**METABOLISMO DA CURCUMINA E SUA ATUAÇÃO NA INFLAMAÇÃO**

**RESUMO**

A curcumina é um polifenólico de ocorrência natural da Cúrcuma longa (*Curcuma longa* Linnaeus), uma planta com várias propriedades medicinais e devido à presença de compostos bioativos que exibem ações anti-inflamatórias e antioxidantes sugere efeitos positivos no tratamento de inflamações. Logo, o presente estudo tem como objetivo identificar o mecanismo da cúrcuma e sua atuação na inflamação. Foi realizada uma revisão bibliográfica, no ano de 2020, a partir da busca de artigos científicos originais na base de dados eletrônica Pubmed, utilizando-se os seguintes termos de indexação como (“metabolism”) AND ("Inflammation") AND (“*Curcuma longa* Linnaeus” OR “indian saffron” OR “Curcuma”). Foram incluídos artigos publicados independentemente do idioma na língua portuguesa e/ou inglesa, completos e disponíveis na íntegra. As pesquisas mostraram que o mecanismo de atividade anti-inflamatória da curcumina está relacionado a regulação negativa de fatores de transcrição inflamatórios, proteínas quinases, citocinas, incluindo interleucinas 1 beta, interleucina 12, interferon alfa, beta, gama e enzimas. Também demonstra aumento concomitante na expressão de citocinas anti-inflamatórias, como interleucinas 4 e 10. Portanto, contribui com uma resposta eficaz à inflamação, representando uma alternativa atraente, segura e barata. No entanto, é necessário conhecer a dose eficiente e segura e considerar sua má absorção.

**Palavras-chave:** Antioxidante, Antinflamatório, Homeostase orgânica.

ABSTRACT

Curcumin is a naturally occurring polyphenolic of Turmeric Long (Curcuma longa Linnaeus), a plant with several medicinal properties and due to the presence of bioactive compounds that exhibit anti-inflammatory and antioxidant actions suggests positive effects in the treatment of inflammation. Therefore, the present study aims to identify the mechanism of turmeric and its role in inflammation. A bibliographic review was carried out in 2020, based on the search for original scientific articles in the electronic database Pubmed, using the following indexing terms (“metabolism”) AND (“Inflammation”) AND (“Curcuma longa Linnaeus ”OR“ indian saffron ”OR“ Curcuma ”). Articles published regardless of the language in Portuguese and / or English were included, complete and available in full. Research has shown that the mechanism of curcumin's anti-inflammatory activity is related to the down regulation of inflammatory transcription factors, protein kinases, cytokines, including interleukins 1 beta, Interleukin 12, Interferon alpha, beta and gamma and enzymes. It also shows a concomitant increase in the expression of anti-inflammatory cytokines, such as interleukins 4 and 10. Therefore, it contributes to an effective response to inflammation, representing an attractive, safe and inexpensive alternative. However, it is necessary to know the efficient and safe dose and consider its malabsorption.

**Keywords**: Antioxidant, Anti-inflammatory, Organic homeostasis.

**1. INTRODUÇÃO**

Com a transição epidemiológica e nutricional, o perfil de morbimortalidade foi substituído de um cenário com maior prevalência de agravos infectocontagiosos para outro com predominância de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Possivelmente, isto pode ser consequência da modificação do estilo de vida, que alia alterações no padrão dietético da população (mediante o aumento do consumo de alimentos industrializados, hipercalóricos e de fácil preparo), com o sedentarismo, isto, além de aumentar a incidência de doenças crônicas, também, de forma paralela contribui para um estado orgânico inflamado, caracterizado pela elevação sérica de citocinas pró-infamatórias e interleucinas (RAJASEKARAN, 2011; BODINI et al., 2017).

Diante disto, a ciência têm estudado medicamentos que se concentra na identificação de substâncias potenciais com alvo nas vias anti-inflamatorias, entretanto, a maioria desses medicamentos tem vários efeitos colaterais importantes, isto tem motivado, a utilização de terapêuticas naturais e funcionais, que atuem nas mesmas rotas metabólicas, com baixa ou nenhuma toxicidade, dentre estes, a curcumina, um composto polifenólico de ocorrência natural da Curcuma longa, é usada há anos na medicina, por funções biológicas multialvo, sugerindo efeitos positivos no tratamento de inflamações, devido à presença de compostos bioativos que exibem ações antiinflamatórias e antioxidantes (KONDAMUDI et al., 2015; DULBECCO, SAVARINO, 2011).

Neste contexto, o presente estudo visa realizar um levantamento na literatura científica com o objetivo de identificar a o mecanismo da cúrcuma e sua atuação na inflamação.

**2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no ano de 2015 até 2020 sobre a temática do mecanismo da cúrcuma e sua atuação na inflamação, a partir da busca de artigos científicos originais na base de dados eletrônica PubMed, publicados independentemente do idioma na língua portuguesa e/ou inglesa. Os termos de indexação (MeSH) utilizados, foram os seguintes: (“metabolism”) AND ("Inflammation") AND (“*Curcuma longa* Linnaeus” OR “indian saffron” OR “Curcuma”).

**3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Alguns estudos mostraram que as plantas podem ter efeitos positivos no tratamento de inflamações, principalmente intestinais, devido à presença de compostos bioativos que exibem ações antiinflamatórias e antioxidantes (KONDAMUDI et al., 2015; DULBECCO, SAVARINO, 2011). O açafrão indiano (*Curcuma longa* Linnaeus) ou cúrcuma é uma dessas plantas com várias propriedades medicinais, incluindo efeitos anti-inflamatórios.

A curcumina (ou difluoroilmetano) é o principal composto nos rizomas e está associada a potenciais efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimutagênicos, antidiabéticos, antibacterianos, hepatoprotetores, expectorantes e anticancerígenos. (RAJASEKARAN, 2011; BODINI et al., 2017). É uma molécula polifenólica, predominante em soluções ácidas e neutras, lipofílica e é caracterizada por ter dois anéis aromáticos ligados por dois grupos carbonila insaturados com pouca solubilidade em água, que é estabilizada por pontes de hidrogênio associadas ao grupo hidroxila central. Este pode ser um dos agregados funcionais críticos que são responsáveis pela heterogeneidade das atividades de biologia molecular deste rizoma (RAJASEKARAN, 2011; BODINI et al., 2017).

O mecanismo de atividade antiinflamatória da curcumina está relacionado aos grupos fenólicos presentes na molécula. Exibe um efeito imunossupressor significativo através da inibição da síntese de Interleucina 2 (IL-2) e Interleucina 12 (IL-12) e da ativação mitogênica de leucócitos humanos. Este efeito pode ser mediado pela inibição do NF- *κB*, que desempenha um papel significativo na regulação da transcrição da expressão gênica pró-inflamatória. A curcumina inibe eficazmente o Interferon alfa (TNF)- *α* e a ligação do factor nuclear kappa B (NF-kB) na P1-1 gene de glutationa-S-transferase (GSTP1-1). (BALIGA et al., 2012; GUPTA, PATCHVA, AGGARWAL, 2013). Estes resultados indicam que a curcumina pode induzir a apoptose pela sua capacidade de inibir a expressão de GSTP1-1 e, por estas razões, diminuir a expressão de várias moléculas pró-inflamatórias (BALIGA et al., 2012; GUPTA, PATCHVA, AGGARWAL, 2013).

Mais especificamente sobre a curcumina no tratamento da inflamação intestinal, o tratamento está focado no controle da inflamação e, consequentemente, na melhora dos sintomas (SUSKIND, et al, 2013;LANGE, BARRETT, 2015). Atualmente, tratamentos farmacológicos com agentes anti-in§amatórios ou imunossupressores podem ser úteis, mas podem estar associados a efeitos colaterais importantes, como a nefrotoxicidade crônica. (ACURCIO ETAL., 2013). É considerado seguro, não tóxico e medeia os efeitos anti-inflamatórios através da regulação negativa de fatores de transcrição inflamatórios, proteínas quinases, citocinas e enzimas que promovem a inflamação (GUPTA, PATCHVA, AGGARWAL, 2013 ;). A curcumina pode interagir com muitos alvos celulares que podem incluir efeitos inibitórios na ciclooxigenase-1 (COX-1, COX-2), Interferon-gama  (TNF- *α)*, Interferon-gama (IFN- *γ)* , óxido nítrico sintase indutível (iNOS) e NF- *κ* B. (VECCHI et al., 2014 ;). Esta molécula é um fator crucial na regulação positiva de citocinas inflamatórias em doenças inflamatórias, sugerindo que a curcumina pode ser um novo agente terapêutico para pacientes com diabetes tipo II, uma vez que reduz significativamente a recidiva clínica em pacientes com diabetes tipo II. (VECCHI et al., 2014 ;).

A inibição do NF- *κB* pela curcumina é crucial na redução da inflamação na DII. Os estímulos inflamatórios ativam uma das três proteínas quinase ativadas por mitógenos independentes (MAPK) que levam à ativação da MAPK p44 / 42, JNK ou MAPK p38. A regulação negativa da curcumina age sobre a atividade do NF- *κB* por inibição do TLR4 ou ativação de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma gama (PPAR *γ)*, que são relevantes na produção de citocinas pró-inflamatórias e na ativação transcricional da COX-2 e da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Também suprime a atividade da p38 e da metaloproteinase de matriz-2 (MMP-2) através do TLR4, que são um dos principais mediadores da inflamação, resultando no controle da infiltração de leucócitos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos na mucosa do cólon, matriz extracelular. (SHEHZAD, REHMAN, LEE, 2013; SHAH YM, MORIMURA, GONZALEZ, 2007). A expressão do PPAR *γ* decresce durante a inflamação crônica e sua restauração resulta em melhora acentuada da inflamação tecidual e na regulação da ICAM-1, COX-2 e TNF- *α.* A curcumina melhora a expressão e ativação de PPAR *γ* e inibe a expressão de COX-2, prostaglandina J2 (PGJ2), e de PGE2. Além disso, o PPAR *γ* regula o recrutamento de macrófagos para focos inflamatórios no cólon. Estas observações mostraram que o PPAR *γ* é um mediador relevante dos efeitos benéficos da curcumina (SHEHZAD, REHMAN, LEE, 2013; SHAH YM, MORIMURA, GONZALEZ, 2007).

O receptor TLR4 também é um alvo molecular da curcumina, uma vez que pode inibir a homodimerização desse receptor, inibindo sua expressão. Além do TLR4, a curcumina também inibe o MyD88, que é uma proteína adaptadora. Dentro da via de sinalização de TLR4, a via de sinalização dependente de MyD88 é um potente ativador de NF- *κB*, induzindo assim vários mediadores pró-inflamatórios e inflamatórios. Pesquisadores demonstraram que a via de sinalização mediada por TLRs é crítica para o desenvolvimento de DII. A curcumina reduz a expressão de COX-2, PGJ2, e PGE3, provavelmente devido à baixa regulação de NF- *κ* B, que é necessário para a activação de COX-2. Também reduz a liberação de citocinas pró- nflamatórias, como interleucina 1 beta (IL-1 *β)*, IL-12, IFN- *γ* e TNF- *α*, e demonstra aumento concomitante na expressão de citocinas antiinflamatórias, como IL-4. e IL-10 (CHEN et al., 2015; TAYLOR, LEONARD, 2011).

Estudos demonstraram uma maior expressão da atividade enzimática da iNOS em tecidos humanos da DII que podem induzir lesão e necrose celular por vários mecanismos, incluindo peroxidação lipídica, desnaturação de proteínas e danos no DNA (CAMACHO-BARQUERO et al., 2007). A curcumina regula negativamente a expressão da iNOS na mucosa do cólon, resultando em uma diminuição na produção de nitrito que reduz a gravidade da DII. Epstein et al. (2010)mostraram que o uso da curcumina pode ser uma promessa para o tratamento da DII, uma vez que é capaz de reduzir a ativação da p38 MAPK em biópsias da mucosa humana (crianças e adultos com DII) e também induzir o aumento da IL-10 e redução da IL -1 *β.* Alguns pesquisadores demonstraram que a curcumina pode inibir a nocicepção visceral devido ao antagonismo do potencial receptor transiente do tipo vanilóide1 (TRPV1) e poderia ajudar no tratamento de distúrbios gastrintestinais funcionais (ZHI et al., 2013).

Além disso, esse composto aumenta a expressão de genes antioxidantes e a ativação do fator-2 relacionado ao núcleo-2 (Nrf2) em modelos animais. A via Nrf2 está relacionada com a regulação positiva da expressão de genes desintoxicantes; é antiapoptótico, regula a lesão inflamatória e dá resistência ao estresse oxidativo. Esses efeitos são benéficos no tratamento das DII (FONTANI et al., 2014).

Desta forma, mesmo que os agentes anti-TNF sejam uma das opções terapêuticas mais eficazes para pacientes com DII de moderada a grave, mas têm altos custos e representam uma carga para os sistemas de saúde. A curcumina é um agente anti-inflamatório natural que representa uma alternativa atraente, segura e barata para o tratamento da DII. No entanto, é necessário conhecer a dose eficiente e segura e considerar sua má absorção.

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O mecanismo de atividade anti-inflamatória da curcumina está relacionado aos seus grupos fenólicos, possui um efeito imunossupressor significativo através da inibição da síntese de interleucinas e da ativação de leucócitos humanos. Tratamentos com agentes anti-inflamatórios naturais, como a curcumina, são considerados mais seguros, pois fármacos podem apresentar efeitos colaterais graves

Portanto a curcumina, através da sua capacidade anti-inflamatória, pode diminuir a expressão de várias moléculas pró-inflamatórias, melhorando o estado orgânico inflamado e tem um papel importante na DII, controlando a inflamação e sintomas. Estudos científicos devem ser estimulados quanto ao conhecimento sobre a dose eficiente e segura, bem como referente e má absorção da curcumina.

**5. REFERÊNCIAS**

Acurcio Fde A, Saturnino LT, Silva AL, Oliveira GL, Andrade EI, Cherchiglia ML, Ceccato Md. Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil [Cost-effectiveness analysis of immunosuppressive drugs in post-renal transplantation maintenance therapy in adult patients in Brazil]. Cad Saude Publica. 2013 Nov;29 Suppl 1:S92-109. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311x00006913. PMID: 25402255.

BALIGA MS, et al.: Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. **Food Funct** 2012;3:1109–1117.

BALIGA MS, et al.: Radio protective effects of the Ayurvedic medicinal plant Ocimum sanctum Linn. (Holy Basil): a memoir. **J Cancer Res Ther** 2016;12:20–27. 44. HATCHER H, et al.: Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. **Cell Mol Life Sci 2**008;65: 1631–1652.

BODINI G, et al.: Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn’s disease. A study performed using the Le´mann index. **Dig Liver Dis** 2017;49:175–180.

CAMACHO-BARQUERO L, et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. **Int Immunopharmacol** 2007;7:333–342

CHEN R, et al.: Curcumin attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose and insulin via the PPARg/Akt/NO signaling pathway. **Diabetes Res Clin Pract** 2015;108:235–242.

DULBECCO P, SAVARINO V: Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. **World J Gastroenterol** 2013;19:9256–9270.

FONTANI F, et al. Redox regulation ofMMP-3/TIMP-1ratioinintestinal myofibroblasts: Effectof Nacetylcysteine and curcumin. **Exp Cell Res** 2014;323:77–86.

GUPTA SC, PATCHVA S, AGGARWAL BB: Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. **AAPS J** 2013;15:195– 218.

KONDAMUDI PK, et al. Curcumin half analog modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in inflammatory bowel disease. **Pharmacog Mag** 2015;11(Suppl2): S296–S302.

LANGE KM, BARRETT JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. **J Autoimmun** 2015;64:91–100.

RAJASEKARAN SA: Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. **World J Gastrointest Pathophysiol** 2011;2:1–14

SHAH YM, MORIMURA K, GONZALEZ FJ. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor-c in macrophage suppresses experimentally-induced colitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2007;292:G657–G666

SHEHZAD A et al. Curcumin in inflammatory diseases. **Biofactors** 2013;39:69–77

SUSKIND DL, et al.: Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: A forced dose titration study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:277–279.

TAYLOR RA, LEONARD MC. Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies. **Altern Med Rev J Clin Ther** 2011;16:152.

VECCHI B L, et al.: Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. **Molecules** 2014;19:21127–21153.

ZHI L, et al. Curcumin acts via transient receptor potential vanilloid-1 receptors to inhibit gut nociception and reverses visceral hyperalgesia. **Neurogastroenterol Motil** 2013;25:e429–e440.