.* contém vários compostos ativos, incluindo a aloína, um C-glicosídeo que pode ser hidrolisado no intestino para formar a antrona aloe-emodina e que, por sua vez, é auto-oxidada a quinona aloe-emodina e cuja capacidade antioxidante parece estar relacionada a sua capacidade de interferir no processo de transporte de elétrons durante a formação dos ERONs e nas alterações do estado redox celular, sob a condição de estresse oxidativo, preservando desta forma o status antioxidante de enzimas como SOD, GSH e CAT, porém são necessários mais estudos para elucidar melhor o seu mecanismo de ação (YIM *et al.*, 1998).

Da mesma forma, a curcumina vem sendo usada para a prevenção do estresse oxidativo, pois promove a melhora das enzimas antioxidantes como glutathione S-transferase (GST), GR, GPx, SOD e CAT, além da inibição da produção de EROS, podendo desta forma ser utilizada em situações de pré e pós-tratamento na possibilidade de controlar o equilíbrio redox (FATEN; IBRAHIM; KHALED, 2013; FARZAEI *et al.*, 2018; ARAÚJO, 2019), conforme destacado no estudo de Dai *et al.* (2015). Estes autores concluíram que a curcumina melhorou a redução da viabilidade das células hepáticas normais imortalizadas (L02) e assim preveniu o estresse oxidativo, inibiu o aumento da atividade da SOD e dos níveis de GSH, uma forte correlação com os achados do nosso trabalho.

Sabe-se que níveis elevados de MDA refletem o aumento da peroxidação lipídica, o que gera preocupação, devido à sua genotoxicidade e comprometimento da defesa antioxidante, caracterizando-o como um dos biomarcadores mais utilizados (ALTINOZ; TURKOZ; VARDI, 2015) na mensuração do estresse oxidativo (MAYNARD, 2017).

A capacidade antioxidante de *A. ferox* foi determinada *in vitro* por Loots *et al.* (2018) usando os ensaios ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) – que mede a capacidade da substância/mistura em sequestrar radicais peroxila, que são gerados por uma fonte radicalar –, e FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) – que se baseia na capacidade dos fenóis em reduzir o Fe^{3+} a Fe^{2+} . Os autores concluíram que a planta pode ser utilizada como estratégia de tratamento complementar para o alívio de sintomas ou prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Figura 25. Marcadores redox hepáticos em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. ** = $p < 0,01$ de acordo com o Teste deTukey .

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

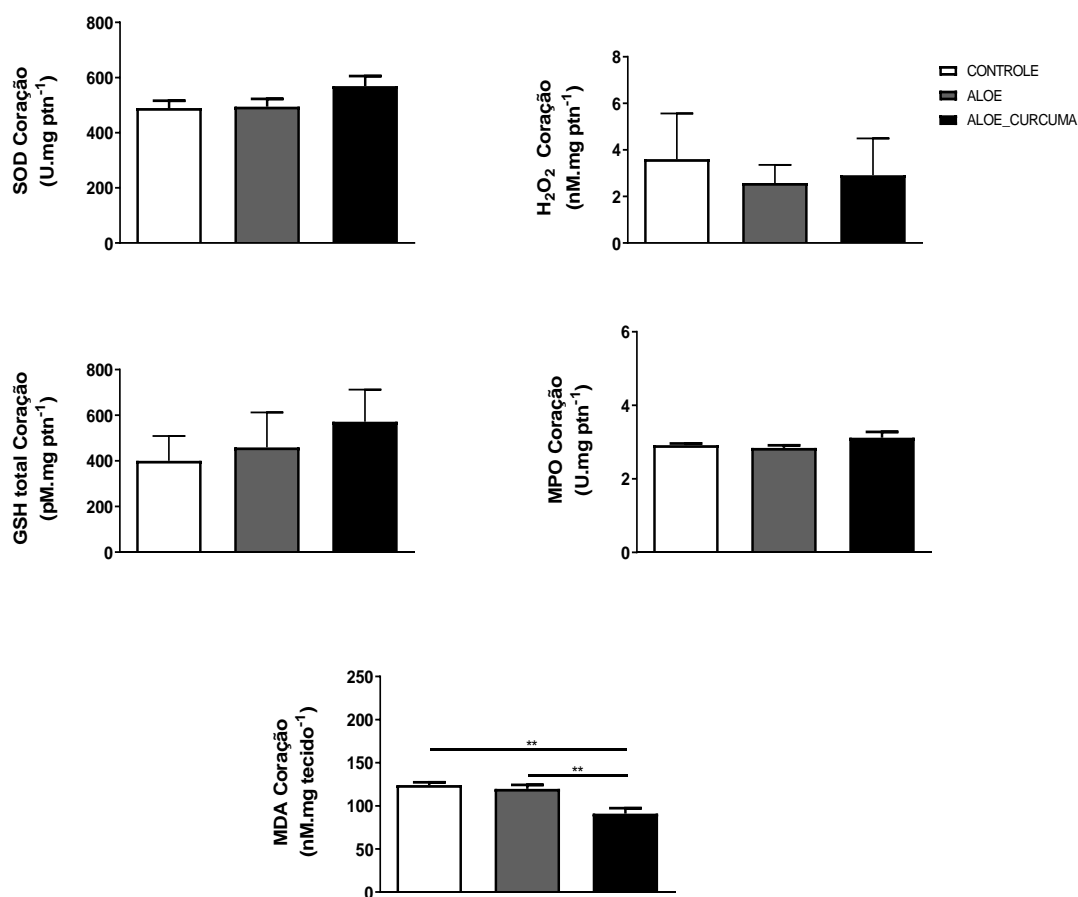
5.3.3 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória cardíaca dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com *Aloe ferox miller* e/ou *Curcuma longa*:

Assim como no fígado, a combinação dos extratos de *A. ferox* com *C. longa* reduziu peroxidação lipídica, porém sem alteração na defesa antioxidante (enzimática e não enzimática) ou na geração de H₂O₂. Neste caso observamos que o grupo Aloe_Curcuma apresentou menores níveis de MDA, tanto em relação ao grupo controle quanto ao grupo aloe (Figura 26).

Uma revisão da literatura acerca do gênero *Aloe* traz que seus diversos compostos fitoquímicos tem sido utilizados no tratamento de diversas doenças,

dentre elas a doença cardíaca isquêmica (SALEHI *et al.*, 2018). O estudo de Sumi *et al.* (2019) que avaliou o efeito da suplementação com extrato de *Aloe vera* no estresse oxidativo e fibrose em danos cardíacos administrados por isoprenalina em ratos concluiu que o tratamento, realizado durante 14 dias, foi capaz de evitar o aumento dos níveis de MDA em relação ao grupo não tratado além de prevenir a infiltração de células inflamatórias e reduzir a fibrose.

Figura 26. Marcadores redox cardíacos em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.



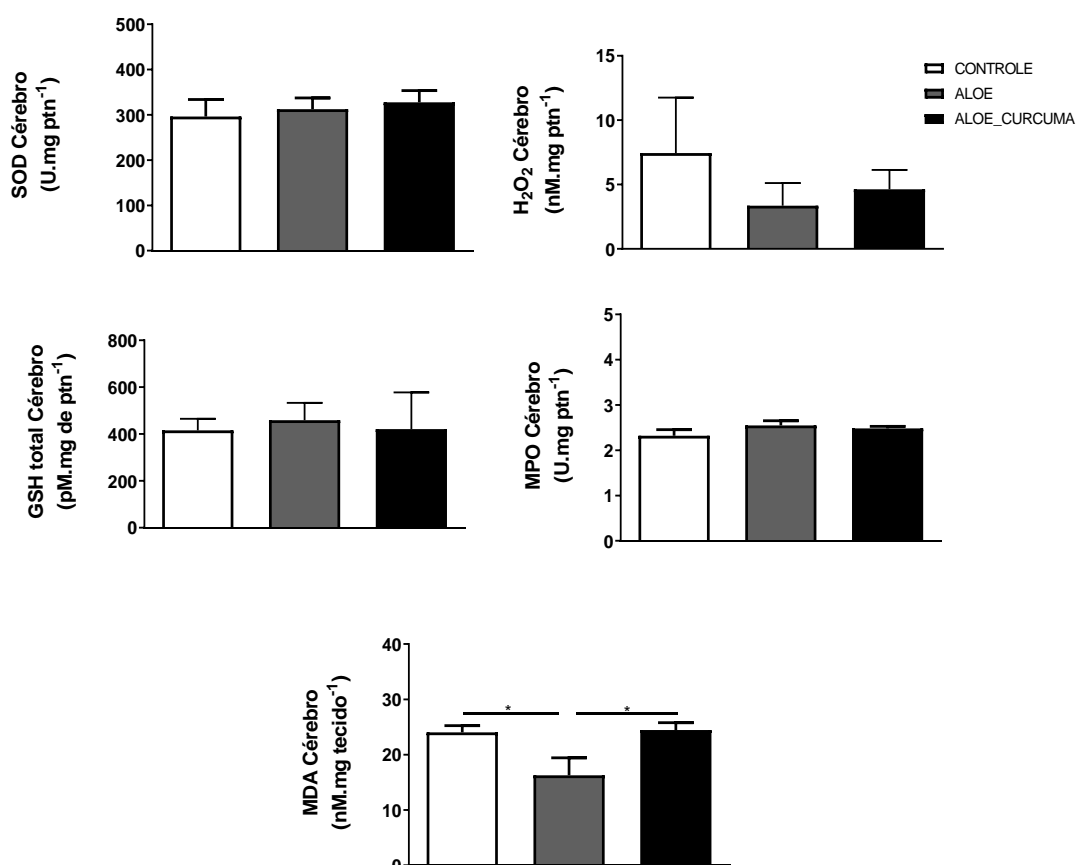
Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. ** = $p < 0,01$ segundo Teste deTukey .

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

5.3.4 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória cerebral dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com *Aloe ferox miller* e/ou *Curcuma longa*:

Ao analisarmos a figura 27 observamos que no tecido cerebral, diferentemente dos tecidos hepático e cardíaco, a suplementação com Aloe reduziu os níveis de MDA em relação aos grupos Controle e Aloe_Curcuma, inferindo que para o cérebro – órgão propenso à peroxidação devido ao elevado conteúdo lipídico – este extrato protegeu o tecido de danos provocados por ERONS, diferentes do H₂O₂ que se manteve inalterado no órgão. (KADRI *et al.*, 2018; YULIANI; MUSTOFA; PARTADIREDA, 2018).

Figura 27. Marcadores redox cerebral em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.



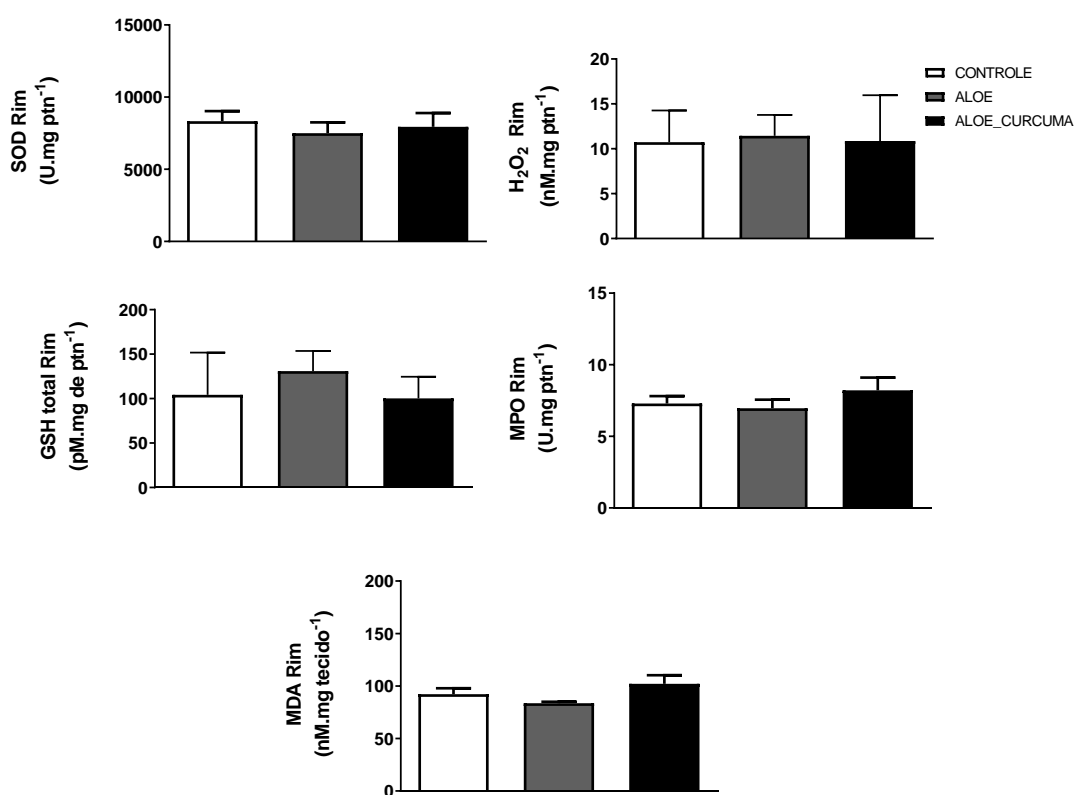
Legenda: Resultados expressos em média ± EP. * = p < 0,05 segundo teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

5.3.5 Mudanças no perfil oxidativo e na atividade inflamatória renal dos animais saudáveis submetidos aos tratamentos com *Aloe ferox miller* e/ou *Curcuma longa*:

Conforme podemos observar nos resultados expressos na figura 28, a suplementação com *Aloe ferox*, isolada ou combinada com a *Curcuma longa* não causou alterações no biomarcadores redox do tecido renal.

Figura 28. Marcadores redox renal em camundongos saudáveis, segundo o grupo de tratamento: Controle, Aloe, Aloe_Curcuma.



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

5.4. Sumário de Resultados da Fase 1:

Quadro 5: Principais resultados oxidativos e inflamatórios segundo o grupo de tratamento durante a Fase 1.

	Colon			Fígado			Coração			Cérebro			Rim		
	CONTROLE	ALOE	ALOE E CURCUMA	CONTROLE	ALOE	ALOE E CURCUMA	CONTROLE	ALOE	ALOE E CURCUMA	CONTROLE	ALOE	ALOE E CURCUMA	CONTROLE	ALOE	ALOE E CURCUMA
MPO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SOD	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₂ O ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tGSH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MDA	-	-	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	-	-	-	-

Legenda: (↑) aumentou em relação ao controle; (↓) reduziu; - não alterou. tGSH: glutathiona total; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; MDA: malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; SOD; superóxido dismutase.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020)

5.5 CONCLUSÃO DA FASE 1

Tanto o *Aloe sp* quanto a *Curcuma longa* vem sendo amplamente utilizados para o restabelecimento da saúde de maneira geral devido aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (SINGH; KHAR, 2006; UKIL *et al.*, 2003). Contudo, diferentemente do adotado nesta pesquisa, não é comum na literatura científica, a avaliação destas substâncias em animais saudáveis, impossibilitando, dessa forma, a comparação dos resultados de maneira mais ampla.

Diante dos resultados encontrados, evidenciamos que a utilização do extrato de *Aloe ferox*, seja de forma isolada ou combinada ao extrato de *Curcuma longa*, se mostrou promissor como terapia antioxidante, uma vez que a sua suplementação foi capaz de reduzir os níveis de MDA e melhorar, de forma geral, a defesa antioxidante dos animais saudáveis, quando comparado ao grupo controle e esta melhora possivelmente se deve ao potencial antibacteriano, anti-inflamatório e antioxidante.

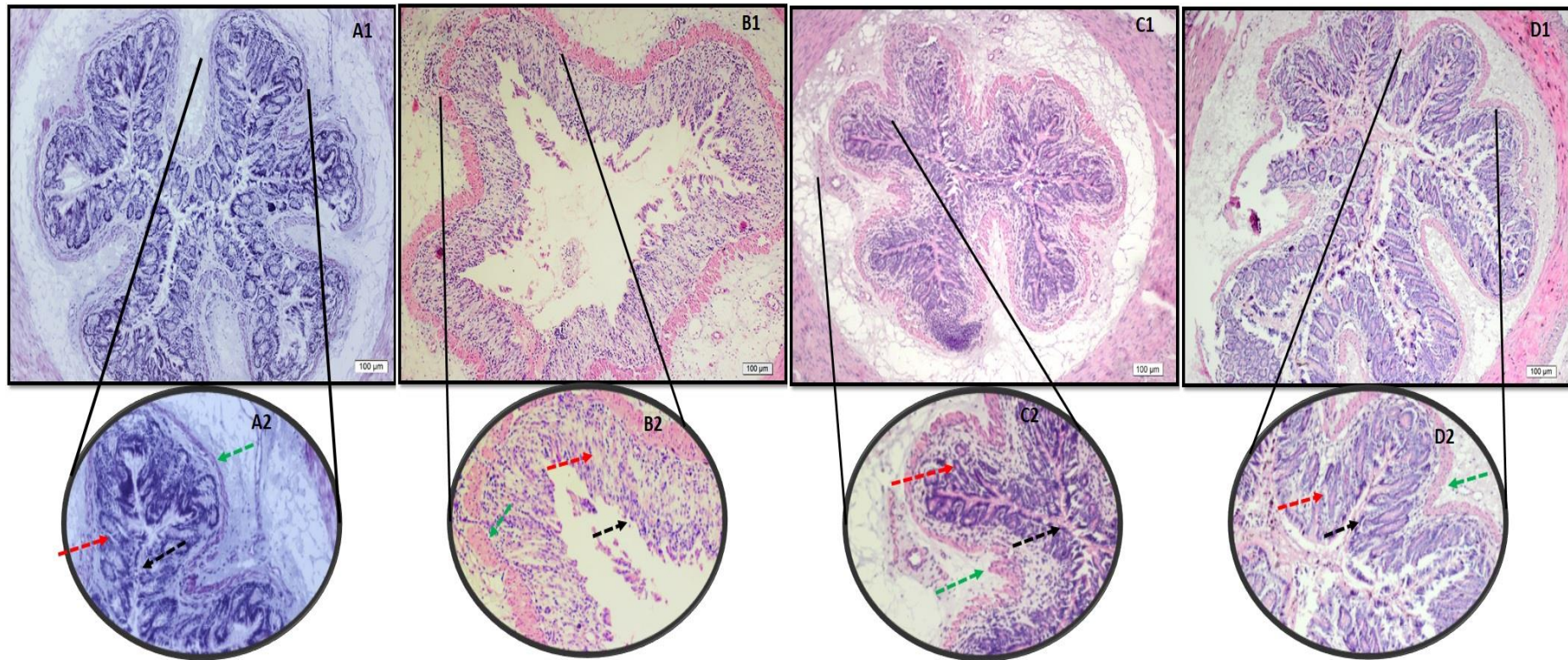
6. RESULTADOS SEGUNDA FASE (FASE 2)

6.1 Análise histológica cólico:

A análise histológica do cólon revelou que o SSD a 3% (p/v) conseguiu induzir a colite moderada, uma vez que promoveu mudanças histológicas semelhantes à CUI em humanos, tais como: dilatação e/ou destruição das criptas de Lieberkühn (setas vermelhas pontilhadas) e das células de Paneth (setas pretas pontilhadas), depleção das células caliciformes, bem como o estreitamento e a separação da lâmina própria (setas verdes pontilhadas) em comparação com a morfologia normal do cólon (Figuras 29 A e B). Porém, ao observarmos as imagens C e D podemos perceber que os grupos tratados apresentam lesões menos aparentes, com preservação do arcabouço histológico, juntamente com áreas inalteradas, indicando a proteção parcial do tratamento. Esses achados corroboram com os encontrados no trabalho Zhang *et al.* (2019), ao tratarem camundongos com colite moderada induzida por SSD (3%) utilizando *Curcuma longa*, encontraram a histologia do cólon predominantemente intacta, com a camada epitelial e a estrutura das criptas preservadas, e com um número reduzido de células infiltrantes.

Por sua vez, Maze, Terpolilli e Lee (1997) realizaram estudos *in vivo* com camundongos que sugerem que tanto o gel de aloe como as aloínas têm ação protetora nas membranas mucosas bucais, sendo igualmente efetivos como estimulantes das metaloproteinases da matriz (MMPs) na superfície das células do tecido conjuntivo. Ao observarmos as imagens em 29C e 29D, a região referente à lâmina própria, formada por tecido conjuntivo, encontra-se preservada, sugerindo ainda que a aloína tenha afinidade por membranas fosfolipídicas, estabilizando suas estruturas (PATEL; PATEL; TAHILYANI, 2012). No estudo *in vitro* de Alves *et al.* (2004) foi proposto que enquanto o grupo cromóforo da emodina está localizado na metade superior da membrana, o da aloína está em uma posição mais profunda, mas com sua porção glucopiranosil próxima à interface fosfolipídeo/água.

Figura 29. Avaliação histológica colônica, verificada por meio da coloração com hematoxilina e eosina dos grupos: controle (C) (A), colite moderada (CM) (B) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD 3%), colite moderada tratado com extrato de *Aloe ferox* (AL_M) (C) e colite moderada tratado com extrato de *Aloe ferox* associado ao extrato de *Curcuma longa* (ALC_M) (D): aumento de 50x – A1, B1, C1 e D1; e aumento de 100x – A2, B2, C2 e D2).



Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.2 Avaliação da do peso corporal, ganho de peso, ingestão semanal da dieta e dosagem glicêmica:

Ao avaliarmos a ingestão alimentar e ganho de peso dos animais durante a Fase 2 (Figura 30A e 30B) notamos não houveram diferenças significativas entre os grupos, o que sugere que mesmo com o extrato de *Aloe ferox* apresentando um sabor amargo característico, os animais não ofereceram rejeição à ração. Não foram encontrados registros na literatura referentes à ingestão alimentar, porém conforme relatado anteriormente as propriedades amargas do *Aloe* tem sido utilizadas amplamente na indústria de alimentos (DELL'AGLI *et al.*, 2007).

Ao avaliarmos o perfil glicêmico dos animais notamos que na T0, que refere-se ao início da suplementação, os grupos não apresentaram diferenças entre si. Contudo, na T1 (indução a colite) observa-se uma elevação na glicemia no grupo CM vs grupo controle (Figura 30C), contudo esse achado não se relaciona com mudanças de tratamento, visto que nesse período não foram identificadas mudanças no padrão alimentar do grupo (Figura 30A) ou peso corporal (Figura 30B), bem como ambos (C e CM) receberam a mesma ração alimentar. Nesse contexto, ao observarmos a T2 (antes da eutanásia), percebemos normalização da glicemia nesse grupo, mesmo após a indução à colite, indicando que a doença não influenciou o controle glicêmico dos animais.

Ainda na T1, os animais do grupo AL_M, assim como o CM, também apresentaram hiperglicemia (vs grupo C) que pode ter sido influenciado pela maior ingestão alimentar observada nesse período.

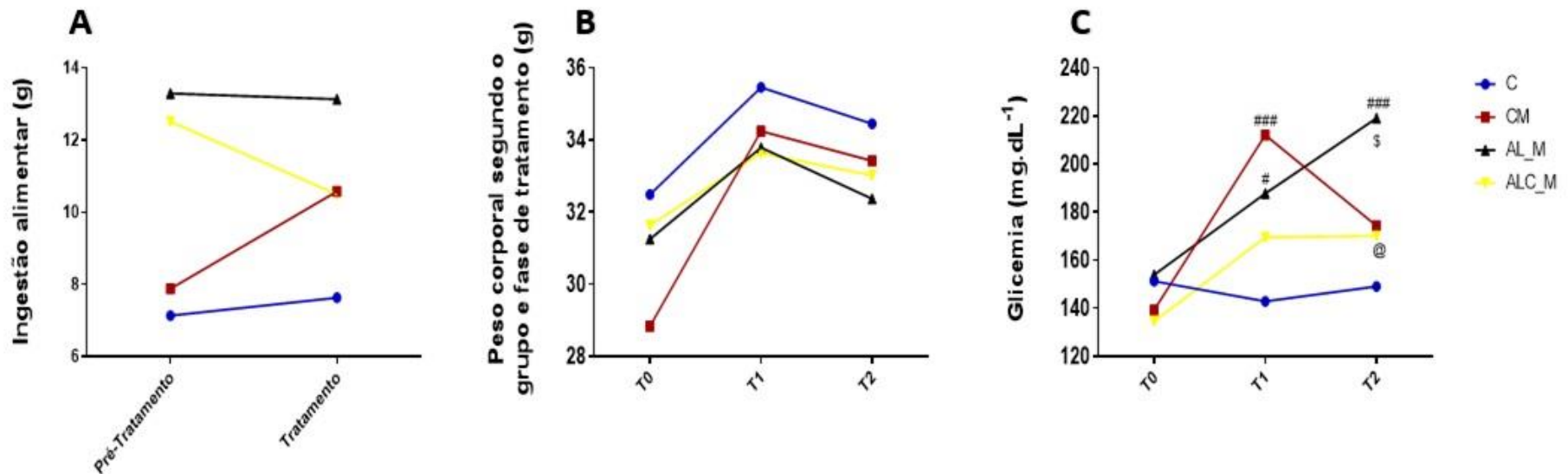
Ao analisarmos a T2, percebemos que o perfil hiperglicêmico do grupo AL_M se manteve vs o grupo C, porém nesse caso como a colite já havia sido induzida essa glicemia pode ter se mantido elevada também em decorrência da injúria metabólica causada pela doença. Também na T2 o grupo AL_M se manteve hiperglicêmico em relação aos grupos CM e ALC_M o que nos sugere que o tratamento com *Aloe* isolado não foi eficiente no controle glicêmico dos animais. Por outro lado o tratamento com *Aloe* associado a *Curcuma* controlou os níveis glicêmicos nesse grupo.

Uma das características fitoterápicas das plantas *Aloe sp* é referente ao seu potencial hipoglicemiante, porém, similarmente ao observado no nosso

trabalho, um estudo em que ratos tiveram a condição diabética induzida por aloxana monohidratada e foram tratados com doses diárias de *Aloe vera* durante 10 dias não foi observada a diminuição dos níveis de glicose no plasma desses animais (KOO, 1994). Porém no estudo de Gupta *et al.* (2011) ao tratarem coelhos com diabetes induzida por aloxana com extrato de aloe por 21 dias observaram que houve a regulação do perfil glicêmico dos animais, sugerindo que o *Aloe vera* apresenta um potencial efeito hipoglicemiante. Corroborando com esses achados, um estudo de Ajabnoor (1990) ao avaliar o efeito do tratamento agudo e crônico com *Aloe ferox* no controle glicêmico de camundongos diabéticos sugeriu que o mecanismo de ação hipoglicemiante do *Aloe* seria uma alteração da ligação do receptor de insulina e a supressão da insulinase, além de um maior potencial de liberação de insulina.

Em suma, o conjunto desses achados mostram que o tratamento com extrato de aloe não comprometeu a ingestão alimentar dos animais e que mesmo com um consumo elevado esse não refletiu no ganho de peso, porém possivelmente foi o responsável pelo aumento da resposta glicêmica, diferentemente do que observamos com os animais saudáveis na Fase 1.

Figura 30. Dados gerais dos grupos por período - Ingestão alimentar (g) (A), peso corporal (g) (B) e glicemia de jejum (mg.dL⁻¹) onde T0 corresponde ao início da suplementação, T1 a indução da colite e T2 ao término (C), dos animais dos grupos: controle (C), colite moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD 3%), colite moderada tratado com extrato de *Aloe ferox* (AL_M) e colite moderada tratado com extrato de *Aloe ferox* associado ao extrato de *Curcuma longa* (ALC_M) - Fase 2.



Legenda: Os pontos representam a média \pm E.P. # = p < 0,05; ## = p < 0,01; ### p < 0,001 vs Grupo controle; \$ = p < 0,05 vs grupo Aloe Curcuma; (@ p < 0,05 vs Grupo Aloe; Pós-teste de Tukey foi aplicado nos dados da figura 30.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.3 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória em nível cólico:

As DII têm como característica a infiltração de células da imunidade inata (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e natural killer (NK) e adaptativa (células B e T) na lâmina própria. Tal proliferação na mucosa intestinal aciona uma cascata inflamatória sinalizada principalmente pelo TNF- α , que é liberado pelos macrófagos na resposta inflamatória inicial. O TNF- α , por sua vez, estimula e aumenta os níveis de IL-1 e IL-6, que são mediadores-chave na progressão da inflamação e estimulam por sua vez a quimiotaxia dos neutrófilos. Já a ativação de NF- κ B, estimulada por sub-produtos virais e bacterianos além das citocinas inflamatórias, desempenha um papel central na regulação da transcrição gênica de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2, iNOS e moléculas de adesão durante o processo inflamatório da DII (FLOHÉ *et al.*, 1997; SANCHEZ-MUÑOZ; DOMINGUEZ-LOPEZ; YAMAMOTO-FURUSHO, 2008; MOURA *et al.*, 2015).

Em indivíduos saudáveis, esta resposta inflamatória encontra-se sob controle de citocinas imunomoduladoras anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11) mantendo desta forma o equilíbrio com seus equivalentes anti-inflamatórios. A quebra deste equilíbrio resulta no dano tecidual consequente à inflamação aguda com manifestações clínicas da enfermidade (MOURA *et al.*, 2015).

O perfil inflamatório no cólon dos animais da Fase 2 pode ser visto na figura 31. Percebe-se que a colite moderada induziu o processo pró-inflamatório através do aumento nos níveis de INF- γ e que os tratamentos com aloe conseguiram normalizar essa inflamação. No estudo *in vitro* realizado por Vanisree *et al.* (2006), que tratou macrófagos peritoneais de murinos com emodina, aloe-emodina e aloína, observaram uma redução nos níveis de óxido nítrico (NO), TNF α , IL-12 e IFN- γ sugerindo que essas podem inibir a ativação de lipopolissacarídeos e IFN- γ .

Por sua vez, os níveis de TNF- α e IL-6 não sofreram alterações decorrentes do uso do SSD. Contudo, o tratamento com aloe, diferentemente do esperado, aumentou tanto os níveis de TNF- α (grupos AL_M e ALC_M), quanto os níveis de IL-6 (grupo AL_M). Por outro lado, chama a atenção que apesar do aloe associado à curcuma também elevar o TNF- α , este aumento foi menor do que o aloe isoladamente, indicando que a curcuma teve um efeito anti-

inflamatório nos animais. Adicionalmente, ambos os grupos tratados com aloe reduziram significativamente os níveis da IL-10, citocina sabidamente anti-inflamatória, o que influenciou na elevação tanto do TNF- α quanto da IL-6. Esses achados podem ser explicados por uma revisão sobre as *Aloe sp* que demonstrou que os componentes presentes no extrato derivado do suco da folha inteira podem estimular a produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6; reduzir a produção de IL-10, inibir a tirosinase e suprimir a hipersensibilidade de contato e a hipersensibilidade *delayed-type* (COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT PANEL, 2007).

Por outro lado, Park, Kwon e Sung (2011), que também induziram a colite com SSD (3%) em ratos, observaram que a concentração de TNF- α foi significativamente menor após 3 semanas de tratamento com dietas enriquecidas com aloína, aloesina ou gel de aloe. Já a curcumina por sua vez, é um forte antioxidante que atua interferindo na síntese do ácido araquidônico e bloqueando a atividade do NF- κ B que está associada à síntese da COX-2, 5-lipoxigenase e iNOS e o perfil T-helper 1 (Th1) das células T-CD4+ (BENGMARK, 2007; JOO, 2014). Uma vez que o NF- κ B atua na codificação de citocinas como IL-6, INF- γ , TNF- α dentre outras, sugere-se que possa ter havido inibição da sua ativação, justificando o fato de que o grupo ALC_M apresentou menores níveis de TNF- α vs o grupo AL_M.

Observamos ainda que os tratamentos com aloe reduziram a infiltração de neutrófilos, o que pode ser mensurado pela menor atividade de MPO, tanto em relação ao grupo controle (AL_M) quanto ao CM (AL_M e ALC_M). Ainda segundo o estudo de Park, Kwon e Sung (2011), o tratamento com aloína, aloesina e gel de aloe foi capaz de reduzir significativamente os níveis de MPO, similarmente ao encontrado no nosso trabalho. Estudos anteriores sugerem que a cromona-3-il-acrilato, presente na estrutura básica das cromonas, é capaz de impedir a adesão dos neutrófilos à camada endotelial, e que esta porção seria responsável por neutralizar a ativação dos neutrófilos eficientemente, reduzindo a produção de O₂^{•-} que também tem atividade anti-inflamatória relacionada aos neutrófilos por meio da supressão da atividade de MPO no tecido alvo, inibindo a progressão de DII (KUMAR *et al.*, 2007; MAZZEI *et al.*, 2001).

No presente estudo SOD não se alterou no grupo com colite induzida (Figura 31), indicando que o SSD não promoveu ativação dessa defesa antioxidante em consequência à lesão tecidual. Por outro lado, o aloe isoladamente promoveu uma menor ativação da enzima, sem por sua vez, alterar os níveis de H₂O₂.

Ao analisarmos os resultados referentes à atividade da GSH total observamos que a colite induzida por SSD aumentou o requerimento deste complexo antioxidante (GSH + GSSG), enquanto os tratamentos com Aloe reduziram o seu requerimento tanto em relação ao grupo doente quanto ao grupo controle. O aumento dos níveis de GSH no grupo CM pode ter ocorrido devido ao aumento da necessidade da defesa antioxidante não enzimática o que sugere um aumento de GSSG. Por sua vez os tratamentos podem ter servido como agente antioxidante *per se*, seja por atuar como sequestrador de H₂O₂, ou como ativador da catalase, minimizando a necessidade da conversão de GSSG em GSH e, conseqüentemente de GPx.

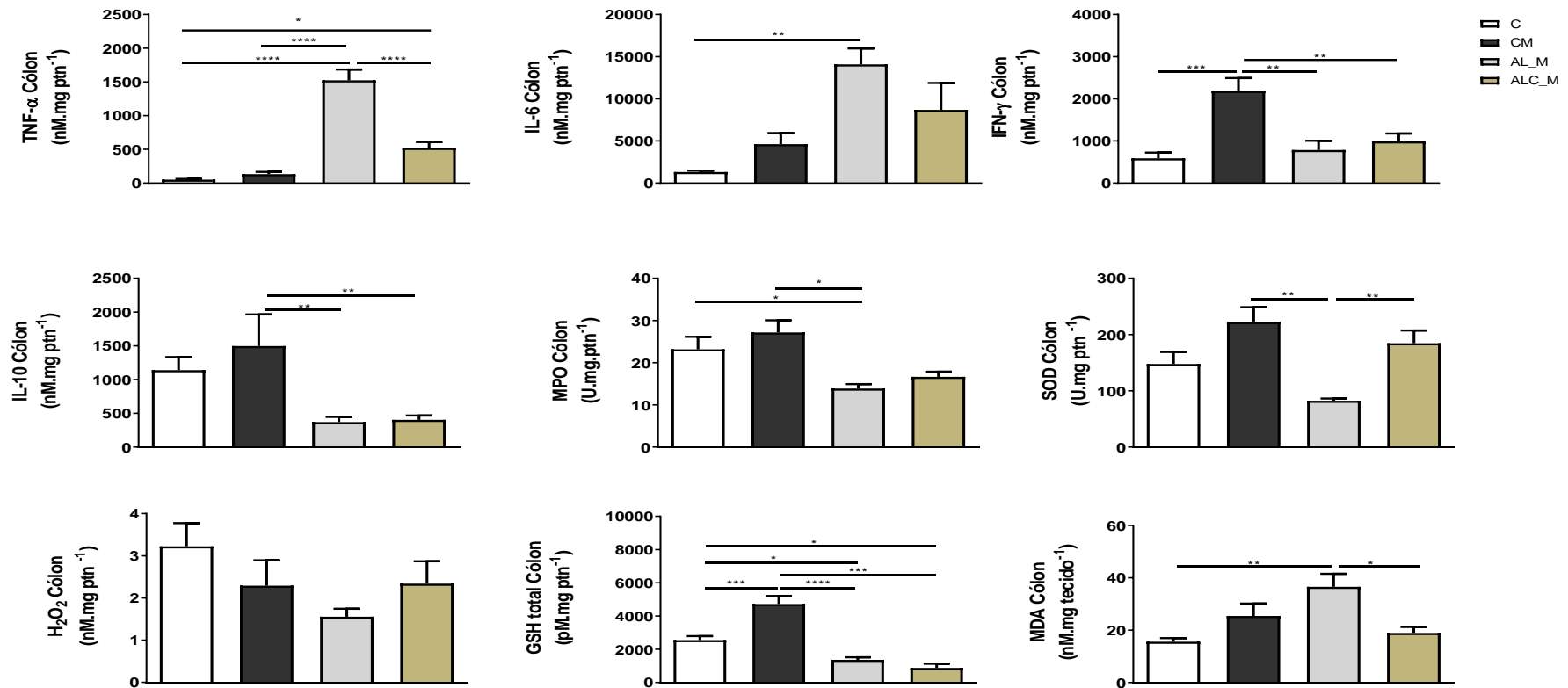
Ao analisar o dano oxidativo por meio dos níveis de MDA, percebemos que a colite não promoveu peroxidação lipídica, diferentemente dos achados de Arda-Pirincci e Aykol-Celik (2020) e Chao *et al.* (2017), em seus modelos de colite induzida com SSD oral a 3% (p/v) em camundongos. Por outro lado, mais uma vez, observamos que a ação deletéria promovida pelo aloe isolado, elevação significativa dos níveis de MDA, foi revertida quando houve a combinação dos extratos, corroborando com a discussão acima sobre a ação antioxidante e anti-inflamatória da curcumina. Cabe ressaltar que a elevação da peroxidação nesse grupo pode ser resultado do efeito do aloe sobre os níveis de SOD.

A aloína pode apresentar efeitos antioxidantes e pró-oxidantes de maneira dose-dependente. Um estudo *in vitro* observou que em baixas concentrações a aloína apresenta uma maior atividade redutora (pró-oxidante), reduzindo o Fe³⁺ para Fe²⁺, levando ao aumento da geração de [•]OH a partir da reação de Fenton, e quando em concentrações elevadas, entretanto, a aloína foi capaz de atuar eliminando espécies reativas, resultando na proteção do DNA (TIAN; HUA, 2005).

Diante do exposto podemos sugerir que o tratamento com *Aloe ferox* isolado apresentou um efeito pró-inflamatório no cólon, e que apesar de ter

controlado a infiltração dos neutrófilos não foi capaz de evitar a peroxidação lipídica na mucosa cólica. Já a suplementação do *Aloe ferox* associado a *Curcuma longa* apresentou resultados mais favoráveis, mostrando-se potencialmente anti-inflamatório e antioxidante.

Figura 31. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do cólon, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M).



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Teste de Dunn foi aplicado para os dados de GSH, aos demais foi aplicado o teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.4 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória em nível hepático

Ao analisarmos os dados referentes ao fígado (figura 32), percebemos que a colite causou tanto alterações pró-inflamatórias (redução nos níveis de IL-10) como oxidativas (redução na atividade da SOD e aumento do MDA) neste órgão, indicando que o percentual de 3% de SSD foi capaz de causar manifestações extraintestinais hepáticas através do eixo fígado-intestino. Resultados similares foram observados no estudo realizado por De Araújo (2019), em que a colite moderada induziu ao aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias. Porém, resultados diferentes foram observados em um outro estudo realizado pelo nosso grupo, Moura *et al.* (2016) que induziu a colite leve com SSD, não observou alterações histológicas ou bioquímicas séricas, indicando que não houve lesão oxidativa hepática.

Estudos anteriores têm relatado que a inflamação intestinal e a disbiose podem causar lesão hepática devido ao aumento da permeabilidade intestinal causada pela exposição exacerbada a translocação bacteriana com liberação de antígenos entéricos, toxinas e mediadores inflamatórios para o fígado pelo eixo fígado-intestino, podendo levar ao desenvolvimento de doenças hepáticas crônicas (YA'ACOV *et al.*, 2015; CHENG *et al.*, 2018; DING *et al.*, 2019; JANG *et al.*, 2019). No estudo realizado por Duan *et al.* (2020), a colite ulcerativa aguda foi induzida por SSD a 4% em camundongos para que fosse avaliado o grau de lesão hepática. Os resultados indicaram que o SSD causou alterações histopatológicas hepáticas, aumentou os níveis hepáticos de alanina aminotransferase (ALT) e colesterol total além de aumentar os níveis das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β , pela ativação da via de sinalização do receptor Toll-like 4 (TLR4/NF- κ B). Trata-se de uma via de sinalização inflamatória típica cuja ativação pode promover a fosforilação do NF- κ B para aumentar a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), agravando a lesão hepática (DING *et al.*, 2018; XIA *et al.*, 2018).

Analisando a ação dos tratamentos com aloe, percebemos o grupo AL_M apresentou efeitos desfavoráveis em relação aos níveis de TNF- α e MPO comparativamente a todos os grupos, sendo que, semelhantemente ao observado no cólon, a associação com a curcuma, foi efetiva na normalização

dessas taxas. Nesse contexto, o tratamento com o extrato da curcuma pode ter sido eficaz evitando esse recrutamento pois segundo Burge *et al.*, a curcumina faz com que as células dendríticas tornem-se hiporresponsivas reduzindo assim o estímulo do sistema imune adaptativo, diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α), tendo um efeito anti-inflamatório semelhante ao dos corticosteróides (BURGE *et al.*, 2019). Corroborando com esses achados, as revisões de Muriel (2009) e Rivera-Espinoza (2009) observaram que uma das ações anti-inflamatórias da curcumina está na regulação da expressão do NF- κ B nos hepatócitos, observada tanto *in vitro* como *in vivo*, como também através da inibição da via de ativação do NF- κ B, o que é capaz de promover regeneração dos hepatócitos (BRUCK *et al.*, 2007; MURIEL, 2009; RIVERA-ESPINOZA; MURIEL, 2009).

Assim como discutido para o cólon, o aumento da TNF- α no grupo AL_M pode ser consequência da inibição da IL-10. Esses resultados indicam que esses animais estão mais suscetíveis ao dano hepático, possivelmente devido ao processo inflamatório observado no intestino e à conexão existente entre esses dois órgãos, desencadeando a ativação da cascata de mediadores inflamatórios e oxidantes no tecido hepático.

O estudo de Cui *et al.* (2014) avaliou o efeito protetor da aloína contra a doença hepática alcoólica em camundongos que receberam 2 doses de álcool por dia (6,3 g/kg de peso/dose) durante 8 semanas e foram tratados com aloína (10,3 mg/kg de peso), ambas por gavagem. O tratamento com aloína diminuiu os níveis de TNF- α , no entanto para evitar a redução dos níveis de IL-10 apenas o tratamento com doses elevadas foi responsivo (30mg/kg de peso/dia). Nesse caso, a ação hepatoprotetora da aloína foi provavelmente mediada não apenas por sua capacidade de suprimir o acúmulo de lipídios por meio da regulação do metabolismo lipídico, diminuindo o estresse oxidativo e assim inibindo a lesão inflamatória induzida por LPS, como também pode ter inibido a via de sinalização TLR4/NF- κ B. Contudo, este tipo de comparação fica prejudicada, uma vez que em nosso trabalho o alvo principal da suplementação era o intestino, que requereu mais avidamente os recursos anti-inflamatórios e antioxidantes, e conseqüentemente, reduziu a disponibilidade dos seus princípios ativos para outros tecidos, o que sugere que para observarmos tais

benefícios pelo tratamento com a aloína novas dosagens possam ser avaliadas seguindo a segurança do uso do *Aloe ferox*.

Em relação a defesa oxidante, a colite reduziu os níveis de SOD e o tratamento com aloe isolado por sua vez foi capaz de restabelecer esses níveis, sugerindo que a aloína tenha um efeito hepatoprotetor. Ao avaliarmos o efeito do tratamento do aloe associado a curcuma verificamos uma redução desses níveis vs o controle e também vs o aloe, sugerindo que esta enzima foi requisitada para a dismutação H_2O_2 . Adicionalmente, percebemos que os níveis de GSH nos grupos em relação ao grupo controle ou não se alteraram (C_M e AL_M) ou até mesmo, reduziram (ALC_M), mostrando que essa defesa não enzimática não conseguiu atender à maior demanda oxidativa do tecido. Nenhum dos tratamentos foi favorável no controle da peroxidação lipídica.

Chama a atenção em nossos resultados que os grupos CM, AL_M e ALC_M apresentaram menores níveis de H_2O_2 em relação ao grupo controle. Contudo, ao analisarmos os resultados de GSH total e MDA, percebemos que esses baixos níveis de H_2O_2 podem ter ocorrido pela sua rápida conversão à $\bullet OH$, visto que no tecido hepático encontramos altas concentrações de ferro. Essa hipótese pode ser ratificada pelos maiores níveis de MDA, indicado acelerada taxa de peroxidação em todos os grupos com colite, apesar de significativa apenas nos grupos tratados com aloe.

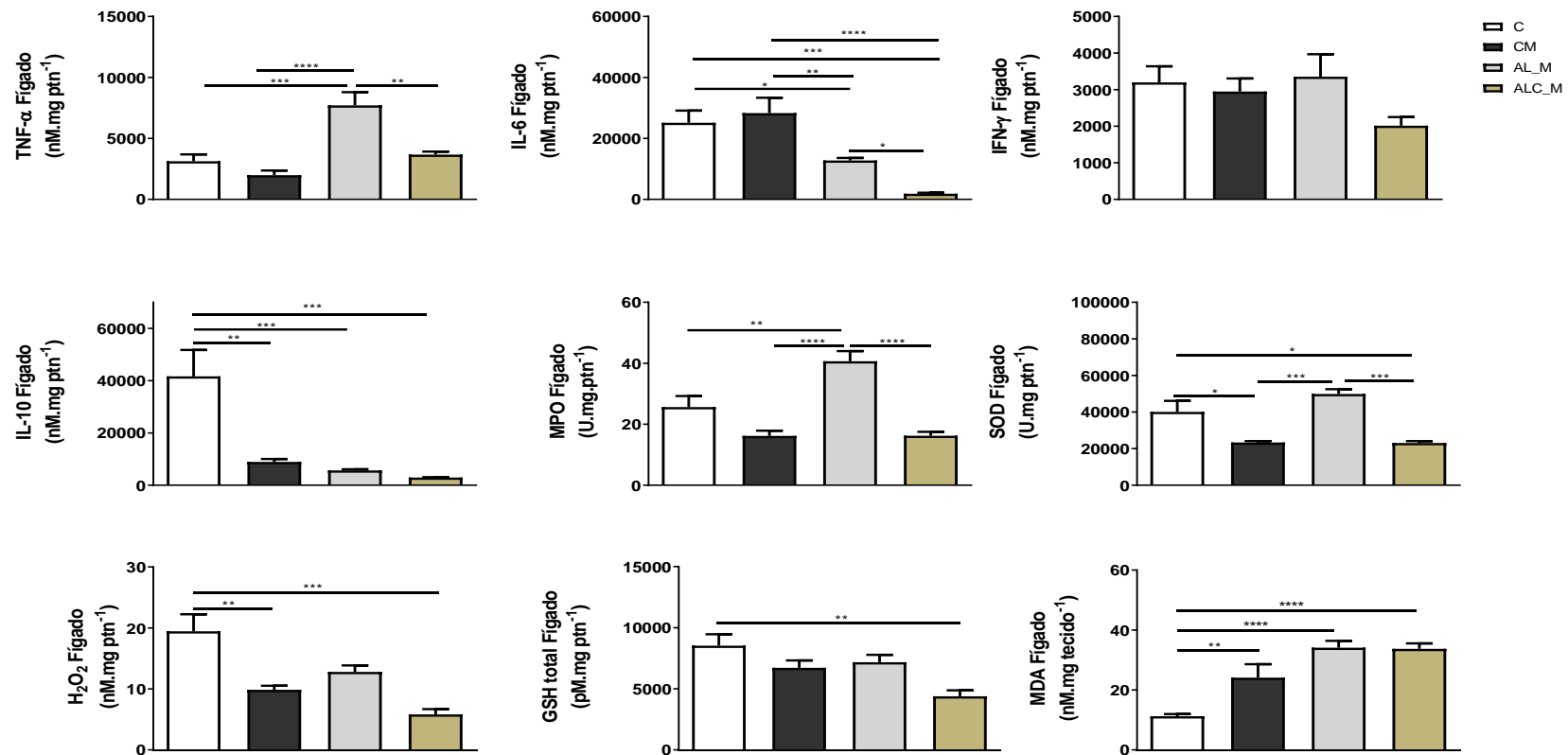
De acordo com estudo conduzido por Cui *et al.* (2014) foi observado que a ingestão crônica de álcool diminuiu significativamente a concentração hepática total de GSH e a atividade SOD e promoveu o aumento do MDA em comparação com o grupo de controle, e o tratamento com aloína aumentou significativamente a atividade da SOD porém não restabeleceu os níveis de GSH total, similarmente ao observado em nosso trabalho. Dosagens mais altas de aloína se mostraram mais eficientes em reduzir os níveis de MDA, sugerindo a hipótese de que a ação anti-inflamatória e antioxidante da aloína seja dose-dependente, conforme sugerido por Tian; Hua (2005).

Diversos estudos realizados nas últimas décadas revelam que a curcumina tem demonstrado ser um potente agente imunomodulador, atuando na ativação de células T, macrófagos, neutrófilos, células natural killer e células dendríticas, além de reduzir a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e quimiocinas, possivelmente pela

inativação do fator de transcrição NF- κ B (JAGETIA; AGGARWAL, 2007; SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015; FARZAEI *et al.*, 2020).

Diante do exposto podemos considerar que o tratamento com aloe não foi favorável ao tecido hepático e que o tratamento com aloe associado a curcuma, apesar de ter se mostrado potencialmente antioxidante e anti-inflamatório não conseguiu evitar a peroxidação lipídica.

Figura 32. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do fígado, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M).



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Teste de Dunn foi aplicado para os dados de MDA, aos demais foi aplicado o teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.5 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória em nível cardíaco:

Mesmo com a prevalência de MEI (pág. 29) nas DII variando entre 21 - 47% (ANDRADE, 2017), poucos são os relatos de manifestações cardíacas. Tem sido sugerido que os pacientes com DII têm um risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular (KISTENSEN *et al.*, 2013), particularmente durante períodos de doença intestinal ativa, porém com registro de pouco mais de uma centena de casos, sendo o diagnóstico da sua associação à DII, estabelecido por exclusão de outras etiologias (OLPIN *et al.*, 2017). Em nosso estudo, nenhuma alteração inflamatória ou oxidativa foi observada nos animais do grupo com colite induzida (Figura 33), indicando que o SSD a 3% não foi capaz de levar a danos cardíacos causados pela presença/exacerbação da doença.

Ao analisarmos as respostas cardíacas aos tratamentos, percebemos que em ambos os grupos ocorreu melhora no perfil inflamatório, com redução de TNF- α e MPO. Já o grupo AL_M, comparativamente ao grupo ALC_M, apesar de apresentar menor atividade de SOD e como consequência maiores níveis de H₂O₂, conseguiu neutralizar adequadamente esta espécie reativa, visto que houve aumento na concentração cardíaca de GSH o que contribuiu para manutenção dos níveis normais de MDA, ou seja, não houve dano à membrana celular do órgão.

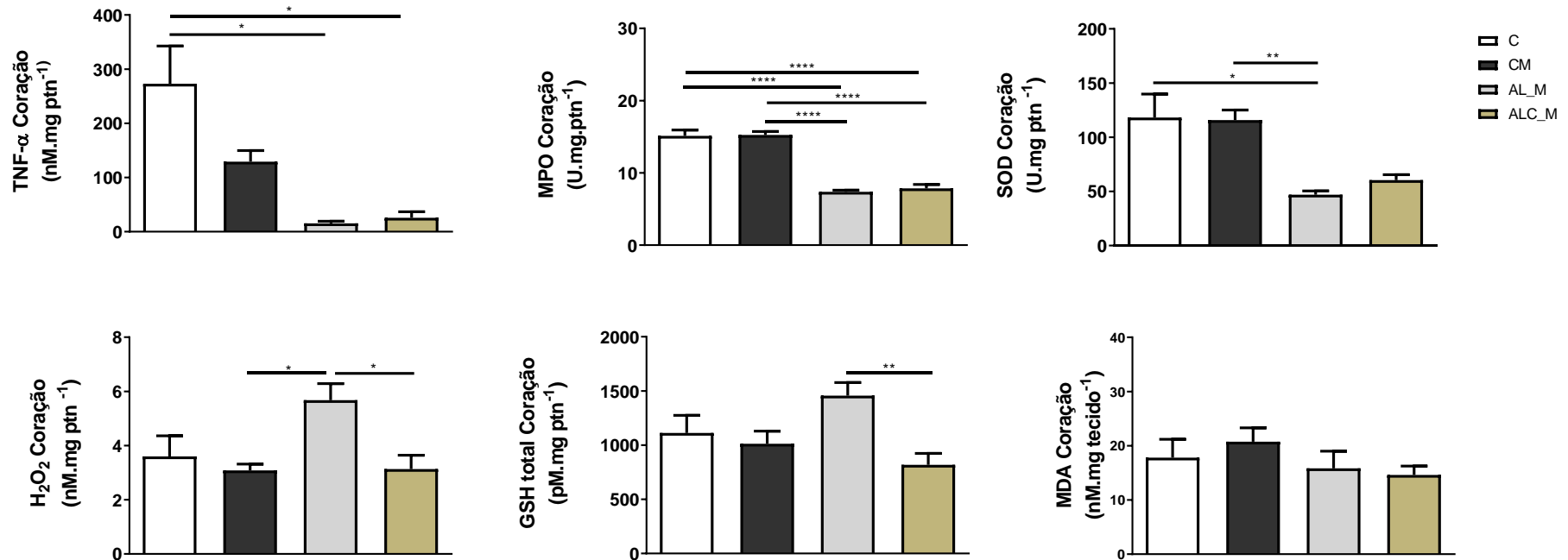
Dentro os componentes fitoquímicos presentes nas *Aloe sp.* a aloína, um derivado da antraquinona que induz efeito anti-inflamatório que já está bem documentado. No estudo de Zhang *et al.* (2017), ao tratarem ratos submetidos a lesão de isquemia/reperfusão miocárdica com aloína observaram uma redução eficiente na produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , similarmente ao observado no nosso estudo, e IL-6 além do aumento na IL-10, melhora nos níveis de SOD e redução significativa nos níveis de MDA, tendo como principal mecanismo a ativação da AMPK, contribuindo desta forma para a função cardioprotetora. Adicionalmente, Li *et al.* (2008) partindo da premissa de que o processo inflamatório desempenha um papel importante no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca, estudaram os efeitos anti-inflamatórios da curcumina e observaram que o grupo tratado apresentou

redução na ativação do NF- κ B e os marcadores inflamatórios, incluindo a proteína quimiotática de monócitos (MCP) 1, IL-6, IL-1 e TNF- α mRNA (WONGCHAROEN; PHROMMINTIKUL, 2009).

A capacidade antioxidante das antraquinonas parece estar relacionada à sua capacidade de manter o status antioxidante da glutathiona, conforme relatado em um modelo de lesão de isquemia-reperfusão miocárdica em corações isolados de ratos perfundidos (YIM *et al.*, 1998), o que pode justificar o aumento do GSH no grupo AL_M, que seria um mecanismo compensatório para evitar aumento nas concentrações de \bullet OH.

Diante disso, podemos sugerir que nos animais com colite, em ambos os grupos, a suplementação com o extrato de *Aloe ferox* combinado ao extrato de *Curcuma longa* apresentou um efeito favorável, promovendo a redução na inflamação no tecido cardíaco.

Figura 33. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do coração, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M).



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Teste de Dunn foi aplicado para os dados de MDA e SOD, aos demais foi aplicado o teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.6 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória em nível cerebral:

Há poucos relatos de manifestações neurológicas associados à DII e sua patogênese ainda é desconhecida, porém estão relacionadas a alterações imunológicas e humorais (LOSSOS *et al.*, 1995; MARQUES; PATRÍCIO, 2019). Dentre as complicações neurológicas citadas na literatura, a neuropatia periférica é tida como sendo a mais comumente observada na DII. Como características dessa MEI tem-se a desmielinização e o bloqueio da condução nervosa, sugerindo que os fatores humorais circulantes, juntamente com os anticorpos, células B ativadas e células T, desempenham um papel fundamental nas neuropatias imunológicas associadas à DII por se apresentarem em níveis elevados e relacionados a desmielinização (GARCIA-CABO; MORIS, 2015).

O eixo intestino-cérebro tem sido apontado com um papel chave na modulação de sintomas extra-intestinais na DII. Trata-se de um sistema de comunicação neuro-humoral bidirecional que envolve sinais neurais, hormonais, metabólicos, imunológicos e microbianos de forma a permitir que o cérebro monitore o estado fisiológico e inflamatório do intestino e sua composição luminal a fim de manter a homeostase (ABOUTRET-DALY *et al.*, 2018; COLLINS, 2020).

A figura 34 nos mostra que a colite moderada exerceu ação negativa sobre o tecido cerebral, aumentando a peroxidação lipídica nesse órgão. Cabe ressaltar que o cérebro é um tecido potencialmente propenso à peroxidação visto seu alto teor lipídico.

De acordo com a literatura disponível, dentre as complicações neurológicas mais frequentes relatadas em pacientes com DII temos as neuropatias que afetam o sistema nervoso central (neuropatias cranianas, neurite óptica, oftalmoplegia e perda auditiva), neuropatias periféricas, doenças cerebrovasculares e doenças desmielinizantes (CASELLA *et al.*, 2014; FERRO; OLIVEIRA; CORREIA, 2014). Embora os aspectos clínicos dos danos causados aos nervos periféricos ainda não estejam bem caracterizados, existe uma forte correlação com os mecanismos imunológicos relacionados ao TNF- α , sendo empregado nesse caso o tratamento com imunoterapia, porém, em pacientes com história de desmielinização, o uso de anti-TNF é contra-indicado, pois está associado a episódios de desmielinização (SOLOMON *et al.*, 2011;

ARGOLLO *et al.*, 2019; ANNESE, 2019). Em contrapartida, o estresse oxidativo promove a peroxidação lipídica, e essa atua (1) promovendo a ruptura da bicamada membrana fosfolipídica; (2) perda da funcionalidade da membrana criando um potencial de membrana para a lise das células; (3) ligação imprópria dos receptores interrompendo o sistema neurotransmissor (KAPLAN *et al.*, 2007).

Ao avaliarmos o efeito dos tratamentos no tecido cerebral percebemos que o aloe, isolado ou combinado à curcuma, apresentou tanto ação pró-inflamatória, elevando os níveis de INF- γ (AL_M vs C) e reduzindo IL-10 (AL_M e ALC_M vs C e C-M) – semelhantemente ao visto em todos os tecidos analisados; como anti-inflamatória, reduzindo TNF- α (ALC_M vs C_M); bem como ação antioxidante, através da ativação da SOD (AL_M vs C) – diferentemente do que ocorreu no tecido cardíaco – e, especialmente, através da normalização dos níveis de MDA (AL_C e ALC-M), elevados pela presença da colite.

Mais uma vez fica evidente que o aloe, isolado ou combinado, atuou como inibidor da IL-10, o que incrementa o risco pró-inflamatório no tecido cerebral. Neste órgão, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e atuam regulando o crescimento e a proliferação das células gliais, além de modular a atividade dos peptídeos opióides endógenos e ativar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, podendo afetar ainda o metabolismo dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). As citocinas pró-inflamatórias são responsáveis pelo recrutamento, ativação e retenção dos leucócitos nos sítios de inflamações locais, já as citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) reduzem a resposta inflamatória por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias e da supressão da ativação de monócitos, controlando desta forma o dano cerebral (ZOIS *et al.*, 2010; MORÍS, 2014) .

A produção da citocina anti-inflamatória IL-10 é um dos mecanismos mais importantes desenvolvidos pelas microglias para neutralizar o dano causado pela inflamação, uma vez que é capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e proteger os astrócitos da inflamação excessiva (LOBO-SILVA *et al.*, 2016). Nas patologias neurológicas como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla existe um aumento na expressão e produção de

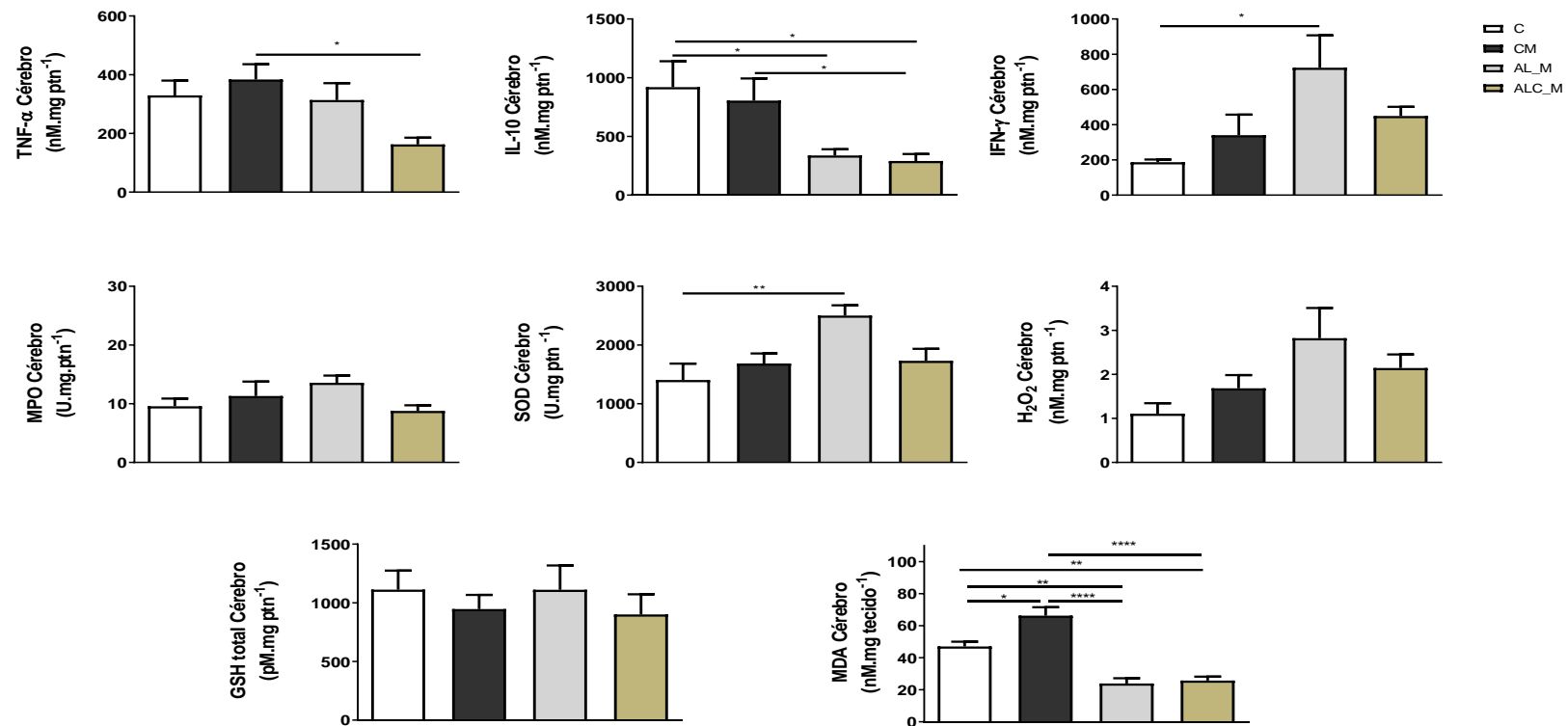
moléculas inflamatórias e oxidativas, incluindo IL-1 β , IFN- γ , TNF- α e •NO que são relacionadas a neuroinflamação resposta inflamatória aumentada, tem sido também evidenciada a deficiência de IL-10 (KULKARNI; GANESAN; O'DONNELL, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2017; MENG *et al.*, 2018).

No entanto, é importante salientar mais uma vez que esses artigos avaliaram doenças neurológicas primárias e não secundárias à outra patologia, como é o caso do presente estudo, o que dificulta a comparação dos seus efeitos.

Os achados antioxidantes derivados da suplementação com aloe+curcuma mostram que a curcumina apresentem eficácia terapêutica nas funções cerebrais, elevando os níveis dos sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, como a GSH, SOD e GPx e diminuindo as concentrações de MDA, além de exercer efeito protetor nos sinaptossomas e aumentar os níveis de dopamina e acetilcolina no cérebro (SONG *et al.*, 2016). No nosso estudo supomos que a associação da curcumina com o aloe atuou de forma sinérgica na manutenção dessa ação antioxidante evitando a peroxidação lipídica.

Os demais parâmetros analisados não sofreram influência dos tratamentos (SSD 3% ou SSD 3%+ aloe/aloe+curcuma).

Figura 34. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do cérebro, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M).



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Teste de Dunn foi aplicado aos dados referentes ao TNF- α , aos demais foi aplicado o teste de Tukey.

Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.7 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória em nível renal:

De acordo com os resultados apresentados na figura 35, percebemos que a colite promoveu inflamação renal, através do aumento dos níveis de IL-6, sugerindo que este órgão é propenso a desenvolvimento de MEI através do SSD a 3%.

Em relação as manifestações renais, entre 4% a 23% dos pacientes com DII apresentam algum tipo de complicação ou manifestação (OIKONOMOU *et al.*, 2011; CHAMS *et al.*, 2019) . As manifestações renais frequentemente relatadas na literatura incluem glomerulonefrite, nefrite tubulointersticial e amiloidose, . E as complicações renais que afetam os pacientes com DII incluem nefrolitíase, fístula enterovesicular, abscesso perivesicular, uropatia obstrutiva não calculosa, doença renal crônica (HUANG; KWAN; SHIH, 2011) e complicações renais induzidas por drogas (CHAMS *et al.*, 2019; ANNESE, 2019). Nas doenças como nefropatias, nefrite lúpica, nefropatia por *Diabetes mellitus*, insuficiência renal agudas, doença renal crônica, o aumento da IL-6 não é apenas uma consequencia do processo inflamatório inicial mas também tem sido apontado como um fator-chave para a sua progressão e complicações relacionadas (SU; LEI; ZHANG, 2017; MAGNO *et al.*, 2019).

Em relação aos tratamentos, observamos uma significativa melhora no perfil inflamatório especialmente nos animais tratados com aloe associado à curcuma (elevação da IL-10 e redução do INF- γ). Adicionalmente, apesar de ser identificada uma redução na atividade de SOD, esta foi seguida de uma diminuição dos níveis de H₂O₂, ou seja, os tratamentos com aloe e aloe associado a curcuma, foram efetivos na manutenção do equilíbrio redox, uma vez que nenhum dano à membrana renal foi observado.

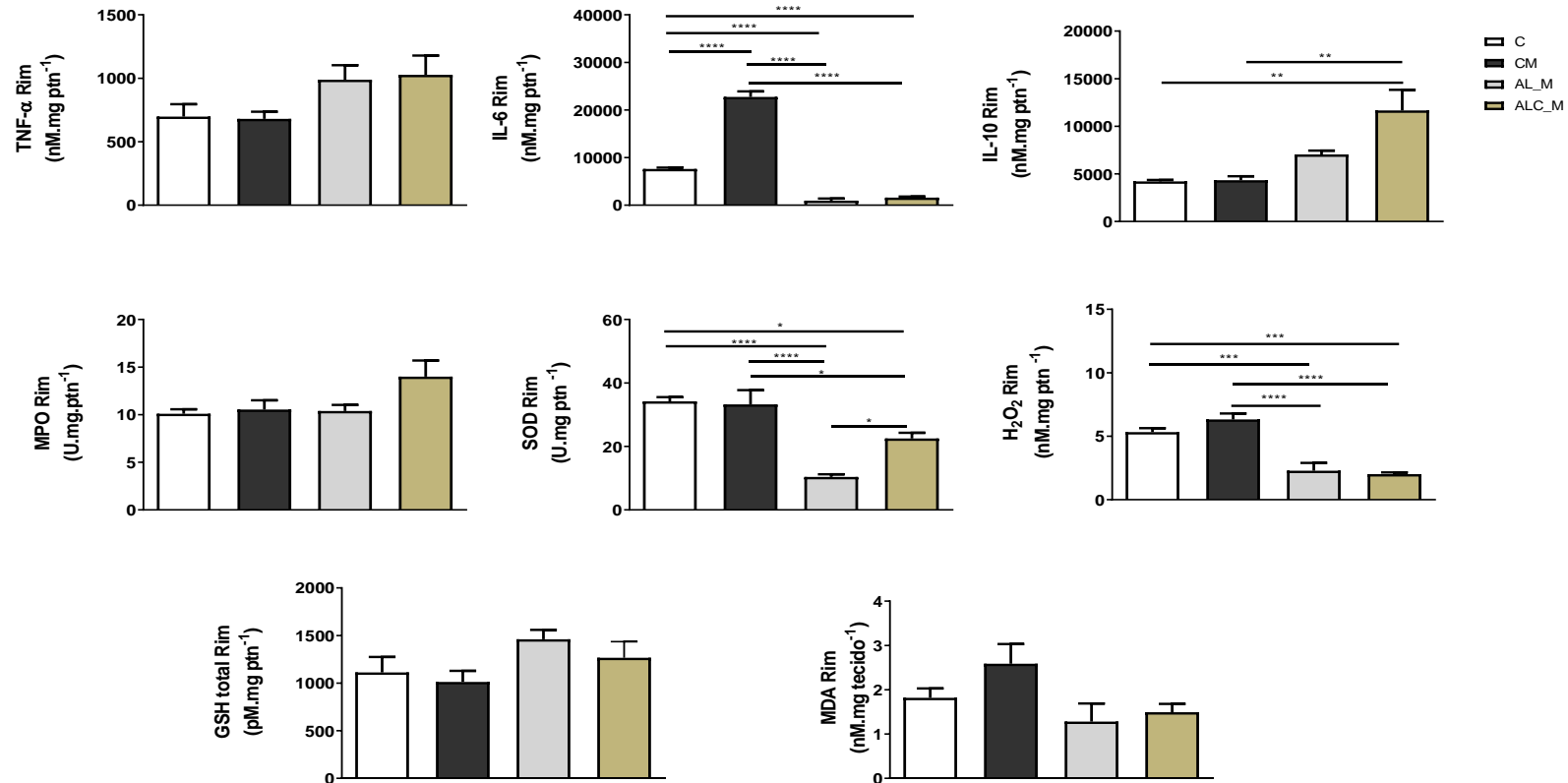
Estudo realizado por Lee *et al.* (2019) que avaliou o efeito da aloína no dano renal induzido por cirurgia de ligadura em camundongos observou que o pré-tratamento inibiu a ativação do NF-kB, reduziu os níveis de iNOS pós cirúrgico e a produção excessiva de ácido cítrico. O tratamento reduziu ainda os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α no tecido renal além de aumentar significativamente o sistema de defesa antioxidante, restaurando os níveis de

SOD, CAT e GSH, além de reduzir a concentração de MDA, achados esses diferentes deste estudo.

Com relação à atividade nefroprotetora do *Aloe ssp*, embora o número de investigações farmacológicas não seja tão vasto quanto para os efeitos hepatoprotetores por exemplo, sugere-se que extratos de *Aloe sp.* podem ser considerados remédios potenciais para doenças renais, mas faz-se necessário estudos mais detalhados para que se possa confirmar esta potencial aplicação terapêutica (MADHAVI *et al.*, 2012; ZANDI *et al.* 2007). No tocante ao uso da *Curcuma longa* para o tratamento de doenças renais, alguns trabalhos mostraram ação protetora a necrose tubular (KHORSANDI; ORAZIZADEH, 2008), a nefropatia diabética (MARDANI *et al.*, 2012) e a lesões pós-estresse oxidativo (COHLY *et al.*, 1998; ILYAS *et al.*, 2019; EL-KADER; TAHA, 2020). Contudo, diferentemente do adotado nesta pesquisa, não é comum na literatura científica, a avaliação destes marcadores referentes as MEIs da colite, impossibilitando, dessa forma, a comparação dos resultados de maneira mais ampla.

Esses resultados sugerem que o aloe isolado ou combinado à curcuma têm uma ação seguro do ponto de vista inflamatório e oxidativo, no tratamento de manifestações renais derivadas da colite.

Figura 35. Marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e atividade inflamatória do rim, segundo o grupo de tratamento: Controle (C); Colite Moderada (CM) (colite moderada induzida por sulfato de sódio dextrana – SSD – 3%); Colite moderada tratada com *Aloe ferox* (AL_M); e Colite moderada tratada com *Aloe ferox* e *Curcuma longa* (ALC_M).



Legenda: Resultados expressos em média \pm EP. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Teste de Dunn foi aplicado aos dados referentes ao IL-10, aos demais foi aplicado o teste de Tukey. Fonte: Azevedo, M. L. S. G. (2020).

6.8 Sumário de Resultados da Fase 2

Quadro 6: Principais resultados na análise dos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, durante a Fase 2.

	Colon			Fígado			Coração			Cérebro			Rim		
	SSD 3%	SSD 3% + Aloe	SSD 3% + Aloe e curcuma	SSD 3%	SSD 3% + Aloe	SSD 3% + Aloe e curcuma	SSD 3%	SSD 3% + Aloe	SSD 3% + Aloe e curcuma	SSD 3%	SSD 3% + Aloe	SSD 3% + Aloe e curcuma	SSD 3%	SSD 3% + Aloe	SSD 3% + Aloe e curcuma
TNF-α	-	↑↑	↓	-	↑↑	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-
IL-6	-	↑	-	-	↓↓	↓↓↓	-	-	-	-	-	-	↑	↓↓	↓↓
INF-γ	↑	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-10	-	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	↓	↓↓	-	-	↑↑
MPO	-	↓↓	-	-	↑↑	↓	-	↓↓	↓↓	-	-	-	-	-	-
SOD	-	↓	↑	↓	↑	↓↓	-	↓↓	-	-	↑	-	-	↓↓	↓↓↑
H₂O₂	-	-	-	↓	-	↓	-	↑	↓	-	-	-	-	↓↓	↓↓
GSht	↑	↓↓	↓↓	-	-	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
MDA	-	↑	↓	↑	↑	↑	-	-	-	↑	↓↓	↓↓	-	-	-

Legenda: Seta azul para baixo (↓) = diminuiu vs Controle; Seta vermelha para baixo (↓) = diminuiu vs SSD; Seta verde para baixo (↓) = diminuiu vs Aloe; Seta azul para cima (↑) = aumentou vs Controle; Seta vermelha para cima (↑) = aumentou vs SSD; Seta verde para cima (↑) = aumentou vs Aloe; SSD = Sulfato de sódio dextrana; GSht – glutaciona total; H₂O₂ = peróxido de hidrogênio; INF- γ = interferon gama; IL = interleucina; MDA = malonaldeído; MPO = mieloperoxidase; SOD = superóxido dismutase; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa.

7. LIMITAÇÕES

Há limitações no desenvolvimento deste trabalho. Uma delas refere-se à escolha do extrato. Optamos por adquirir um extrato comercial tendo em vista a procedência do produto com suas devidas certificações. O extrato utilizado contém 40% de aloína mas, conforme podemos observar na análise cromatográfica, ele não contém aloe-emodina, desta forma a nossa comparação de resultados com outros trabalhos que não especificam o tipo de extrato utilizado ou que utilizaram as duas substâncias fica dificultada. Alguns pesquisadores atribuem a esta quinona uma ação anti-inflamatória que poderia ser complementar a ação da aloína (AROSIO *et al.*, 2008; DONG *et al.*, 2019; HU *et al.*, 2020). Outra limitação foi a realização de experimentos com uma única combinação de extratos. Isto se explica parcialmente pela limitação de animais disponíveis para a pesquisa, definido pelo comitê de ética em pesquisa.

8. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados nesse estudo comprovamos que o modelo experimental de indução utilizando SSD a 3% (p/v), na água de beber, durante sete dias consecutivos, conseguiu induzir a colite moderada, sendo evidenciado pelas alterações histológicas colônicas, as quais demonstraram alterações na arquitetura colônica, características da doença. A suplementação prévia com o extrato de *Aloe ferox* isolado e associado ao extrato de *Curcuma longa*, durante os 37 dias, que perfizeram o período do experimento, mostrou ter exercido efeito protetor, restaurando parcialmente o epitélio lesionado.

A colite moderada e o tratamento com os extratos de *Aloe ferox* isolado e associado ao extrato de *Curcuma longa* não ocasionaram mudanças na ingestão alimentar, massa corpórea dos animais porém, em relação aos níveis glicêmicos verificou-se que a colite provocou um aumento significativo da glicemia, que a suplementação com *Aloe ferox* isolado não conseguiu reverter.

Em relação às análises laboratoriais do tecido cólico referentes ao perfil inflamatório e antioxidante são contraditórias aos achados histológicos. A colite moderada, aumentou os níveis de IFN- γ e GSH total, porém sem alterações nas concentrações de MPO, H₂O₂ e MDA. O tratamento com *Aloe ferox* isolado aumentou os níveis de TNF- α e IL-6 e reduziu IFN- γ e IL-10, mostrando-se potencialmente inflamatório. Em relação à defesa oxidante, o Aloe isolado reduziu ainda os níveis de SOD e GSH total e não evitou a peroxidação lipídica. Adicionalmente, o tratamento com *A. ferox* combinado com a *C. longa* apresentou resultados mais satisfatórios no tecido cólico em relação ao tratamento com o Aloe isolado uma vez que conseguiu melhorar os níveis de TNF- α e IFN- γ , aumentou a atividade da SOD, conseguindo reduzir os níveis de MDA.

No tocante aos resultados observados no tecido hepático verificamos um comportamento muito similar ao que foi evidenciado no cólon, tanto no tocante aos efeitos da colite, quanto em relação aos tratamentos com aloe isolado e combinado à curcuma, porém com a diferença de que no fígado, tanto a colite quanto nos tratamentos, o dano oxidativo às membranas ocorreu de forma expressiva.

Em relação ao tecido cardíaco, a colite moderada não promoveu alterações inflamatórias ou oxidantes, porém o tratamento com aloe isolado apresentou efeito anti-inflamatório ao reduzir os níveis de TNF- α , evitou a infiltração de neutrófilos (\downarrow MPO), mas não foi eficiente em evitar a produção de H₂O₂ (\downarrow SOD). Por conseguinte, o tratamento associado de Aloe e Curcuma, além de reduzir os níveis de TNF- α e MPO também conseguiu controlar adequadamente a produção de H₂O₂, mesmo com a redução da atividade da SOD, sugerindo que houve um suporte antioxidante por parte da atividade da CAT e GSSG.

Em nível cerebral, a colite moderada não promoveu a inflamação mas causou dano oxidativo às membranas (\uparrow MDA). O tratamento com aloe, isolado ou associado a curcuma, elevou o risco pró-inflamatório no tecido cerebral ao reduzir os níveis de IL-10, mas por outro lado mostrou-se potencialmente antioxidante uma vez que evitou a peroxidação lipídica.

Em relação ao tecido renal, a colite moderada desencadeou o processo inflamatório (\uparrow IL-6) e ambos os tratamentos foram promissores em controlar o processo inflamatório (\downarrow IL-6) e adicionalmente o tratamento conjugado do Aloe com a Curcuma elevaram os níveis de IL-10, atuando de maneira anti-inflamatória. Adicionalmente, ambos os tratamentos controlaram a produção de H₂O₂ e não foi observado dano oxidativo ou aumento de atividade de MPO.

Portanto, esses resultados nos permitem sugerir que o *Aloe ferox* quando usado isoladamente para o tratamento da colite moderada, pode estar se comportando de forma pró-reativa e pró-oxidante, o que gera uma série de questionamentos acerca das ações anti-inflamatória e antioxidante. Por outro lado, o tratamento associando o *Aloe ferox* com a *Curcuma longa* se mostrou bastante promissor, sugerindo um efeito sinérgico entre os dois extratos. Tais resultados conduzem a uma nova perspectiva, pois deve ser considerado o fato de uma possível ação dose-dependente para o uso do *Aloe ferox* como agente protetor, tendo em vista que seu uso na fase saudável apresentou resposta antioxidante e os achados histológicos na fase doente mostraram a preservação do tecido cólico. Além do mais, no campo da biologia redox, vários fatores estão envolvidos nas intrincadas vias e mecanismos relacionados ao processo inflamatório, sistema imune e estresse oxidativo, pois como já foi referido neste

trabalho, há uma complexa rede de interações e de sinalizações que influenciam sobremaneira a resposta inerente a este cenário.

Esses achados mostram que ainda existem divergências na literatura quanto ao tempo/dosagem de uso do extrato de *Aloe ferox* no controle da inflamação e na proteção antioxidante frente a colite ulcerativa, bem como em relação aos seus mecanismos de ação mais específico, sugerindo que mais estudos devem ser realizados.

9. REFERÊNCIAS

- .Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Monografia da Espécie Curcuma longa L. (Cúrcuma)**. Brasília: 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/05/programa-nacional-plantas-medicinais-fitoter--picos-pnpmf.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020
- ABDEL-LATEEF, Ezzat *et al.* Bioactive chemical constituents of Curcuma longa L. rhizomes extract inhibit the growth of human hepatoma cell line (HepG2). **Acta Pharmaceutica**, [S.L.], v. 66, n. 3, p. 387-398, 1 set. 2016. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/acph-2016-0028>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/303543217_Bioactive_chemical_constituents_of_Curcuma_longa_L_rhizomes_extract_inhibit_the_growth_of_hum_an_hepatoma_cell_line_HepG2. Acesso em: 30 set. 2020.
- ABEER, Mohamed El Sayed *et al.* Chemical composition and evaluation of possible alpha glucosidase inhibitory activity of eight Aloe species. **Journal Of Medicinal Plants Research**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 167-178, 3 abr. 2016. Academic Journals. <http://dx.doi.org/10.5897/jmpr2015.5974>. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/0C712FA57980>. Acesso em: 01 out. 2020.
- ABAUTRET-DALY, Áine *et al.* Gut–brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. **Acta Neuropsychiatrica**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 275-296, 8 mar. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/neu.2017.3>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/gutbrain-actions-underlying-comorbid-anxiety-and-depression-associated-with-inflammatory-bowel-disease/453CF2DF6A5180DA88BCF6378A035CB0>. Acesso em: 04 out. 2020.
- AFOLAYAN, Anthony Jide; WINTOLA, Olubunmi Aboosedo. Phytochemical constituents and antioxidant activities of the whole leaf extract of Aloe ferox Mill. **Pharmacognosy Magazine**, [S.L.], v. 7, n. 28, p. 325-333, 2011. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1296.90414>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262936/>. Acesso em: 30 set. 2020.
- AGGARWAL, Bharat B.; SUNG, Bokyung. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 85-94, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165614708002526>. Acesso em: 02 out. 2020.
- AJABNOOR, Mohammed Ali. Effect of aloes on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 215-220, fev. 1990. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(90\)90031-n](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(90)90031-n). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2109811/>. Acesso em: 02 out. 2020.

AKABERI, Maryam *et al.* Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: a review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 84, p. 759-772, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.096>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716590/>. Acesso em: 30 set. 2020.

ALOE Vera. In: FRANCE. Iarc Monographs. World Health Organization (org.). **Some Drugs and Herbal Products: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. 108. ed. Lyon: Who Press, 2013. p. 37-67. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Drugs-And-Herbal-Products-2015>. Acesso em: 2 out. 2020.

AL-OQAIL, Mai Mohammad *et al.* In vitro anti-proliferative activities of Aloe perryi flowers extract on human liver, colon, breast, lung, prostate and epithelial cancer cell lines. **Pak J Pharm Sci.**, S.L., v. 2, n. 29, p. 723-729, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113311/>. Acesso em: 30 out. 2020.

ALTINOZ, E.; TURKOZ, Y.; VARDI, N.. The protective effect of N-acetylcysteine against acrylamide toxicity in liver and small and large intestine tissues. **Bratislava Medical Journal**, [S.L.], v. 116, n. 04, p. 252-258, 2015. AEPRESS, s.r.o.. http://dx.doi.org/10.4149/bll_2015_049. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773954/>. Acesso em: 02 out. 2020.

ALVES, Daiane S. *et al.* Membrane-related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 68, n. 3, p. 549-561, ago. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2004.04.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295204002588?via%3Dihub>. Acesso em: 03 out. 2020.

ALVES, Elini Oliveira. Potencial terapêutico de Aloe vera (Aloe barbadensis): Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 2, 2020.

ANDRADE, Kívia Queiroz de. **Manifestações hepáticas após administração da N-Acetilcisteína em camundongos com colite ulcerativa grave induzida por Sulfato de sódio dextrana**. 2017. 143 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/1634>. Acesso em: 28 set. 2020.

ANNESE, Vito. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. **Saudi Journal Of Medicine And Medical Sciences**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 66-73, 2019. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_81_18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503692/>. Acesso em: 05 out. 2020.

ARAÚJO, Orlando Roberto Pimentel 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. 142 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/5281>. Acesso em: 28 set. 2020.

ARDA-PIRINCCI, Pelin; AYKOL-CELIK, Guliz. Galectin-1 reduces the severity of ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium via suppressing inflammatory and oxidative mediators. **Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences**, [S.L.], p. 319-328, 26 jan. 2020. Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2019.4539>. Disponível em: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/4539>. Acesso em: 03 out. 2020.

ARGOLLO, Marjorie *et al.* Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 4, n. 8, p. 643-654, ago. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30173-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30173-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125319301736>. Acesso em: 05 out. 2020.

AROSIO, Beatrice *et al.* Aloe-Emodin Quinone Pretreatment Reduces Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride. **Pharmacology & Toxicology**, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 229-233, 28 jun. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0773.2000.pto870507.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0773.2000.pto870507.x>. Acesso em: 02 out. 2020.

ARYA, Neelam *et al.* Curcumin profiling and genetic diversity of different accessions of Curcuma longa L. **Asian Pacific Journal Of Tropical Disease**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 70-74, jan. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2222-1808\(15\)60987-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2222-1808(15)60987-2). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2222180815609872>. Acesso em: 30 set. 2020.

AWANG, Dennis V.C.. **Tyler's Herbs of Choice: the therapeutic use of phytomedicinals**. 3. ed. S.I: Crc Press, 2009. 292 p. Disponível em: https://nadjeeb.files.wordpress.com/2009/10/tyler_s-herbs-of-choice-the-therapeutic-use-of-phytomedicinals-third-edition.pdf. Acesso em: 2 out. 2020.

BARBUL, Adrian. Immune Aspects of Wound Repair. **Clinics In Plastic Surgery**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 433-442, jul. 1990. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0094-1298\(20\)30618-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0094-1298(20)30618-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0094129820306180?via%3Dihub>. Acesso em: 02 out. 2020.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Oxidative stress: relationship between generation of reactive species and defense of the organism. **Química Nova**, v. 29, p. 113-123, 2006.

BAUM, Larry; NG, Alex. 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, 24 ago. 2004. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2004-6403>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15345806/>. Acesso em: 02 out. 2020.

BENGMARK, Stig. Bioecological control of inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 169-181, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.10.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113199/>. Acesso em: 02 out. 2020.

BENEKE, Catharina; VILJOEN, Alvaro; HAMMAN, Josias. In Vitro Drug Absorption Enhancement Effects of Aloe vera and Aloe ferox. **Scientia Pharmaceutica**, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 475-486, 2012. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1202-10>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383217/>. Acesso em: 1 out. 2020.

BENETTON et al. COLITE ULCERATIVA E ANTIOXIDANTES. Revista de pesquisa e Extensão em Saúde, v. 3. p. 1-6, 2008.

BERTI, Fernanda Vieira. **Efeito da aloína e do extrato do parênquima clorofiliano da Aloe barbadensis na viabilidade de células tumorais e na formação de vasos sanguíneos**. 2008. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química, Engenharia Química e Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/91090/255526.pdf?sequence=1>. Acesso em: 3 out. 2020.

BHATTACHARYYA, Asima *et al.* Oxidative Stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 94, n. 2, p. 329-354, abr. 2014. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044300/>. Acesso em: 30 set. 2020.

BINIENDA, Agata; FICHNA, Jakub; SALAGA, Maciej. Recent advances in inflammatory bowel disease therapy. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 155, p. 1055501-105550, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105550>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098720303389>. Acesso em: 01 out. 2020.

BOUDREAU, Md *et al.* Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized [corrected] whole leaf extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). **Natl Toxicol Program**: Tech Rep Ser, S.I., v. 1, n. 577, p. 1-226, ago. 2013. Erratum in: **Natl Toxicol Program Tech Rep Ser**. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042237/>. Acesso em: 02 out. 2020.

BOUMA, Gerd; STROBER, Warren. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 3, n. 7, p. 521-533, jul. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1132>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876555/>. Acesso em: 30 set. 2020.

BRADFORD, M. M. et al. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976.

BRADLEY, Peter P.; CHRISTENSEN, Robert D.; ROTHSTEIN, Gerald. Cellular and Extracellular Myeloperoxidase in Pyogenic Inflammation. **Blood Journal**, S.l., v. 60, n. 3, p. 618-622, set. 1982. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.334.9937&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 02 out. 2020.

BRANDÃO, Raphael Guilherme D'Angelis *et al.* Epidemiological profile and hospitalization data of patients with inflammatory bowel disease†. **Journal Of Coloproctology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 209-213, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2020.05.004>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-93632020000300209&script=sci_arttext. Acesso em: 30 set. 2020.

BRITO, Renata Cristina Vieira de *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. **Revista Educação em Saúde**, S.l., v. 1, n. 8, p. 127-135, mar. 2020. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/327145312.pdf>. Acesso em: 30 out. 2020.

BRUCK, Rafael *et al.* Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin. **Liver International**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 373-383, abr. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01453.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1478-3231.2007.01453.x>. Acesso em: 03 out. 2020.

BRUMATTI, Liza Vecchi *et al.* Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: potential and limits of innovative treatments. **Molecules**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 21127-21153, 16 dez. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules191221127>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6271352/>. Acesso em: 30 set. 2020.

BURGE, Kathryn *et al.* Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: molecular mechanisms of protection. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 1912-1948, 18 abr. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20081912>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1912>. Acesso em: 02 out. 2020.

BURISCH, Johan *et al.* Occurrence of Anaemia in the First Year of Inflammatory Bowel Disease in a European Population-based Inception Cohort—An ECCO-EpiCom Study. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1213-1222, 31 maio 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx077>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575481/>. Acesso em: 30 set. 2020.

CAMATARI, Fabiana Oliveira dos Santos. **Determinação de curcuminoides e avaliação da capacidade antioxidante contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio de extratos de Curcuma longa e constituintes isolados**. 2017. 149 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/1803>. Acesso em: 28 set. 2020.

CAMBUI, Yan Robert Santos; NATALI, Maria Raquel Marçal. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, S.l., v. 17, n. 3, p. 116-119, abr. 2015. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/20378/pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

CAÑAMARES, M. V.; GARCIA-RAMOS, J. V.; SANCHEZ-CORTES, S.. Degradation of Curcumin Dye in Aqueous Solution and on Ag Nanoparticles Studied by Ultraviolet—Visible Absorption and Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. **Applied Spectroscopy**, [S.L.], v. 60, n. 12, p. 1386-1391, dez. 2006. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1366/000370206779321337>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17217587/>. Acesso em: 02 out. 2020.

GARCÍA-CABO, Carmen; MORÍS, Germán. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 468-475, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.013>. Disponível em: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(15\)00239-3/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(15)00239-3/fulltext). Acesso em: 04 out. 2020.

CASELLA, Giovanni *et al.* Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. **World J Gastroenterol.**, S.l., v. 20, n. 27, p. 8764-8782, 21 jul. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112885/>. Acesso em: 04 out. 2020.

CELESTINO, Vanessa R.L. *et al.* Acute toxicity and laxative activity of Aloe ferox resin. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 279-283, mar. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2013005000009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X13700371>. Acesso em: 30 set. 2020.

CHEN, Weiyang *et al.* Cape aloes—A review of the phytochemistry, pharmacology and commercialisation of Aloe ferox. **Phytochemistry Letters**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-12, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytol.2011.09.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1874390011001285>. Acesso em: 30 set. 2020.

CHAO, Liu *et al.* Calycosin attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis. **Iranian Journal Of Basic Medical Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 1056-1062, set. 2017. Mashhad University of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.22038/ijbms.2017.9276>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651460/>. Acesso em: 03 out. 2020.

CHAMS, Sana *et al.* Inflammatory bowel disease: looking beyond the tract. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, [S.L.], v. 33, p. 1-18, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2058738419866567>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685113/>. Acesso em: 05 out. 2020.

CHEN, Weiyang *et al.* Intestinal Drug Transport Enhancement by Aloe vera. **Planta Medica**, [S.L.], v. 75, n. 06, p. 587-595, 12 fev. 2009. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1185341>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19214949/>. Acesso em: 1 out. 2020.

CHEN, Huei-Wen; HUANG, Huei-Chen. Effect of curcumin on cell cycle progression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 124, n. 6, p. 1029-1040, jul. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0701914>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9720770/>. Acesso em: 02 out. 2020.

CHENG, Chunwei *et al.* Gut inflammation exacerbates hepatic injury in the high-fat diet induced NAFLD mouse: attention to the gut-vascular barrier dysfunction. **Life Sciences**, [S.L.], v. 209, p. 157-166, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320518304636?via%3Dihub>. Acesso em: 06 out. 2020.

CHIBBAR, Richa; DIELEMAN, Levinus A.. Probiotics in the Management of Ulcerative Colitis. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [S.L.], v. 49, p. 50-55, 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000368>. Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2015/11001/Probiotics_in_the_Management_of_Ulcerative_Colitis.13.aspx?casa_token=rYRJLA7WhAIAAAAA:Z7-plsQcb9yhKIG3hFzvS7ZoQ0tZK9aNIT_WodJvICKC1HGdY8E1LscFUjqx4Gp_jEP3W-8ohRvq4UbjMqCvVwVGtw. Acesso em: 02 out. 2020.

CHOI, S-W. *et al.* The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 145, n. 4, p. 535-545, out. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04410.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.2001.04410.x>. Acesso em: 02 out. 2020.

CHOI, Seongwon; CHUNG, Myung-Hee. A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. **Seminars In Integrative Medicine**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 53-62, mar. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1543-1150\(03\)00005-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1543-1150(03)00005-x). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S154311500300005X>. Acesso em: 02 out. 2020.

CHRISTODOULOU, D.K. *et al.* Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. **Digestive And Liver Disease**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 781-786, nov. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80071-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80071-8). Disponível em: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(02\)80071-8/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(02)80071-8/fulltext). Acesso em: 01 out. 2020.

Clinical Development Plan: Curcumin. *J. Cell. Biochem Suppl.*, 26, pp. 72-85. 1996. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.240630706>. Acesso em: 02 out. 2020.

COHLY, Hari H.P *et al.* Effect of Turmeric, Turmerin and Curcumin on H₂O₂-Induced Renal Epithelial (LLC-PK1) Cell Injury. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 49-54, jan. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00140-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00140-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584997001408?via%3Dihub>. Acesso em: 04 out. 2020.

COLLINS, Stephen M. Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: a translational approach. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 493-501, 22 jan. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa004>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/26/4/493/5714219>. Acesso em: 04 out. 2020.

COOK, Ian Edwin. Antimicrobial Activity of Aloe barbadensis Miller Leaf Gel Components. **The Internet Journal Of Microbiology**, S.l., v. 4, n. 2, p. 1-12, jun. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/29467831_Antimicrobial_Activity_of_Aloe_barbadensis_Miller_Leaf_Gel_Components?_sg=0Ua_86N1xQnkDTHa3gFg3ZfkwxsW_vWkWTMUrHsTAALdrdSkHGQqVLGnzGP0AD5a15DMV0HsR9w_D4UhgOXB2TStUxy1VpYOtBQow43n.eJEYDyURYLz0GVqYj2alDuG6fqtLY048EtUdce3_fivmub-suS1oc9tujzL7wt1DHFfs8rETBXjA90y_Bk43ycA. Acesso em: 01 out. 2020.

COCK, I. E.. The Genus Aloe: phytochemistry and therapeutic uses including treatments for gastrointestinal conditions and chronic inflammation. **Progress In Drug Research**, [S.L.], p. 179-235, 2015. Springer Basel. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-0348-0927-6_6. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281785766_The_Genus_Aloe_Phytochemistry_and_Therapeutic_Uses_Including_Treatments_for_Gastrointestinal_Conditions_and_Chronic_Inflammation. Acesso em: 02 out. 2020.

COELHO, Mariana Roque *et al.* The Use of Curcumin as a Complementary Therapy in Ulcerative Colitis: a systematic review of randomized controlled clinical trials. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2296-2309, 31 jul. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082296>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468803/pdf/nutrients-12-02296.pdf>. Acesso em: 02 out. 2020.

COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT PANEL. Final Report on the Safety Assessment of Aloe Andongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadensis Flower Extract, Aloe Barbadensis Leaf, Aloe Barbadensis Leaf Extract, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Aloe Barbadensis Leaf Polysaccharides, Aloe Barbadensis Leaf Water, Aloe Ferox Leaf Extract, Aloe Ferox Leaf Juice, and Aloe Ferox Leaf Juice Extract1. **International Journal Of Toxicology**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 1-50, mar. 2007. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810701351186>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17613130/>. Acesso em: 30 set. 2020.

CUI, Yan *et al.* Aloin protects against chronic alcoholic liver injury via attenuating lipid accumulation, oxidative stress and inflammation in mice. **Archives Of Pharmacal Research**, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 1624-1633, 27 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-014-0370-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12272-014-0370-0>. Acesso em: 04 out. 2020.

DA COSTA SILVA, D.; CERCHIARO, G.; HONÓRIO, K.M. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Quim. Nova**, v. 34, n. 2, p. 300-305, 2011.

DAGNE, Ermias *et al.* Chemistry of Aloe Species. **Current Organic Chemistry**, [S.L.], v. 4, n. 10, p. 1055-1078, 1 out. 2000. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1385272003375932>. Disponível em: <http://ben-erikvanwyk.com/143%20-%202000,%20Dagne,%20Bisrat,%20Viljoen,%20Van%20Wyk.pdf>. Acesso em: 02 out. 2020.

DAI, Chongshan *et al.* Curcumin attenuates quinocetone-induced oxidative stress and genotoxicity in human hepatocyte L02 cells. **Toxicology Mechanisms And Methods**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 340-346, 4 maio 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/15376516.2015.1045659>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15376516.2015.1045659>. Acesso em: 02 out. 2020.

DAMIANI, Carlos Roberto. **Estresse oxidativo e metabolismo em modelo animal de colite induzida por dextran sulfato de sódio**. 2006. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Enesc, Criciúma, 2005. Disponível em: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_acao=&co_obra=42697. Acesso em: 1 out. 2020.

DELL'AGLI, Mario *et al.* Determination of Aloesin and Aloeresin A for the Detection of Aloe in Beverages. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 55, n. 9, p. 3363-3367, maio 2007. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf070182h>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419646/>. Acesso em: 02 out. 2020.

DING, Yan *et al.* Emodin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Injury via Inhibiting the TLR4 Signaling Pathway in vitro and in vivo. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 9, p. 1-16, 22 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00962>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113398/>. Acesso em: 06 out. 2020.

DING, Yong-Fang *et al.* Baishouwu Extract Suppresses the Development of Hepatocellular Carcinoma via TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 10, p. 1-14, 24 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00389>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00389/full>. Acesso em: 06 out. 2020.

DONG, Xiaoxv *et al.* Aloe-emodin: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 270-281, 3 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6532>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680350/>. Acesso em: 06 out. 2020.

DUAN, Shuni *et al.* Effect of vitexin on alleviating liver inflammation in a dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 121, p. 1-7, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109683>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810123/>. Acesso em: 08 out. 2020.

DURICOVA, Dana *et al.* Extra-intestinal Manifestations at Diagnosis in Paediatric- and Elderly-onset Ulcerative Colitis are Associated With a More Severe Disease Outcome: a population-based study. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 1326-1334, 7 jul. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx092>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981648/>. Acesso em: 30 set. 2020.

DUTOIT, Trizel *et al.* Combining Chemical Permeation Enhancers for Synergistic Effects. **European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 575-586, out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13318-015-0280-7>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939330/>. Acesso em: 02 out. 2020.

EAST, Lucy; ISACKE, Clare M. The mannose receptor family. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - General Subjects**, [S.L.], v. 1572, n. 2-3, p. 364-386, 19 set. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00319-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00319-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304416502003197>. Acesso em: 01 out. 2020.

EL-KADER, Marwa Abd; TAHA, Reham Ismail. Comparative nephroprotective effects of curcumin and etoricoxib against cisplatin-induced acute kidney injury in rats. **Acta Histochemica**, [S.L.], v. 122, n. 4, p. 1-11, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151534>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065128120300337>. Acesso em: 04 out. 2020.

ESMAT, Amr Y.; TOMASETTO, Catherine; RIO, Marie-Christine. Cytotoxicity of a natural anthraquinone (Aloin) against human breast cancer cell lines with and without ErbB-2: topoisomerase ii-alpha coamplification. **Cancer Biology & Therapy**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 97-103, 16 jan. 2006. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.5.1.2347>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16357514/>. Acesso em: 01 out. 2020.

FARZAEI, Mohammad Hosein; BAHRAMSOLTANI, Roodabeh; ABDOLGHAFARI, Amir Hossein; SODAGARI, Hamid Reza; ESFAHANI, Shadi A.; REZAEI, Nima. A mechanistic review on plant-derived natural compounds as dietary supplements for prevention of inflammatory bowel disease. **Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 745-758, 20 fev. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2016.1145546>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799847/>. Acesso em: 01 out. 2020.

FARZAEI, Mohammad *et al.* Curcumin in Liver Diseases: a systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 855-883, 1 jul. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10070855>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/7/855/htm>. Acesso em: 01 out. 2020.

FATEN, R.A.; IBRAHIM, A.e.; KHALED, A.e.. Protective and modulatory effects of Curcumin and L-Carnitine against Methotrexate-induced Oxidative stress in albino rats. **Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.**, S.l., v. 4, p. 744-745, 2013. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Protective-and-modulatory-effects-of-Curcumin-and-Abdel-Ghaffar-Elalaimy/2561bd200e5b44492f84dec5a78a328c2d03b43a>. Acesso em: 01 out. 2020.

FERRO, José M.; OLIVEIRA, Sofia N.; CORREIA, Luis. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Neurologic Aspects Of Systemic Disease Part II*, [S.L.], v. 120, p. 595-605, 2014. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-4087-0.00040-1>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040870000401>. Acesso em: 04 out. 2020.

FLOHÉ, Leopold *et al.* Redox Regulation of NF-kappa B Activation. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 1115-1126, 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849\(96\)00501-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(96)00501-1). Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584996005011?casa_token=QZnPdmm2chQAAAAA:57JNczwogTfrm8Ye4VT8nITtlbe28vJZrbV_3u-Em25M---z8RMmcfp3zazMvNX89HqhD_ShSQ. Acesso em: 02 out. 2020.

FORMAN, Henry Jay; ZHANG, Hongqiao; RINNA, Alessandra. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Molecular Aspects Of Medicine**, [S.L.], v. 30, n. 1-2, p. 1-12, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796312/>. Acesso em: 02 out. 2020.

FREITAS, V.s.; RODRIGUES, R.A.F.; GASPI, F.O.G.. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 299-307, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-05722014000200020>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722014000200020. Acesso em: 02 out. 2020.

GARCEA, Giuseppe *et al.* Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, S.l., v. 14, n. 1, p. 120-125, jan. 2005. Disponível em: <https://cebp.aacrjournals.org/content/14/1/120.long>. Acesso em: 02 out. 2020.

GARCÍA-CABO, Carmen; MORÍS, Germán. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 468-475, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.013>. Disponível em: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(15\)00239-3/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(15)00239-3/fulltext). Acesso em: 04 out. 2020.

GERTSCH, Jürg. Botanical Drugs, Synergy, and Network Pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. **Planta Medica**, [S.L.], v. 77, n. 11, p. 1086-1098, 16 mar. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1270904>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412698/>. Acesso em: 02 out. 2020.

GHOSH, Shatadal; BANERJEE, Sharmistha; SIL, Parames C.. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 83, p. 111-124, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.022>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691515001878?casa_token=GaH4xgfdLIsAAAAA:Wm0Ji7bKjUBtFRJ0_PqYRq0K35Txr7wCfAhhLymwVijrcXWpKJx34pxvno7ndEcHaHN52WmmCA. Acesso em: 30 set. 2020.

GUO, Xiaoqing; MEI, Nan. Aloe vera: a review of toxicity and adverse clinical effects. **Journal Of Environmental Science And Health, Part C**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 77-96, 17 mar. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10590501.2016.1166826?casa_token=VbuqWe4WKF0AAAAA%3AR3dhFAGGqw1icCz1SQXJMGH0rf_tvvwMVM9OLxxE0shX1Ed6Y0M4z104Qd0CUgnPw1XwZaY1-IOBI8o. Acesso em: 01 out. 2020.

GUPTA, A. *et al.* Evaluation of hypoglycemic and anti atherogenic effect of *Aloe vera* in Diabetes Mellitus. **Pharmacie Globale: IJCP**, S.I., v. 2, n. 8, p. 1-4, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Kiran_Dahiya/publication/267934153_EVALUATION_OF_HYPOGLYCEMIC_AND_ANTI_ATHEROGENIC_EFFECT_OF_Aloe_vera_IN_DIABETES_MELLITUS/links/555abc0908ae6943a877e15a/EVALUATION-OF-HYPOGLYCEMIC-AND-ANTI-ATHEROGENIC-EFFECT-OF-Aloe-vera-IN-DIABETES-MELLITUS.pdf. Acesso em: 02 out. 2020.

GÜVENÇ, Mehmet *et al.* Protective Effects of Tyrosol Against DSS-Induced Ulcerative Colitis in Rats. **Inflammation**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 1680-1691, 21 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-019-01028-8>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115770/>. Acesso em: 30 set. 2020.

HARLEV, Eli *et al.* Anticancer Potential of Aloes: antioxidant, antiproliferative, and immunostimulatory attributes. **Planta Medica**, [S.L.], v. 78, n. 09, p. 843-852, 19 abr. 2012. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1298453>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516934/>. Acesso em: 30 set. 2020.

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, 7 mar. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7452-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18324353/>. Acesso em: 30 set. 2020.

HAYES, Richard *et al.* Core-shell particles: preparation, fundamentals and applications in high performance liquid chromatography. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 1357, p. 36-52, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2014.05.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967314007304>. Acesso em: 02 out. 2020.

Heş, Marzanna *et al.* Aloe vera (L.) Webb.: natural sources of antioxidants : a review. **Plant Foods For Human Nutrition**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 255-265, 18 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-019-00747-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-019-00747-5>. Acesso em: 30 set. 2020.

HILEL, Alexandre S. *et al.* Dextran Sulphate of Sodium-induced colitis in mice: antihyperalgesic effects of ethanolic extract of citrus reticulata and potential damage to the central nervous system. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S.L.], v. 90, n. 3, p. 3139-3145, set. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170946>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652018000603139. Acesso em: 03 out. 2020.

HU, Naihua *et al.* The effect of emodin on liver disease -- comprehensive advances in molecular mechanisms. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 882, p. 1-57, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173269>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/mdl-32553811>. Acesso em: 06 out. 2020.

HUANG, Brian; KWAN, Lola Y.; SHIH, David Q.. Extraintestinal Manifestations of Ulcerative Colitis. **Ulcerative Colitis - Epidemiology, Pathogenesis And Complications**, [S.L.], p. 145-172, 14 dez. 2011. InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/26042>. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/ulcerative-colitis-epidemiology-pathogenesis-and-complications/extraintestinal-manifestations-of-ulcerati>. Acesso em: 05 out. 2020.

HUANG, Hailiang *et al.* Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. **Nature**, [S.L.], v. 547, n. 7662, p. 173-178, 28 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature22969>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature22969>. Acesso em: 01 out. 2020.

HUSSAIN, Zahid *et al.* Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: a review of new trends and future perspectives. **Materials Science And Engineering: C Mater Bio Appl**, [S.L.], v. 77, p. 1316-1326, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.226>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532009/>. Acesso em: 30 set. 2020.

ILYAS, S *et al.* Effect of Turmeric Rhizome Extract (Curcuma longa L.) on Liver Histology of Preeclampsia Rat (Rattus norvegicus L.). **Iop Conference Series: Earth and Environmental Science**, [S.L.], v. 305, p. 1-10, 25 jul. 2019. IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/1755-1315/305/1/012077>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/334692724_Effect_of_Turmeric_Rhizome_Extract_Curcuma_longa_L_on_Liver_Histology_of_Preeclampsia_Rat_Rattus_norvegicus_L. Acesso em: 04 out. 2020.

IRESON, Christopher R *et al.* Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** ., S.L., v. 11, n. 1, p. 105-111, nov. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815407/>. Acesso em: 02 out. 2020.

ISHII, Yasuko; TANIZAWA, Hisayuki; TAKINO, Yoshio. Determination of barbaloin in rat serum. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 35, n. 11, p. 4642-4644, 1987. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.35.4642>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/35/11/35_11_4642/_article/-char/ja/. Acesso em: 01 out. 2020.

ISHII, Yasuko; TANIZAWA, Hisayuki; TAKINO, Yoshio. Studies of aloe. III. Mechanism of cathartic effect. (2). **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 197-200, 1990. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.38.197>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2159853/>. Acesso em: 30 set. 2020.

ISHII, Yasuko; TANIZAWA, Hisayuki; TAKINO, Yoshio. Estudos de aloe. V. Mecanismo de efeito catártico. (4). **Biological and Pharmaceutical Bulletin** , v. 17, n. 5, pág. 651-653, 1994. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/17/5/17_5_651/_article/-char/ja/. Acesso em: 02 out. 2020.

JAGETIA, Ganesh Chandra; AGGARWAL, Bharat B.. “Spicing Up” of the Immune System by Curcumin. **Journal Of Clinical Immunology**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 19-35, 9 jan. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-006-9066-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-006-9066-7>. Acesso em: 30 set. 2020.

JANG, Hyo-Min *et al.* Kakkalide and irisolidone alleviate 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in mice by inhibiting lipopolysaccharide binding to toll-like receptor-4 and proteobacteria population. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 73, p. 246-253, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112869/>. Acesso em: 06 out. 2020.

JIA, Yimei; ZHAO, Guodong; JIA, Jicheng. Preliminary evaluation: the effects of aloe ferox miller and aloe arborescens miller on wound healing. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 120, n. 2, p. 181-189, nov. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874108004315>. Acesso em: 30 set. 2020.

JIAN, Yan-Ting *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. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i12.1747>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793857/>. Acesso em: 30 set. 2020.

JOMOVA, Klaudia; VALKO, Marian. Redox cycling mechanisms in the colon. **Medical Hypotheses**, [S.L.], v. 79, n. 3, p. 418-419, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683236/>. Acesso em: 30 set. 2020.

JOO, Young-Eun. Natural Product-Derived Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Intestinal Research**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 103-109, 2014. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. <http://dx.doi.org/10.5217/ir.2014.12.2.103>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204705/>. Acesso em: 02 out. 2020.

KADRI, Yamina *et al.* Protective effects of Curcuma longa against neurobehavioral and neurochemical damage caused by cerium chloride in mice. **Environmental Science And Pollution Research**, [S.L.], v. 25, n. 20, p. 19555-19565, 7 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-018-2151-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-018-2151-7>. Acesso em: 02 out. 2020.

KAISTHA, Abha; LEVINE, Jeremiah. Inflammatory Bowel Disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. **Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care**, [S.L.], v. 44, n. 11, p. 328-334, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.10.003>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544214001096?casa_token=Pv8VyRy-LAAAAAAA:uv7qtS1ED-zVMKyI8oGNczxdaTsFRBxjkQUBNpMeK_h583VJAxKbh3uOfMi2Is2BJamuXBkEuA. Acesso em: 01 out. 2020.

KALYANARAMAN, Balaraman *et al.* Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 1-6, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22027063/>. Acesso em: 30 set. 2020.

KAMBIZI, L.; SULTANA, N.; AFOLAYAN, A.J.. Bioactive Compounds Isolated from Aloe ferox.: a plant traditionally used for the treatment of sexually transmitted infections in the eastern cape, south africa. **Pharmaceutical Biology**, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 636-639, jan. 2005. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13880200490902581>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880200490902581>. Acesso em: 30 set. 2020.

KAPLAN, Mitchell *et al.* Use of herbal preparations in the treatment of oxidant-mediated inflammatory disorders. **Complementary Therapies In Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 207-216, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2006.06.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709066/>. Acesso em: 05 out. 2020.

KARACA, K. *et al.* Nitric oxide production by chicken macrophages activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe Vera. **International Journal Of Immunopharmacology**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 183-188, mar. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0192-0561\(94\)00102-t](http://dx.doi.org/10.1016/0192-0561(94)00102-t). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/019205619400102T>. Acesso em: 02 out. 2020.

KHISMATRAO, Ankita; BHAIKY, Srinivas; HIRLEKAR, Rajashree. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of curcumin and piperine. **International Journal Of Applied Pharmaceutics**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 43-49, 8 set. 2018. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2018v10i5.21140>. Disponível em: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijap/article/view/21140>. Acesso em: 01 out. 2020.

KHORSANDI, Layasadat; ORAZIZADEH, Mahmoud. Protective effect of Curcuma longa extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. **Daru-Journal Of Faculty Of Pharmacy**, S.l., v. 16, n. 3, p. 155-159, nov. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279566180_Protective_effect_of_Curcuma_longa_extract_on_acetaminophen_induced_nephrotoxicity_in_mice. Acesso em: 04 out. 2020.

KOCAADAM, Betül; ŞANLIER, Nevin. 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, 3 nov. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528921/>. Acesso em: 30 set. 2020.

KOCH, Angelika. Metabolism of aloin — the influence of nutrition. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [S.L.], v. 14, n. 8-10, p. 1335-1338, jun. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0731-7085\(96\)01761-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0731-7085(96)01761-x). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073170859601761X>. Acesso em: 30 set. 2020.

KOO, M. W. L.. Aloe vera: antiulcer and antidiabetic effects. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 8, n. 8, p. 461-464, dez. 1994. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2650080805>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.2650080805>. Acesso em: 02 out. 2020.

KRISTENSEN, Søren Lund *et al.* Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death – A Danish Nationwide Cohort Study. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 1-9, 15 fev. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056944>. Acesso em: 03 out. 2020.

KULKARNI, Apurva; GANESAN, Priya; O'DONNELL, Lauren A.. Interferon Gamma: influence on neural stem cell function in neurodegenerative and neuroinflammatory disease. **Clinical Medicine Insights: Pathology**, [S.L.], v. 91, p. 9-19, jan. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.4137/cpath.s40497>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5065109/>. Acesso em: 07 out. 2020.

KUMAR, Sarvesh *et al.* A chromone analog inhibits TNF- α induced expression of cell adhesion molecules on human endothelial cells via blocking NF- κ B activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 2952-2962, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.02.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089607001058?via%3Dihub>. Acesso em: 02 out. 2020.

LANG, Werner. Pharmacokinetic-Metabolic Studies with ^{14}C -Aloe Emodin after Oral Administration to Male and Female Rats. **Pharmacology**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 110-119, 1993. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000139849>. Disponível em: <https://www.karger.com/article/Abstract/139849>. Acesso em: 30 set. 2020.

LAO, Christopher D *et al.* Dose escalation of a curcuminoid formulation. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-6, 17 mar. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-6-10>. Acesso em: 02 out. 2020.

LARMONIER, C. B. *et al.* Modulation of neutrophil motility by curcumin. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 503-515, fev. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21391>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958245/>. Acesso em: 02 out. 2020.

LEE, Kwang Youl *et al.* Aloesin up-regulates cyclin E/CDK2 kinase activity via inducing the protein levels of cyclin E, CDK2, and CDC25A in SK-HEP-1 cells. **Iubmb Life**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 285-292, fev. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1080/15216549700201291>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9063568/>. Acesso em: 02 out. 2020.

LEE, Wonhwa *et al.* Renal protective effects of aloin in a mouse model of sepsis. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 132, p. 1-8, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2019.110651>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691519304405?via%3Dihub>. Acesso em: 04 out. 2020.

LEUNG, Mandy H. M.; HARADA, Takaaki; KEE, Tak W.. Delivery of Curcumin and Medicinal Effects of the Copper(II)-Curcumin Complexes. **Current Pharmaceutical Design**, S.I., v. 19, n. 1, p. 2070-2083, jun. 2013. Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/Tak_Kee/publication/232764260_Delivery_of_Curcumin_and_Medicinal_Effects_of_the_CopperII-Curcumin_Complexes/links/53cf00e70cf2f7e53cf7e567/Delivery-of-Curcumin-and-Medicinal-Effects-of-the-CopperII-Curcumin-Complexes.pdf. Acesso em: 02 out. 2020.

LI, Hong-Liang *et al.* Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], p. 879-893, 1 fev. 2008. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci32865>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/32865>. Acesso em: 04 out. 2020.

LIGUORI, Ilaria *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions In Aging**, [S.L.], v. 13, p. 757-772, abr. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s158513>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927356/>. Acesso em: 30 set. 2020.

LIMA, Arthur Medeiros *et al.* EFFICACY OF CURCUMA LONGA IN THE TREATMENT OF DIVERSION COLITIS IN RATS. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 1-4, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020190001e1456>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-67202019000300306&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso em: 30 set. 2020.

LITTLE, B.D.; HOPKINS, R.Z. Superoxide Dismutases in Biology and Medicine: Essentials and Recent Advances. **Reactive Oxygen Species**, v.9, n. 25, p.13–21, 2020.

LISSONI, Paolo *et al.* Um estudo randomizado de quimioterapia versus bioquimioterapia com quimioterapia mais Aloe arborescens em pacientes com câncer metastático. **in vivo**, v. 23, n. 1, pág. 171-175, 2009. Disponível em: <http://iv.iiarjournals.org/content/23/1/171.short>. Acessado em: 02/10/2020

LIU, Fang; LI, Deming; WANG, Xinjing; CUI, Yuan; LI, Xinli. Polyphenols intervention is an effective strategy to ameliorate inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Food Sciences And Nutrition**, [S.L.], p. 1-12, 5 maio 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09637486.2020.1760220>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09637486.2020.1760220?journalCode=ijf20>. Acesso em: 01 out. 2020.

LI-WEBER, Min. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of scutellaria and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin. **Cancer Treatment Reviews**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 57-68, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.09.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004559/>. Acesso em: 02 out. 2020.

LOBO-SILVA, Diogo et al. Balancing the immune response in the brain: il-10 and its regulation. *Journal Of Neuroinflammation*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-10, 24 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121946/>. Acesso em: 06 out. 2020.

LOOTS, Du Toit; WESTHUIZEN, Francois H. van Der; BOTES, Lisa. Aloe ferox Leaf Gel Phytochemical Content, Antioxidant Capacity, and Possible Health Benefits. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, [S.L.], v. 55, n. 17, p. 6891-6896, ago. 2007. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf071110t>. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf071110t?casa_token=OuWVWLOkCH0AAAAA%3AFkVbP3WymDFOhJJYW51dmOSyXhd3Ou8S4ZaOIVWFVY_PZhHsn5P2SsJeZwRn87l65Ty2L9Kbbnzs1I&. Acesso em: 01 out. 2020.

LÓPEZ, Zaira et al. In Vitro Immunomodulatory Effect of Food Supplement from Aloe vera. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, [S.L.], v. 2019, p. 1-9, 3 mar. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5961742>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2019/5961742/>. Acesso em: 01 out. 2020.

LOSSOS, A. et al. Neurologic Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Neurology*, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 416-421, 1 mar. 1995. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.3.416>.

LU, Ching-Liang. Clinical presentations of inflammatory bowel disease: east meets west. *Journal Of The Chinese Medical Association*, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 51-52, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.09.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839955/>. Acesso em: 30 set. 2020.

LU, S.C. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 30, p. 42-59, 2009.

MADHAVI, Radha et al. Protective role of ethanolic extract of Aloe vera antioxidant properties on liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Digest Journal Of Nanomaterials And Biostructures*, S.I., v. 7, n. 1, p. 175-184, jan. 2012. Trimestral. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/267268021_Protective_role_of_ethanolic_extract_of_Aloe_vera_antioxidant_properties_on_liver_and_kidney_of_streptozotocin-induced_diabetic_rats. Acesso em: 04 out. 2020.

MAGALHÃES, Carolina Antunes et al. Alzheimer's disease and cytokine IL-10 gene polymorphisms: is there an association?. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 75, n. 9, p. 649-656, set. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170110>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000900649&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 out. 2020.

MAGNO, Aaron *et al.* Current Knowledge of IL-6 Cytokine Family Members in Acute and Chronic Kidney Disease. **Biomedicines**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-15, 13 mar. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines7010019>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466237/>. Acesso em: 07 out. 2020.

MAGRO, Fernando *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, 2 fev. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158501/>. Acesso em: 01 out. 2020.

MAGRO, Fernando *et al.* Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 160, p. 1-8, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105075>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820313839>. Acesso em: 01 out. 2020.

MALTERUD, Karl Egil *et al.* Antioxidant and Radical Scavenging Effects of Anthraquinones and Anthrones. **Pharmacology**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 77-85, 1993. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000139846>. Disponível em: <https://www.karger.com/article/Abstract/139846>. Acesso em: 01 out. 2020.

MANCINI, Stefano *et al.* Myeloperoxidase expression in human colonic mucosa is related to systemic oxidative balance in healthy subjects. **Redox Report**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 399-407, 9 jan. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13510002.2016.1277049>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064732/>. Acesso em: 05 out. 2020.

MARANHÃO, Hélida Maria de Lima. **Avaliação toxicológica rprodutiva da resina de Aloe ferox Miller em ratas wistar**. 2010. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/2973/1/arquivo1127_1.pdf. Acesso em: 28 jul. 2020.

MARDANI, Saeed *et al.* Herbal medicine and diabetic kidney disease. **Journal Of Nephropharmacology**, S.l., v. 1, n. 2, p. 1-2, dez. 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/312275324_Herbal_medicine_and_diabetic_kidney_disease. Acesso em: 04 out. 2020.

MARANHÃO, Hélida Maria de Lima. **Avaliação toxicológica reprodutiva da resina de Aloe ferox miller em ratas wistar**. 2010. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/2973>. Acesso em: 2 out. 2020.

MARQUES, Andrea H; CIZZA, Giovanni; STERNBERG, Esther. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 27-32, maio 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462007000500006>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000500006. Acesso em: 05 out. 2020.

MARQUES, Mara Larissa Alves; PATRÍCIO, Marcos Paulo Fernandes. Manifestações extra intestinais de espectros da doença inflamatória intestinal em crianças e adolescentes: artigo de revisão. **Revista de Medicina da Ufc**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 44-52, 29 mar. 2019. Revista de Medicina da UFC. <http://dx.doi.org/10.20513/2447-6595.2019v59n1p44-52>. Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/20129/96058>. Acesso em: 04 out. 2020.

MARTINS, Amylly Sanuely da Paz. **Ação da N-acetilcisteína em modelos murinos de colite ulcerativa moderada e grave induzidas por sulfato de sódio dextrana**. 2019. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/4799>. Acesso em: 28 set. 2020.

MAYNARD, Naara Fonseca. **Punica granatum e Curcuma longa NO TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO INTESTINAL**. 2017. 32 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Sergipe Campus, Lagarto, 2017.

MAZE, Gregory; TERPOLILLI, Ralph N.; LEE, Makau. Aloe vera extract prevents aspirin-induced acute gastric mucosal injury in rats. **Medical Science Research: Emergency Medicine**, S.I., v. 25, n. 11, p. 765-766, 8 dez. 1997.

MAZIEIRO, Rafaela *et al.* Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases? **Journal Of Medicinal Food**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 1077-1085, nov. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2017.0146>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957091/>. Acesso em: 30 set. 2020.

MAZZEI, Mauro *et al.* Inhibition of neutrophil O₂- production by unsymmetrical methylene derivatives of benzopyrans: their use as potential antiinflammatory agents. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 36, n. 11-12, p. 851-861, dez. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0223-5234\(01\)01279-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0223-5234(01)01279-x). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S022352340101279X>. Acesso em: 02 out. 2020.

MCQUEEN, Peter *et al.* Intestinal proteomic analysis of a novel non-human primate model of experimental colitis reveals signatures of mitochondrial and metabolic dysfunction. **Mucosal Immunology**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1327-1335, 3 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41385-019-0200-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41385-019-0200-2>. Acesso em: 02 out. 2020.

MEDINA-TORRES, L. *et al.* Structure preservation of Aloe vera (*barbadensis* Miller) mucilage in a spray drying process. **Lwt - Food Science And Technology**, [S.L.], v. 66, p. 93-100, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.10.023>. Disponível em: sciedirect.com/science/article/pii/S0023643815302401?casa_token=crN9_7036pwAAAAA:FxFTIsffDgOiCQWBX4SyzK_TRqgSiYOhjLoMNevo13ji6AB3S2jqKLffWEPOKL9FyTO7McpJEA. Acesso em: 30 set. 2020.

MELIN, A. *et al.* Social and Ecological Characteristics of an Expanding Natural Resource Industry: aloe harvesting in south africa. **Economic Botany**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 58-74, mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12231-017-9372-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12231-017-9372-4>. Acesso em: 30 set. 2020.

MENG, Jie *et al.* The Critical Role of IL-10 in the Antineuroinflammatory and Antioxidative Effects of Rheum tanguticum on Activated Microglia. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2018, p. 1-12, 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1083596>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/1083596/>. Acesso em: 06 out. 2020.

MOGHADAM, Adel Rezaei *et al.* Protective effect of turmeric extract on ethotrexate-induced intestinal damage and oxidative stress. **Chinese Journal Of Natural Medicines**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 477-483, set. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1875-5364\(13\)60087-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60087-4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359770/>. Acesso em: 02 out. 2020.

MOKHELE, M.s. *et al.* Investigation of Aloe ferox leaf powder on anti-diabetes activity. **South African Journal Of Botany**, [S.L.], v. 128, p. 174-181, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sajb.2019.10.012>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629918317836?casa_token=PNTUETHMaqpAAAAA:-0l8pBBRj7p9x3w74WOMrytKeHABEJ_hJQqtA_zZ929W4amWQJFo2Us_oPaOp_TpFOHOqqR2eQ. Acesso em: 30 set. 2020.

MOLODECKY, Natalie 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, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>. Acesso em: 01 out. 2020.

MORÍS, Germán. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 1228-1237, 2014. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1228>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921505/>. Acesso em: 05 out. 2020.

MOURA, Fabiana Andrea. **Efeito da suplementação de ácido lipoico e de N-Acetilcisteína sobre biomarcadores de estresse oxidativo e de inflamação em ratos com colite ulcerativa leve induzida por sulfato de sódio dextrana**. 2016. 195 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/4577>. Acesso em: 28 set. 2020.

MOURA, Fabiana Andréa *et al.* Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: does it work?. **Redox Biology**, [S.L.], v. 6, p. 617-639, dez. 2015a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231715001573>. Acesso em: 30 out. 2020.

MOURA, Fabiana A.; GOULART, Marília O. Fonseca. Inflammatory Bowel Diseases: the crosslink between risk factors and antioxidant therapy. **Gastrointestinal Tissue: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 99-112, 19 jul. 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-805377-5.00007-2>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053775000072?via%3Dihub>. Acesso em: 01 out. 2020.

MURIEL, Pablo. NF- κ B in liver diseases: a target for drug therapy. **Journal Of Applied Toxicology**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 91-100, mar. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1393>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jat.1393>. Acesso em: 03 out. 2020.

MUT-SALUD, Nuria *et al.* Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: toward nutritional recommendations for optimal results. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2016, p. 1-19, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6719534>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682013/>. Acesso em: 01 out. 2020.

MWALE, Marizvikuru; MASIKA, Pj. Analgesic and anti-inflammatory activities of Aloe ferox Mill. aqueous extract. **African Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, S.l., v. 6, n. 4, p. 291-297, jun. 2010. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/758C7D836218>. Acesso em: 01 out. 2020.

MWALE, Marizvikuru; MASIKA, Patrick J.. Toxicological studies on the leaf extract of Aloe ferox Mill. (Aloaceae). **Scientific Research And Essays**, [S.L.], v. 7, n. 15, p. 1605-1613, 23 abr. 2012. Academic Journals. <http://dx.doi.org/10.5897/sre09.334>. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/SRE/article-abstract/D450E9029820>. Acesso em: 02 out. 2020.

NADPARA, Neil *et al.* Current Status of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease: the wealth of medications. **Digestive Diseases And Sciences**, [S.L.], v. 65, n. 10, p. 2769-2779, 13 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06471-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661765/>. Acesso em: 02 out. 2020.

NASCIMENTO, Roberto de Paula do *et al.* Ulcerative colitis: gut microbiota, immunopathogenesis and application of natural products in animal models. **Life Sciences**, [S.L.], v. 258, p. 118-129, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118129>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520308808?casa_token=5xhpMt9QqtCAAHAA:H_CgVZY9xFMIMjsw90HJ1cRh30pMQzDcN33FyV9f6d4gqtz-xoxMN95u_LVICA/vkG7JvzIqQaQ#bb0010. Acesso em: 01 out. 2020.

NASCIMENTO, Ticiano Gomes do *et al.* Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of some commercial extract of propolis. **Journal Of Apicultural Research**, [S.L.], v. 57, n. 2, p. 246-254, 13 fev. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00218839.2017.1412563>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00218839.2017.1412563?needAccess=true&journalCode=tjar20>. Acesso em: 30 set. 2020.

NELSON, Kathryn M. *et al.* The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 60, n. 5, p. 1620-1637, 11 jan. 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346970/>. Acesso em: 30 set. 2020.

NEMA, Jyoti; SHRIVASTAVA, S. K.; MITRA, N.G.. Chemical composition of Aloe ferox under stresses of soil pH and desiccation. **International Journal Of Chemistry**, S.l., v. 3, n. 1, p. 1-5, jan. 2003. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.399.8805&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

NEVES, Silvânia M. P. *et al.* **Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério de Produção e Experimentação da FCF-IQ/USP**. São Paulo: Fcf-Iq/usp, 2013. 234 p. Disponível em: <http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/Manual-Cuidados-com-Animais.pdf>. Acesso em: 2 out. 2020.

NG, Siew C; SHI, Hai Yun; HAMIDI, Nima; UNDERWOOD, Fox e; TANG, Whitney; BENCHIMOL, Eric I; PANACCIONE, Remo; GHOSH, Subrata; WU, Justin C y; CHAN, Francis K L. 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, dez. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32448-0/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32448-0/fulltext#). Acesso em: 01 out. 2020.

NORIKURA, Toshio *et al.* Protective Effect of Aloe Extract against the Cytotoxicity of 1,4-Naphthoquinone in Isolated Rat Hepatocytes Involves Modulations in Cellular Thiol Levels. **Pharmacology & Toxicology**, [S.L.], v. 90, n. 5, p. 278-284, maio 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0773.2002.900508.x>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-0773.2002.900508.x>. Acesso em: 30 set. 2020.

OIKONOMOU, Konstantinos A. *et al.* Drug-Induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. **Nephron Clinical Practice**, [S.L.], v. 119, n. 2, p. 89-96, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000326682>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677443/>. Acesso em: 05 out. 2020.

OLPIN, Jeffrey D. *et al.* Beyond the Bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Radiographics**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 1135-1160, jul. 2017. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2017160121>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160121>. Acesso em: 30 set. 2020.

PARK, Mi-Young; KWON, Hoon-Jeong; SUNG, Mi-Kyung. Intestinal absorption of aloin, aloe-emodin, and aloesin; A comparative study using two in vitro absorption models. **Nutrition Research And Practice**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 9-14, 2009. The Korean Nutrition Society and The Korean Society of Community Nutrition. <http://dx.doi.org/10.4162/nrp.2009.3.1.9>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016696/>. Acesso em: 30 set. 2020.

PARK, Mi-Young; KWON, Hoon-Jeong; SUNG, Mi-Kyung. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model. **Life Sciences**, [S.L.], v. 88, n. 11-12, p. 486-492, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.010>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277867/>. Acesso em: 30 set. 2020.

PALLIKAVIL, Radhika *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Cd(II), Hg(II), Pb(II), Sn(II) and Ca(II) complexes of curcumin. **Main Group Metal Chemistry**, [S.L.], v. 36, n. 3-4, p. 123-127, 1 jan. 2013. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/mgmc-2013-0023>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/mgmc/36/3-4/article-p123.xml>. Acesso em: 02 out. 2020.

PATEL, Dk; PATEL, K; TAHILYANI, V. Barbaloin: a concise report of its pharmacological and analytical aspects. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, [S.L.], v. 2, n. 10, p. 835-838, out. 2012. Medknow. [http://dx.doi.org/10.1016/s2221-1691\(12\)60239-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2221-1691(12)60239-1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609230/>. Acesso em: 03 out. 2020.

PEREIRA, R. C. A. Plantas condimentares: cultivo e utilização. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2013. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/981610/plantas-condimentares-cultivo-e-utilizacao>. Acesso em: 30 set. 2020.

PFEIFFER, Erika *et al.* Curcuminoids Form Reactive Glucuronides In Vitro. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 538-544, jan. 2007. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf0623283>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227090/>. Acesso em: 02 out. 2020.

PICK, Edgar; KEISARI, Yona. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. **Journal Of Immunological Methods**, [S.L.], v. 38, n. 1-2, p. 161-170, nov. 1980. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(80\)90340-3](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(80)90340-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022175980903403>. Acesso em: 02 out. 2020.

PIECHOTA-POLANCZYK, Aleksandra; FICHNA, Jakub. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Naunyn-Schmiedeberg'S Archives Of Pharmacology**, [S.L.], v. 387, n. 7, p. 605-620, 6 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-014-0985-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-014-0985-1#citeas>. Acesso em: 30 set. 2020.

POMAR, M. D. Ballesteros. Impacto de la nutrición en la evolución de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. **Nutricion Hospitalaria**, [S.L.], n. 2, p. 181-192, 1 mar. 2010. GRUPO AULA MEDICA. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2010.25.2.4295>. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v25n2/revision1.pdf>. Acesso em: 01 out. 2020.

POPRAC, Patrik *et al.* Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 592-607, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2017.04.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551354/>. Acesso em: 02 out. 2020.

PRASAD, Sahdeo *et al.* 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, 15 jan. 2014. Korean Cancer Association. <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520218/>. Acesso em: 30 set. 2020.

PRAVDA, Jay. New Onset Ulcerative Colitis: case analysis and correlations to pathogenesis. **Journal Of Inflammatory Bowel Diseases & Disorders**, [S.L.], v. 01, n. 02, p. 1-7, 2016. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2476-1958.1000114>. Disponível em: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/new-onset-ulcerative-colitis-case-analysis-and-correlations-to-pathogenesis-.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

PRIYADARSINI, K. Indira. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. **Journal Of Photochemistry And Photobiology C: Photochemistry Reviews**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 81-95, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2009.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389556709000331>.

Acesso em: 02 out. 2020.

RAHMAN, Shekh; CARTER, Princeton; BHATTARAI, Narayan. Aloe Vera for Tissue Engineering Applications. **Journal Of Functional Biomaterials**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 6-17, 14 fev. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jfb8010006>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371879/>.

Acesso em: 30 set. 2020.

RANI, Anupalli Roja *et al.* Cultivation, Phytochemical Studies, Biological Activities and Medicinal Uses of Aloe ferox, Grandfather of Aloes an Important Amazing Medicinal Plant. **International Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 405-415, 1 jul. 2013. Science Alert. <http://dx.doi.org/10.3923/ijp.2013.405.415>. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2013.405.415>.

Acesso em: 30 set. 2020.

RIBEIRO, Ronaldo de Albuquerque *et al.* Bases da resposta inflamatória do trato gastrointestinal. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica**, São Paulo, v. 1, n. 29, p. 763-808, abr. 2016. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/31910>. Acesso em: 30 set. 2020.

RIVERA-ESPINOZA, Yadira; MURIEL, Pablo. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. **Liver International**, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 1457-1466, nov. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02086.x>. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/26878479_Pharmacological_actions_of_curcumin_in_liver_diseases_or_damage. Acesso em: 03 out. 2020.

ROVER JÚNIOR, Laércio *et al.* Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 112-119, fev. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422001000100019>.

Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422001000100019&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 01 out. 2020.

SACCÙ, Debora; BOGONI, Paolo; PROCIDA, Giuseppe. Aloe Exudate: characterization by reversed phase hplc and headspace gc-ms. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 49, n. 10, p. 4526-4530, out. 2001. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf010179c>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11599983/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SAGNOU, Marina *et al.* Curcumin as the OO Bidentate Ligand in “2 + 1” Complexes with the $[M(CO)_3]^+$ (M = Re, ^{99m}Tc) Tricarbonyl Core for Radiodiagnostic Applications. **Inorganic Chemistry**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 1295-1303, 21 fev. 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic102228u>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/49770306_Curcumin_as_the_OO_Bidentate_Ligand_in_21_Complexes_with_the_MCO3_M_Re_Tc-99m_Tricarbonyl_Core_for_Radiodiagnostic_Applications. Acesso em: 02 out. 2020.

SALEHI, Bahare *et al.* Aloe Genus Plants: from farm to food applications and phytopharmacotherapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 28-43, 19 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092843>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235891/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SALGADO, Valéria Cristina Loureiro *et al.* Risk factors associated with inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in brazil. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 26, n. 25, p. 3611-3624, 7 jul. 2020. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3611>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366056/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SANCHEZ-MUÑOZ, Fausto; DOMINGUEZ-LOPEZ, Aaron; YAMAMOTO-FURUSHO, Jesus K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 14, n. 27, p. 4280-4288, 2008. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.4280>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731177/>. Acesso em: 02 out. 2020.

SANDS, Bruce E.; KAPLAN, Gilaad G.. The Role of TNF α in Ulcerative Colitis. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 47, n. 8, p. 930-941, ago. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270007301623>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17567930/>. Acesso em: 05 out. 2020.

SAYED, Abeer M. El *et al.* In vivo diabetic wound healing effect and HPLC–DAD–ESI–MS/MS profiling of the methanol extracts of eight Aloe species. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 352-362, maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.009>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1016/j.bjp.2016.01.009>. Acesso em: 30 set. 2020.

SELVARATNAM, Sriharan *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866, 2019. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i47.6866>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6931006/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SHAH, A. H. *et al.* Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 25-29, 1989. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2650030107>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.2650030107>. Acesso em: 30 set. 2020.

SHEN, Liang; JI, Hong-Fang. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. **Trends In Molecular Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 138-144, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2012.01.004>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149141200007X?casa_token=vUSzDrTrA6AAAAA:743qHDwOYIQou2dl3pmkVjkg_iqErmZ8uArj9pYwXfyKaDQOxZo8qQx0onj2nBdMGyercRkHIQ. Acesso em: 02 out. 2020.

SIES, Helmut. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. **Redox Biology**, [S.L.], v. 11, p. 613-619, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256672/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SINGH, Sarvjeet; KHAR, Ashok. Biological Effects of Curcumin and Its Role in Cancer Chemoprevention and Therapy. **Anti-Cancer Agents In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 259-270, 1 maio 2006. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187152006776930918>.

SMITH, Gideon F. *et al.* Reinstatement of Aloe candelabrum A.Berger (Asphodelaceae: alooideae), a tree-like aloe of kwazulu-natal province, south africa. **Bradleya**, [S.L.], v. 34, n. 34, p. 59-69, nov. 2016. British Cactus and Succulent Society. <http://dx.doi.org/10.25223/brad.n34.2016.a21>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311514060_Reinstatement_of_Aloe_candelabrum_ABerger_Asphodelaceae_Alooideae_a_tree-like_aloe_of_KwaZulu-Natal_province_South_Africa. Acesso em: 30 set. 2020.

SOBRADO, Carlos Walter; SOBRADO, Lucas Faraco. MANEJO DA COLITE ULCERATIVA AGUDA GRAVE: ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA. **ABCD, arq. bras. cir. dig.**, São Paulo , v. 29, n. 3, p. 201-205, Sept. 2016 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000300201&lng=en&nrm=iso. access on 02 Oct. 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030017>

SOLOMON, Andrew J *et al.* Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. **Multiple Sclerosis Journal**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 1472-1487, 3 ago. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511412996>. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458511412996?casa_token=IVMbHD2FUAAAAA%3AQgLafoX3nfCu8NohrJH0MFeiLcd1GNKtOIADmPo3d9OEMe8i3dJMMWmMPXM-F3wGSFSU_saFLvR. Acesso em: 04 out. 2020.

SOUSA, Elini A. O. *et al.* Therapeutic Potential of Aloe Vera (Aloe Barbadensis): a brief review. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 378-388, 2020. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20200030>. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/341066831_Therapeutic_Potential_of_Aloe_Vera_Aloe_Barbadensis_A_Brief_Review. Acesso em: 30 set. 2020.

SOUZA, Heitor S. P. de; FIOCCHI, Claudio. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 13-27, 2 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2015.186>. Acesso em: 01 out. 2020.

SPERANZA, G. *et al.* Aloeresin I, an Anti-Inflammatory 5-Methylchromone from Cape Aloe. **Planta Medica**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 79-81, jan. 2005. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-837756>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15678379/>. Acesso em: 30 set. 2020.

STANIĆ, Zorka. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review. **Plant Foods For Human Nutrition**, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 1-12, 19 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-016-0590-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995378/>. Acesso em: 01 out. 2020.

STANIĆ, Zorka. Improving therapeutic effects of curcumin – a review. **Journal Of Food And Nutrition Research**, Slovakia, v. 57, n. 2, p. 109-129, mar. 2018. Disponível em: <https://www.vup.sk/index.php?mainID=14&navID=36&version=2&volume=57&article=2093>. Acesso em: 30 set. 2020.

STEENKAMP, V.; STEWART, M.J.. Medicinal Applications and Toxicological Activities of Aloe. Products. **Pharmaceutical Biology**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 411-420, jan. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13880200701215307>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880200701215307>. Acesso em: 02 out. 2020.

SU, Hua; LEI, Chun-Tao; ZHANG, Chun. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: an update. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 21 abr. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399081/>. Acesso em: 07 out. 2020.

SUETH-SANTIAGO, Vitor *et al.* CURCUMIN, THE GOLDEN POWDER FROM TURMERIC: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, [S.L.], p. 538-552, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>. Disponível em: http://quimicanova.s bq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6201. Acesso em: 04 out. 2020.

SUMI, Farzana Akther et al. Phenolic content analysis of aloe vera gel and evaluation of the effect of aloe gel supplementation on oxidative stress and fibrosis in isoprenaline-administered cardiac damage in rats. **Preventive nutrition and food science**, v. 24, n. 3, p. 254, 2019.

SUN, Yan Ping et al. Curcumin inhibits advanced glycation end product-induced oxidative stress and inflammatory responses in endothelial cell damage via trapping methylglyoxal. **Molecular Medicine Reports**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 1475-1486, 28 dez. 2015. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.4725>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718010/>. Acesso em: 30 set. 2020.

SURJUSHE, Amar et al. Aloe vera: a short review. **Indian Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 163-166, 2008. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.44785>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763764/>. Acesso em: 30 set. 2020.

TANAKA, Miyuki et al. Identification of Five Phytosterols from Aloe Vera Gel as Anti-diabetic Compounds. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1418-1422, 2006. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.29.1418>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819181/>. Acesso em: 02 out. 2020.

TATUM, Vickie L.; CHANGCHIT, Charus; CHOW, Ching K.. Measurement of malondialdehyde by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Lipids**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 226-229, abr. 1990. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02535752>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02535752#citeas>. Acesso em: 02 out. 2020.

TAYSI, Seyithan et al. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. **Mini-Reviews In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 178-193, 11 jan. 2019. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389557518666181015151350>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324879/>. Acesso em: 08 out. 2020.

TIAN, Bing; HUA, Yuejin. Concentration-dependence of prooxidant and antioxidant effects of aloin and aloe-emodin on DNA. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 413-418, jul. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.06.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814604004686>. Acesso em: 02 out. 2020.

TIPPLE, Trent E.; ROGERS, Lynette K.. Methods for the Determination of Plasma or Tissue Glutathione Levels. **Methods In Molecular Biology**, [S.L.], p. 315-324, 2012. Humana Press. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-867-2_20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680121/>. Acesso em: 1 out. 2020.

TOMASELLO, Giovanni *et al.* Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. **Biomedical Papers**, [S.L.], v. 160, n. 4, p. 461-466, 12 dez. 2016. Palacky University Olomouc. <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2016.052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812084/>. Acesso em: 30 set. 2020.

TOMASIN, Rebeka; GOMES-MARCONDES, Maria Cristina Cintra. Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 619-623, 13 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3293>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20839215/>. Acesso em: 02 out. 2020.

TONNESEN, Hanne Hjorth; KARLSEN, Jan. Studies on curcumin and curcuminoids. **Zeitschrift Für Lebensmittel-Untersuchung Und Forschung**, [S.L.], v. 180, n. 5, p. 402-404, maio 1985. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf01027775>.

TOPCU-TARLADACALISIR, Yeter *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, abr. 2013. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2012.2550>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566056/>. Acesso em: 02 out. 2020.

TRUJILLO, Joyce *et al.* Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: recent findings. **Redox Biology**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 448-456, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2013.09.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231713000670>. Acesso em: 30 set. 2020.

TYLER, VE. Herbs of choice, 155-157. Nova York: **Pharmaceutical Products Press**. 1994.

UKIL, *et al.* Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 139, n. 2, p. 209-218, maio 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0705241>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12770926/>. Acesso em: 02 out. 2020.

ULLAH, Faheem *et al.* High bioavailability curcumin: an anti-inflammatory and neurosupportive bioactive nutrient for neurodegenerative diseases characterized by chronic neuroinflammation. **Archives Of Toxicology**, [S.L.], v. 91, n. 4, p. 1623-1634, 15 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-017-1939-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28204864/>. Acesso em: 30 set. 2020.

UNGARO, Ryan; MEHANDRU, Saurabh; ALLEN, Patrick B; PEYRIN-BIROULET, Laurent; COLOMBEL, Jean-Frédéric. Ulcerative colitis. **The Lancet**, [S.L.], v. 389, n. 10080, p. 1756-1770, abr. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32126-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32126-2). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32126-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32126-2/fulltext). Acesso em: 01 out. 2020.

VANISREE, M. *et al.* Modulation of activated murine peritoneal macrophages functions by emodin, aloe-emodin and barbaloin isolated from *Aloe barbadensis*. **Journal Of Food And Drug Analysis**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 7-11, 14 jul. 2020. The Journal of Food and Drug Analysis (JFDA), Food and Drug Administration, Taiwan (TFDA). <http://dx.doi.org/10.38212/2224-6614.2502>. Disponível em: <https://www.jfda-online.com/journal/vol14/iss1/7/>. Acesso em: 02 out. 2020.

VAN WYK, B.-E.; VAN OUDTSHOORN, M. van Rheede; SMITH, G.. Geographical Variation in the Major Compounds of *Aloe ferox* Leaf Exudate. **Planta Medica**, [S.L.], v. 61, n. 03, p. 250-253, jun. 1995. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-958066>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7617769/>. Acesso em: 01 out. 2020.

VASCONCELOS, Sandra Mary Lima *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 1323-1338, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422007000500046>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500046&lang=en. Acesso em: 01 out. 2020.

VAVRICKA, Stephan R. *et al.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. **Inflammatory bowel diseases**, v. 21, n. 8, p. 1794-1800, 2015.

VAVRICKA, Stephan R. *et al.* Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 1982-1992, 2 jul. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000000392>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/8/1982/4602969>. Acesso em: 30 set. 2020.

VERSANTVOORT, C. H. M.; ROMPELBERG, C. J. M.; SIPS, A. J. A. M. Methodologies to study human intestinal absorption. A review. 2000. Disponível em: <https://rivm.openrepository.com/handle/10029/9613>. Acesso em: 01 out. 2020.

VINSON, J.A.; KHARRAT, H. Al; ANDREOLI, L.. Effect of *Aloe vera* preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 760-765, nov. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2003.12.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711305000656?via%3Dihub>. Acesso em: 01 out. 2020.

VYTH, A.; KAMP, P. E.. Detection of anthraquinone laxatives in the urine. **Pharmaceutisch Weekblad**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 456-459, dez. 1979. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02293250>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02293250>. Acesso em: 01 out. 2020.

WONGCHAROEN, Wanwarang; PHROMMINTIKUL, Arintaya. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. **International Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 133, n. 2, p. 145-151, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.073>. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(09\)00113-2/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(09)00113-2/fulltext). Acesso em: 04 out. 2020.

YA'ACOV, Ami Ben *et al.* The gut microbiome as a target for regulatory T cell-based immunotherapy: induction of regulatory lymphocytes by oral administration of anti-IgG enriched colostrum alleviates immune mediated colitis. **Bmc Gastroenterology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-8, 30 out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-015-0388-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518263/>. Acesso em: 06 out. 2020.

YANG, Chung S.; LAMBERT, Joshua D.; SANG, Shengmin. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. **Archives Of Toxicology**, [S.L.], v. 83, n. 1, p. 11-21, 12 nov. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-008-0372-0>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820244/>. Acesso em: 02 out. 2020.

YANG, Yong *et al.* Synergy effects of herb extracts: pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. **Fitoterapia**, [S.L.], v. 92, p. 133-147, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.10.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X13002840>. Acesso em: 02 out. 2020.

YIM, T. *et al.* Myocardial Protective Effect of an Anthraquinone-Containing Extract of Polygonum multiflorum Ex Vivo. **Planta Medica**, [S.L.], v. 64, n. 07, p. 607-611, out. 1998. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957531>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-957531>. Acesso em: 02 out. 2020.

YU, Chung-Ping *et al.* Analysis of the pharmacokinetics and metabolism of aloe-emodin following intravenous and oral administrations in rats. **Biomedical Chromatography**, [S.L.], v. 30, n. 10, p. 1641-1647, 12 maio 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bmc.3735>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061721/>. Acesso em: 01 out. 2020.

YULIANI, Supto; MUSTOFA; PARTADIREDDA, Ginus. The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats. **Nutritional Neuroscience**, [S.L.], v. 22, n. 11, p. 797-804, 7 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2018.1447267>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513140/>. Acesso em: 02 out. 2020.

XIA, Ting *et al.* Shanxi Aged Vinegar Protects against Alcohol-Induced Liver Injury via Activating Nrf2-Mediated Antioxidant and Inhibiting TLR4-Induced Inflammatory Response. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 805-819, 22 jun. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10070805>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932157/>. Acesso em: 06 out. 2020.

ZAHN, Michael *et al.* A reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the determination of aloesin, aloeresin a and anthraquinone in *Aloe ferox*. **Phytochemical Analysis**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 122-126, 12 set. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pca.1024>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17853381/>. Acesso em: 30 set. 2020.

ZANARDI, Marianna Maristela Maguolo; NOWACKI, Luciana. Doenças inflamatórias intestinais—uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, v. 11, n. 21, p. 23-31, 2018. Disponível em: <https://interin.utp.br/index.php/GR1/article/view/2253>. Acesso em: 01 out. 2020.

ZANDI, Keivan *et al.* Antiviral activity of Aloe vera against herpes simplex virus type 2: an in vitro study. **African Journal Of Biotechnology**, [S.L.], v. 6, n. 15, p. 1770-1773, 31 ago. 2007. Academic Journals. <http://dx.doi.org/10.5897/ajb2007.000-2276>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/27797860_Antiviral_activity_of_Aloe_vera_against_herpes_simplex_virus_type_2_An_in_vitro_study. Acesso em: 04 out. 2020.

ZHANG, Peiyong *et al.* Barbaloin pretreatment attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via activation of AMPK. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 490, n. 4, p. 1215-1220, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.188>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X17313190?via%3Dihub>. Acesso em: 04 out. 2020.

ZHANG, Lize *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, 20 fev. 2019. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2019.9974>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6423642/>. Acesso em: 02 out. 2020.

ZHOU, Hongyu; BEEVERS, Christopher S.; HUANG, Shile. Targets of curcumin. **Curr Drug Targets**, S.L., v. 12, n. 3, p. 332-347, 1 mar. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025067/>. Acesso em: 02 out. 2020.

ZOIS, Christos D. *et al.* Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 115-124, jun. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.10.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122494/>. Acesso em: 05 out. 2020.

ANEXO I



CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.:1.01284-7
Aut.Especial de Funcionamento M.S.:1.10238-0

Página 17/22
Impressão 29/08/14 16:59
NF. 014.012 de 29/08/2014

Insumo: **CURCUMA LONGA EXTRATO SECO**

Lote : 14052503A
Lote Fab: CJH20140318
Formula : NADA CONSTA

Origem : China
Procedencia : Hong Kong
PM : N/A
CAS : N/A

Fabric : 03/2014
Validade : 03/2017
Frac : 468314 01/07/2014


Ensaio	Especificação	Resultado	Referencia
* DESCRIÇÃO	PÓ FINO LARANJA, COM ODOR CARACTERÍSTICO	PÓ FINO LARANJA, COM ODOR CARACTERÍSTICO	FABRICANTE
* SOLUBILIDADE	INSOLÚVEL EM ÁGUA	CONFORME	FABRICANTE
* UMIDADE	MÁXIMO: 5,0%	0,26%	FABRICANTE
* IDENTIFICAÇÃO	HPTLC	CONFORME	FABRICANTE
* CINZAS TOTAIS	MÁXIMO: 5,0%	0,15%	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	ETANOL: 5000 ppm	1389,41 ppm	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	METANOL: 3000 ppm	144,25 ppm	FABRICANTE
IMPUREZAS ELEMENTARES	CHUMBO: MÁXIMO 3 mg/Kg	0,0450 mg/Kg	FABRICANTE
IMPUREZAS ELEMENTARES	ARSÊNICO: MÁXIMO 2 mg/Kg	0,0156 mg/Kg	FABRICANTE
IMPUREZAS ELEMENTARES	CÁDMIO: MÁXIMO 1 mg/Kg	< 0,01 mg/Kg	FABRICANTE
IMPUREZAS ELEMENTARES	MERCÚRIO: MÁXIMO 0,1 mg/Kg	< 0,01 mg/Kg	FABRICANTE
GRANULOMETRIA	PASSA 100% NA MALHA 80	CONFORME	FABRICANTE
* TEOR (BASE ANIDRA)	CURCUMINÓIDES: MÍNIMO 96,0%	98,80%	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	GONTAGEM TOTAL DE BACTÉRIAS: MÁXIMO 1000 UFC/g	< 100 UFC/g	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	FUNGOS E LEVEDURAS: MÁXIMO 100 UFC/g	< 10 UFC/g	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	SALMONELLA: NEGATIVO	NEGATIVO	FABRICANTE
* MICROBIOLOGIA	ESCHERICHIA COLI: NEGATIVO	NEGATIVO	FABRICANTE
* DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO (SEM COMPACTAÇÃO)	0,36 g/mL	MET.GERAL FB V

NOMENCLATURA : CURCUMA LONGA EXTRATO SECO
OBSERVAÇÃO : NOME DA PLANTA: CURCUMA LONGA
PARTE DA PLANTA UTILIZADA: RAIZ

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE

OBS: (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade SM Empreendimentos Farmacêuticos LTDA CNPJ: 44.015.477/0006-20 e os demais ensaios foram transcritos conforme o Certificado de Análise do Fabricante

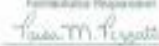



Dra. Shirlei Conti Teruya de Sales
Farmacêutica Responsável Técnica
CRF-SP:65.711

SM EMPREENDIMENTOS FARMACEUTICOS LTDA

R Jose Semiao Rodrigues Agosti, 1370
Cep 06833-300 Centro Log. Embu - SP

Fone 11 4785-5600
www.fagron.com.br

ANEXO II

Vigilância Sanitária CEVS 353870001-510-00001-1-6 M.S. 1.05.983-7		CONTROLE DE QUALIDADE Laudo de Análise		Formulário Responsável  Dr. Paulo Roberto Piccini CRP-OP 30364	
 EMPRESA BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS				Tipos e preços Com. Farm. Ltda. - Estadao de São Paulo, 175 - Pirituba - SP CNPJ: 06.802.210/001-60 E-mail: fone@florien.com.br Website: www.florien.com.br Fone: (19) 3429-1198	
INFORMAÇÕES GERAIS					
Nosso Lote	053872	Parte utilizada	Resina	Validade/ fornecedor:	07/2016
Nomenclatura	ALOIDIA 40%	Esterilização	Houve	Validade/ nosso lote:	07/2016
Nome científico	Aloe ferox Miller	Manufatura	07/2012	Método de secagem:	Spray Dryer
Origem	China	Lote de origem	18/1		
ASPECTO MACRO E MICROSCÓPICOS Pó fino e homogêneo de aspecto homogêneo.					
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS Pardo amarelado					
Odor:		Característico		Sabor:	
CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS					
Aspecto	De acordo	pH	De 3,5 a 5,5	Resíduo	De acordo
Elementos estranhos	Máximo 10,0%	Solubilidade	De 0,45 a 0,65 g/ml	Permeabilidade	De acordo
Umidade	Máximo 5,0%	Densidade	NA	NA	NA
Cinzas totais	Máximo 2,5%	Líquido extrator	NA	NA	NA
Cinzas insolúveis	Exp. Pb Máx: 20 ppm	Taxa alcoólica	NA	NA	NA
Metais pesados	< 1,0 ppm	Resíduo seco			
TESTES DE IDENTIFICAÇÃO Positivo para Derivados Hidroxiantracênico calc. como Barbaloina					
1-Identificação por colorimetria 2-Identificação na região ultravioleta-visual 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros					
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS					
Análise	< 10000 ufc/g	Resíduo	De acordo		
Contagem padrão em placas	< 100 ufc/g	Máx. 10.000 ufc/g	De acordo		
Bolores e leveduras	< 100 ufc/g	Máx. 100 ufc/g ou ml	De acordo		
Contagem de enterobactérias	Ausente	Máx. 100 ufc/g ou ml	De acordo		
Escherichia coli (coliformes)	Ausente	Ausência	De acordo		
Staphylococcus aureus	Ausente	Ausência	De acordo		
Pseudomonas aeruginosa	Ausente	Ausência	De acordo		
Salmonella sp		Ausência	De acordo		
TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO					
Elemento	30,01%	Método utilizado			
Barbaloina solúvel em H2O:	42,73%				
1-Identificação por difratação 2-Especometria na região ultravioleta-visual 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros					
CONCLUSÃO DA ANÁLISE Aprovado		DATA DA ANÁLISE 29/08/2014		DATA DA IMPRESSÃO	
OBS Dados transcritos do laudo fornecedor.					
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS FARMACÓPEIA Brasileira, 5. ed. European Pharmacopoeia 3th, 1997. Especificação laudo fornecedor.					

Fc = 1,03

ANEXO III

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Electrochemistry

Review Article

Quinone-based molecular electrochemistry and their contributions to medicinal chemistry: A look at the present and future

Thaissa L. Silva^{1,2}, Maria de Lourdes S. G. de Azevedo¹,
Fabricia R. Ferreira¹, Danyelle Candido Santos¹,
Christian Amatore^{3,4} and Marília O. F. Goulart¹



Abstract

Molecular electrochemistry is closely linked to life sciences. Electron transfers play important roles in the bioactivation of redox-active drugs, in their metabolism/catabolism, and in their targeted release at precise destinations and frequently promote their ligand–target interactions. Altogether, this rich chemistry and the complexity of cellular environments and biocompartmentation often impede full investigation *in situ* of the whole chain of processes that sustain their therapeutic applications. Conversely, electrochemical *ex situ* investigations of drug properties and interactions performed in aqueous/aprotic/micellar/membrane/cell-mimetic media, combined with *in vitro* and *in vivo* data, are expected to provide extremely useful information on these processes. Therein, considering the ubiquitous case of quinones, we exemplified how such strategies allow controlling their beneficial or negative impact on cellular environments.

Addresses

¹ Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, CEP: 57072-970, Brazil

² Núcleo de Ciências Exatas - NCEx, Universidade Federal de Alagoas, Campus de Arapiraca, Arapiraca, AL, CEP: 57309-005, Brazil

³ PASTEUR, Département de Chimie, École Normale Supérieure, PSL University, Sorbonne University, CNRS, 75005 Paris, France

⁴ State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, 361005, China

Corresponding author: Goulart, Marília O.F. (mofg@qui.ufal.br)

Current Opinion in Electrochemistry 2020, 24:79–87

This review comes from a themed issue on **Organic and Molecular electrochemistry**

Edited by **Olivier Buriez**

For a complete overview see the **Issue** and the **Editorial**

Available online 13 July 2020

<https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.06.011>

2451-9103/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords

Medicinal electrochemistry, Redox mechanisms, Interaction ligand-target, Drug delivery, Metabolism, Clinical trials.

Introduction

Redox processes are central to life through sustaining most fundamental bioprocesses, from bioenergetics to metabolism, and life functions such as cellular respiration, photosynthesis, and neurotransmission [1]. The quest for understanding molecular mechanisms underlying biological redox processes has revealed the need for multidisciplinary approaches in which electrochemistry plays a central unifying role. There is a growing interest about electrobioactive compounds to increase or modulate their activities while avoiding undesirable results, by designing more effective drugs prone to successfully find their way toward their targets or more prosaically simply for a better understanding of biologically relevant redox mechanisms, and so on. In this context, we wish to present molecular electrochemistry in relation to the life sciences by emphasizing the importance of quinones, with multiple redox functionalities in medicinal chemistry, by providing recent information in the field of redox medicine and relevant interfaces.

As sketched in **Figure 1**, medicinal electrochemistry and its interfaces created a new domain through integration of new techniques with longstanding ones for monitoring, detecting, and possibly orienting biological actions of new molecular drugs *in vivo* toward desired scopes and targets based on their electrochemical mechanisms which often involves bond activation by sequential or concerted electron transfers [2].

Redox processes also enable direct transfer of information (in the form of electrons or light) between biological and electronic systems [3], such as, for instance, a redox-based electrogenetic clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) system [4] or in electrochemical luminescence for detection of important biomolecules by entangling *a priori* independent processes [5] possibly in new materials [6].

In fact, the strong interaction of molecular electrochemistry toward biomedical purposes operates not necessarily in this direction, but investigations primarily

ANEXO IV



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito da suplementação com extrato de *Curcuma longa* e/ou *Aloe ferox* Miller sobre biomarcadores de estresse oxidativo em camundongos com colite ulcerativa moderada e grave induzida por sulfato de sódio dextrano", registrada com o nº 81/2016, sob a responsabilidade da pesquisadora **Profa. Dra. Fabiana Andréa Moura**, que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Alagoas (CEUA/UFAL), em reunião de 03.03.2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01.05.2017 a 31.12.2018
Espécie/linhagem/raça	Camundongo heterogênico/Swiss
Nº de animais	42
Peso/idade	40 g / 8 semanas
Sexo	Machos
Origem/Local de manutenção	Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas / Biotério Setorial de Nutrição da Faculdade de Nutrição

Maceió, 28 de março de 2017.


Prof. Dr. Silvana Ayres Martins
Coordenadora CEUA / **Profa. Dra. Silvana Ayres Martins**
Coordenadora da Comissão de
Ética no uso de Animais
SIAPE 1120858