



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

AMANDA ALVES DOS SANTOS

**EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE *CURCUMA LONGA* L. E *PIPER NIGRUM* L. SOBRE A
IMUNIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

BRASÍLIA/DF

2021

AMANDA ALVES DOS SANTOS

**EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE *CURCUMA LONGA* L. E *PIPER NIGRUM* L. SOBRE A
IMUNIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Paula Melo Martins

BRASÍLIA/DF

2021

AS237 Alves dos Santos, Amanda
 EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CURCUMA LONGA L. E PIPER
 NIGRUM L. SOBRE A IMUNIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. /
 Amanda Alves dos Santos; orientador Paula Melo Martins. --
 Brasília, 2021.
 34 p.

 Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
 Brasília, 2021.

 1. Cúrcuma. 2. Pimenta-do-reino. 3. Anti-inflamatório. 4.
 Imunidade. I. Melo Martins, Paula, orient. II. Título.

AMANDA ALVES DOS SANTOS

**EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE *CURCUMA LONGA* L. E *PIPER NIGRUM* L. SOBRE A
IMUNIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a. Dr^a. Paula Melo Martins
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof^a. Dr^a Eliana Fortes Gris
(FCE/Universidade de Brasília)

Prof. Dr Christopher William Fagg
(FCE/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA/DF

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me mostrar todos os dias o seu cuidado. A minha família por me apoiar em tudo, sempre me dando os melhores conselhos e fazendo o possível para que eu conseguisse realizar sonhos que eles não conseguiram realizar.

Aos amigos e colegas que fiz durante os anos de graduação, a ajuda e companhia de vocês foi essencial para que concluísse esta graduação. Vocês tornaram tudo melhor.

Aos professores que compartilharam seus conhecimentos nos incentivando e dando base para o nosso desenvolvimento profissional.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Paula Melo Martins, que sempre fez o possível para me ajudar na elaboração deste trabalho. Te admiro muito como pessoa e como profissional.

RESUMO.

A cúrcuma ou açafrão-da-terra (*Curcuma longa* L.) é uma planta nativa da Índia e Malásia. Seus rizomas são muito utilizados na medicina tradicional chinesa e indiana, principalmente como analgésico e atua na melhora de distúrbios circulatórios. Pode ser associada com outras plantas, como a pimenta-do-reino (*Piper nigrum* L.), para melhorar a biodisponibilidade da cúrcuma. Os mecanismos sinérgicos desta associação não são totalmente elucidados. Desta forma, este trabalho buscou encontrar evidências sobre o sinergismo da associação de pimenta com cúrcuma sobre os processos inflamatórios e diminuição dos radicais livres, na promoção da imunidade. Para cumprir este objetivo, foi feita uma revisão na plataforma de pesquisa integrativa presente no site da Biblioteca Central da Universidade de Brasília (BCE). Os resultados mostraram que a associação tem grande potencial para melhorar a imunidade, pois atua diretamente na regulação de citocinas inflamatórias, como o TNF- α e PGE2, e induz a expressão de enzimas antioxidantes gerais. Vale ressaltar que mais estudos na área são indispensáveis, principalmente, focando nos processos extrativos e na eficácia e segurança dos extratos.

Palavras-chaves: cúrcuma; pimenta-do-reino; anti-inflamatório; imunidade.

ABSTRACT

Turmeric or curcuma (*Curcuma longa* L.) it is a plant native to India and Malaysia. The rhizomes are widely used in Chinese traditional medicine and Indian medicine. It can be associated with other plants, such as black pepper (*Piper nigrum* L.), generally improving the bioavailability of turmeric. It is possible that pepper has a greater role than this in the formulations. Thus, this work sought to find evidence on the synergism of the association of pepper with turmeric on inflammatory processes and reduction of free radicals, promoting immunity. To fulfill this objective, an integrative review was carried out on the integrative research platform on the Central Library website of the University of Brasília (BCE). The results showed that the association has great potential to enhance immunity, as it acts directly in the regulation of inflammatory cytokines, such as TNF- α and PGE₂, and induces the expression of general antioxidant enzymes. Further studies in this area are needed, mainly focusing on the type of extraction and analysis of the effectiveness and safety of the extract.

Keywords: turmeric; black pepper; anti-inflammatory; antioxidant; immunity.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Descrição de artigos selecionados..... | 19 |
|---|----|

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Prisma adaptado em português. <i>Covidence</i> | 18 |
|--|----|

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 12 |
| 3. JUSTIFICATIVA..... | 15 |
| 4. OBJETIVOS..... | 16 |
| 5. METODOLOGIA | 17 |
| 6. RESULTADOS..... | 18 |
| 7. DISCUSSÃO | 24 |
| 8. CONCLUSÃO | 28 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |

1. INTRODUÇÃO

A *Curcuma longa* L., popularmente conhecida como cúrcuma, açafrão da Índia ou açafrão da terra, é uma planta rizomatosa e herbácea da família *Zingiberaceae*. É uma planta nativa da Índia e Malásia (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2021). Os rizomas são largamente utilizados na culinária e medicina, podendo ser consumidos de forma fresca ou seca. Para sua melhor conservação, o rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada (SUETH-SANTIAGO et al. 2015).

A cúrcuma possui vários compostos, dentre eles os curcuminóides, como, curcumina, demetóxicurcumina e bisdemetóxicurcumina. Apresenta óleos voláteis, proteínas, açúcares e resinas.(HE et al. 2015).

Seu óleo volátil é composto de turmerona, ar-turmerona, β -turmerona, α -turmerona, terpinoleno, car-3-eno, α felandreno, 1,8-cineol, zingibereno, β -sesquifelandreno, turmerol, α -atlantona, curlona, α -terpineno, γ -terpineno, linalool, cânfora e beta-cariofileno (BRASIL, 2015).

Estudos comprovam a sua atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e até anticancerígena (GRASSO et al. 2017; IRSHAD et al. 2017; QUEIROZ CANCIAN et al. 2018; YANG et al. 2020). Segundo a Agência Europeia de Medicamentos - EMA (2017), os extratos de cúrcuma tem indicação para alívio de sintomas dispépticos. Também tem indicação anti-inflamatória, segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (1999). Atua como antioxidante, até mesmo na diminuição da peroxidação lipídica, antimicrobiana, anti-hemolítica e anticancerígena (BRASIL, 2015).

O uso da cúrcuma é muito comum na culinária, sob a forma de pó. Uma das apresentações mais comuns de serem encontradas no mercado. Após a sua popularização no mundo, outras apresentações foram aparecendo, como cápsulas com os rizomas pulverizados, ou oleoresina, óleos voláteis, e extratos em associação com outras plantas e comprimidos. Além das formulações mais recentes em nanopartículas (HOSSEINI-ZARE et al. 2021; BRASIL, 2015)

Dentre estas apresentações, se encontram as associações com outras espécies, destacando a pimenta-do-reino, *Piper nigrum* L., planta da família *Piperaceae*, nativa do sul da Índia e Sri Lanka. Ela atua de forma sinérgica, auxiliando na redução da metabolização da cúrcuma, na redução de radicais livres (BISHNOI et al. 2011).

Cancian et al (2018) avaliaram a atividade antibacteriana da associação em extratos etanólicos sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, o qual foi potencializado. Este

trabalho apresentará uma revisão integrativa sobre o efeito da associação de pimenta-do-reino e cúrcuma na imunidade.

Esta forma de revisão foi a melhor alternativa para apresentação, em comparação com a revisão sistemática, pois apresenta os dados de estudos recentes de forma ampla, não analisando só estudos primários. Pode ser quantitativa ou qualitativa, inclui simultaneamente pesquisas experimentais e não experimentais, incorpora definição de conceitos, revisão de teorias, revisão de evidências e análise metodológica. Mas possui uma limitação, a combinação de diversas metodologias pode prejudicar o rigor e a precisão do estudo final (WHITTEMORE, 2005).

O trabalho tem como objetivo analisar as publicações científicas referentes à relação da associação entre cúrcuma e pimenta-do-reino sobre a imunidade, por meio de uma revisão integrativa.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os compostos químicos em maior quantidade na cúrcuma são os curcuminóides, entretanto apresenta outros como taninos, alcalóides, saponinas, glicosídeos cardiotônicos, terpenóides e flavonóides. As extrações destes compostos presentes na droga vegetal podem variar de acordo com o tipo do solvente (BRASIL, 2015; BASNET et al. 2011).

Testes de identificação revelaram que os extratos etanólicos apresentam taninos, alcaloides, flavonóides e terpenóides; extratos metanólicos apresentam flavonóides; Os extratos hidroalcolicos dos rizomas têm a presença de alcalóides, açúcares redutores, glicosídeos, taninos, resinas, saponinas, esteróis e óleos fixos (BRASIL, 2015).

As formas mais utilizadas são as tinturas, extrato aquoso e cápsulas com o extrato seco, principalmente para sintomas dispépticos como sensação de plenitude, flatulência e digestão lenta; como colagogo, aumentando a produção da bile pelo fígado e como colerético, aumentando a secreção biliar; como antiespasmódico e auxiliar no tratamento da dislipidemia mista e anti-inflamatório (BRASIL, 2021; BRASIL, 2018; OMS, 1999).

As tinturas podem ser produzidas através da maceração e percolação. A maceração consiste em manter a planta fresca ou droga vegetal, rasurada, triturada ou pulverizada, em contato com o líquido extrator apropriado, geralmente, álcool 70%, com proporção droga/solvente 1:5 e 1:10 (p/v) (EMA, 2017; BRASIL, 2015), por tempo determinado em temperatura ambiente. A percolação consiste na passagem de solvente através da droga vegetal pulverizada previamente umedecida com líquido extrator, mantida em percolador com velocidade de gotejamento controlada (BRASIL, 2018).

De forma geral, segundo o Formulário Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011), e monografia do Ministério da Saúde (BRASIL, 2015), as tinturas são mais utilizadas para distúrbios gastrointestinais, como dispepsia. Também é comumente usada como anti-inflamatório, e antioxidante, potencializando os benefícios para a imunidade.

É comum encontrar no comércio fitoterápico, a associação da cúrcuma com outras plantas, como o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e principalmente com a pimenta-do-reino.

No mercado farmacêutico os extratos são usados como anti-inflamatório e antioxidantes, enquanto que as cápsulas são indicados como antialérgico, desintoxicante natural, neuroprotetor, hepatoprotetor, ajuda na digestão, alivia o desconforto, inflamação (HEIDARI-BENI 2019).

A piperina presente na pimenta-do-reino é um alcalóide ativo que potencializa a biodisponibilidade modulando o metabolismo do benzopireno através do citocromo P450, essencial para o metabolismo e transporte de metabólitos. Também aumenta a termogênese

de lipídios e fluxo do suco gástrico, além de ser um ótimo redutor de radicais livres (TIWARI et al. 2020).

A associação é justificada devido à cúrcuma apresentar pequena absorção pela sua baixa estabilidade em pH intestinal. Outro aspecto que influencia a absorção é a interação da mesma com a glutathione, presente no muco intestinal, levando a retenção da curcumina pelo muco. Assim como com a proteína de efluxo, Glicoproteína-P, que transporta a curcumina absorvida para fora da célula, ambos os mecanismos diminuem a sua biodisponibilidade (WANG et al. 2017; BAMPIDIS et al. 2020).

Shoba et al. (1998), descrevem a relação da associação da curcumina juntamente com a piperina, princípio ativo da pimenta-do-reino, *Piper nigrum* L. Testes em camundongos e humanos comprovaram que a piperina tem capacidade de aumentar a absorção, e reduzir o metabolismo da curcumina, aumentando sua biodisponibilidade em 200%.

Patil et al. (2016), decidiram fazer um modelo de *docking* molecular, um método computacional que encontra modos de ligação mais prováveis entre um ligante e um receptor macromolecular biológico (MUNIZ, 2018), para analisar as interações da curcumina e piperina nas prováveis enzimas que elas devem atuar. Como resultado, encontraram alguns possíveis mecanismos de ação da piperina, que ajudam na absorção da curcumina. O primeiro seria através da intercalação das moléculas de piperina, com as camadas adjacentes da curcumina, auxiliando assim o transporte da curcumina pela via metabólica. O segundo seria através da ligação da piperina com a enzima CYP3A4 do citocromo P450 e à enzima UGT, UDP-glucuronosiltransferase, evitando assim a glucuronidação da curcumina.

A piperina foi testada em quatro enzimas recombinantes, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, e CYP3A4. Apresentou maior potencial inibitório contra CYP3A4, em uma concentração baixíssima de 2 μ M (SHAMSI et al. 2017). Também tem efeito inibitório sobre proteínas de efluxo presentes nas células epiteliais intestinais, Glicoproteína – P e Proteína associada à resistência de múltiplas drogas - MRP2 (WANG et al. 2017).

De acordo com Irshad et al. (2017), o extrato etanólico e metanólico de cúrcuma e pimenta-do-reino, tem potencial antibacteriano. Os testes antibacterianos foram feitos com as seguintes espécies: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Os extratos de cúrcuma apresentaram mais ação em relação aos de pimenta. *Bacillus subtilis* apresentaram maior sensibilidade aos extratos etanólicos e metanólicos de cúrcuma, enquanto que a *Pseudomonas aeruginosa*, apresentaram menor sensibilidade.

Cancian et al. (2018), evidenciaram um perfil antibacteriano *in vitro*, da cúrcuma juntamente com a pimenta preta em algumas espécies de bactérias como (*Staphylococcus*

aureus, *B. cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, e *Pseudomonas aeruginosa*). A atividade foi testada através dos métodos de determinação da concentração mínima de inibição (MIC) e a concentração bactericida mínima (MBC). Todas as espécies estudadas se mostraram sensíveis e tiveram inibição do crescimento bacteriano, quando expostas a curcumina e piperina.

3. JUSTIFICATIVA

A cúrcuma e pimenta-do-reino são apresentadas em diversas formulações no mercado terapêutico, principalmente como anti-inflamatório e redutor de radicais livres, promovendo benefícios na imunidade (BRASIL, 2015; TIWARI et al. 2020).

Ainda são poucos os artigos que detalham os mecanismos de ação relativa à associação da cúrcuma e pimenta-do-reino, principalmente em relação à influência da produção destes extratos sobre a eficácia das formulações com associação das duas espécies.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Encontrar evidências sobre o sinergismo da associação de pimenta com cúrcuma, relacionado à proporção das drogas vegetais em associação, sobre os processos inflamatórios e diminuição dos radicais livres, na promoção da imunidade.

4.2. Objetivos Específicos

- Realizar revisão integrativa sobre estudos de cúrcuma e cúrcuma + pimenta do reino, nos processos inflamatórios relacionados ao sistema imunológico.
- Descrever as proporções das drogas vegetais em associação na formulação.
- Analisar as vantagens e desvantagens da associação.

5. METODOLOGIA

A revisão foi realizada por meio de busca no site da Biblioteca Central da Universidade de Brasília (BCE) - Pesquisa Integrativa, seguindo os passos da revisão integrativa, de acordo com (SOUZA et al. 2010):

- Elaboração da pergunta norteadora;
- Busca ou amostragem na literatura;
- Coleta de dados;
- Análise crítica dos estudos incluídos;
- Discussão dos resultados;
- Apresentação da revisão integrativa

A hipótese expressa enquanto pergunta foi: Quais benefícios os extratos de cúrcuma, com o sem associação com a pimenta-do-reino, podem trazer para a imunidade?

A busca foi realizada através da Pesquisa integrativa presente no site da Biblioteca Central da Universidade de Brasília (BCE) utilizando a seguinte sintaxe: (*curcuma longa*) OR (*tumeric*) OR (*curcumin*) AND (*piper nigrum*) OR (*black pepper*) OR (*piperine*) AND (*formulation*) OR (*herbal extract*) AND (*pharmacology*) OR (*biological activity*) OR (*pharmacodynamics*) AND (*therapeutic use*). Os tipos de documentos escolhidos foram: texto completo disponível, em inglês, espanhol e português, no período de 2011 a 2021. A pesquisa foi realizada em setembro de 2021.

Os critérios de inclusão foram de publicações que analisavam a atividade biológica dos extratos de cúrcuma com ou sem associação com a pimenta-do-reino e seus principais benefícios para a imunidade; textos disponíveis na biblioteca, com até 10 anos de publicação e artigos disponíveis em português, inglês e espanhol. Artigos em duplicata, foram excluídos.

Após a pesquisa integrativa, todos os periódicos foram importados para a plataforma *Covidence*, especializada em facilitar a produção de revisões de literatura. Após a importação foi realizada a análise de títulos, resumos e texto completo. Os artigos selecionados foram reunidos e integrados para a elaboração da discussão e conclusão desse trabalho, em resposta a hipótese destacada acima.

6. RESULTADOS



Figura 1 - Prisma adaptado em português. *Covidence*®.

Após a aplicação dos descritores e filtros adequados, foram encontrados 455 artigos. Com a importação desses artigos ao *Covidence*, foram identificados 5 artigos em duplicata. Dos 450 artigos restantes, 391 não estavam relacionados à pergunta norteadora. Restaram 59 para análise do texto completo. 48 foram excluídos, sendo que 25 pela discussão não relacionada à pergunta de estudo; 23 pelo uso de cúrcuma para outra indicação. Desse modo, 11 estudos foram selecionados.

Quadro 1 : Descrição de artigos selecionados

| AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO | TÍTULO | TIPO DE ESTUDO | RESULTADOS |
|---------------------------|--|----------------------------------|--|
| LIAN et al. 2012 | Curcumin Serves as a Human Kv1. 3 Blocker to Inhibit Effector Memory T Lymphocyte Activities | Estudo experimental quantitativo | A curcumina demonstrou ser capaz de inibir a proliferação e secreção de citocinas pró- inflamatórias de Células T de memória (T_{EM}), provavelmente pela inibição de canais Kv1. 3 em humanos. |
| AGGARWAL et al. 2013 | Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers | Revisão de literatura | A curcumina é uma alternativa viável para o tratamento de doenças relacionadas à ação do Fator de necrose tumoral (TNF- α) e outros marcadores pró-inflamatórios, pois em comparação com as terapias atuais, que usam alta tecnologia e conseqüentemente, são mais caras, a curcumina tem eficácia, segurança, pode ser administrada oralmente, e tem custo baixo. |
| | | | |

| | | | |
|--------------------------------|--|--|---|
| <p>PANAHI et al. 2016</p> | <p>Effects of Curcuminoids-Piperine Combination on Systemic Oxidative Stress, Clinical Symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Pulmonary Complications Due to Sulfur Mustard: A Randomized Controlled Trial.</p> | <p>Estudo randomizado quantitativo</p> | <p>O estudo fornece a primeira evidência clínica sobre os benefícios da terapia adjuvante de curto prazo com a combinação de curcuminóides-piperina, princípios ativos isolados, na supressão do estresse oxidativo sistêmico, através da diminuição do malondialdeído (MDA) e aumento da glutathiona reduzida (GSH).</p> |
| <p>BOYANAPALLI et al. 2018</p> | <p>Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin in regulating anti-inflammatory and epigenetic gene expression</p> | <p>Estudo randomizado</p> | <p>Lipopolissacarídeos (LPS) induzem expressão gênica de mediadores inflamatórios em linfócitos. Após administração da formulação de cúrcuma e análise. O resultado evidenciou que a cúrcuma suprimiu a expressão gênica de marcadores inflamatórios, mostrando um declínio exponencial desses componentes.</p> |
| <p>LOPRESTI. 2018</p> | <p>The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-</p> | <p>Revisão sistemática</p> | <p>Os extratos de cúrcuma têm efeito antioxidante e o intestino tem papel importante na absorção e efeito dos ativos da planta. O extrato etanólico de cúrcuma administrado em ratos, com concentração 200mg/0,2 ml apresentou aumento de enzimas</p> |

| | | | |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|---|
| | Enhancing Effects? | | antioxidantes gerais, apesar da baixa biodisponibilidade e baixa distribuição sistêmica nos tecidos. |
| MIYAZAWA et al. 2018 | Curcumin and piperine supplementation of obese mice under caloric restriction modulates body fat and interleukin-1 β | Estudo quantitativo | Ratos que receberam Cúrcuma + pimenta perderam mais gordura e tiveram níveis de IL-1 β e KC / GRO (marcadores inflamatórios) significativamente menores, em comparação com os modelos animais que receberam apenas a cúrcuma. |
| GUIMARAES-STABILI et al. 2019. | Systemic administration of curcumin or piperine enhances the periodontal repair: a preliminary study in rats | Estudo quantitativo | Curcumina e piperina aumentam os níveis de Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), fator de crescimento produzido pelos linfócitos Th2, e diminuiu a ativação de Fator nuclear <i>kappa</i> B (NF- κ B), uma das principais vias de sinalização envolvidas na expressão de genes inflamatórios. |
| HEIDARI-BENI et al. 2020 | Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A | Estudo randomizado quantitativo | A formulação composta por extratos de cúrcuma, pimenta preta e gengibre em comparação com o naproxeno, para ação anti-inflamatória através da quantificação da prostaglandina E2 (PGE2) mostrou que, os dois grupos tem ação significativa na diminuição da inflamação, porém não houve nenhuma diferença |

| | | | |
|--------------------------|--|---------------------|--|
| | randomized, double-blind, controlled clinical trial. | | significativa entre os dois grupos. A formulação feita com as plantas foi considerada uma alternativa mais segura, pois apresentou menos efeitos adversos. |
| ROSHDY et al. 2020 | EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2 | Estudo quantitativo | A formulação de curcumina-piperina mostrou uma atividade imunomoduladora durante a infecção <i>in vitro</i> de SARS-CoV-2. A associação dos extratos mostrou diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 E TNF- α e NF- κ B. Atuando como potencializador da imunidade. O extrato também mostrou um potente efeito viricida com ação direta para destruir ou deformar as proteínas de superfície do vírus. Este é um medicamento potencialmente útil para responder à pandemia de COVID-19 após testes adequados <i>in vivo</i> e em ensaios clínicos. |
| SCAZZOCCHIO et al. 2020. | Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin | Revisão literatura | O estudo apresenta que o tipo de microbiota intestinal varia muito de indivíduo para indivíduo afetando a quantidade de curcumina resultante, após o processo de absorção, metabolização e distribuição. Os indivíduos expostos à cúrcuma+pimenta, em relação ao grupo placebo, apresentaram aumento da microbiota intestinal, que atua sinergicamente produzindo parte dos metabólitos envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios e |

| | | | |
|------------------|--|---------------------------------|--|
| | | | antioxidantes da cúrcuma+pimenta. |
| WANG et al. 2020 | Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats | Estudo pré-clínico quantitativo | Farmacodinamicamente, todas as três formulações (2 tipos de cápsula de cúrcuma e o pó) mostraram indução de expressão dos genes antioxidantes Nrf2, Ho-1 e Nqo1 em leucócitos de ratos, mesmo apresentando baixa biodisponibilidade oral e conseqüentemente baixa concentração plasmática. |

7. DISCUSSÃO

A cúrcuma pode ser apresentada através de várias formas farmacêuticas, seja de forma isolada ou em associação com uma ou mais plantas, destacando-se a pimenta-do-reino que atua aumentando a biodisponibilidade da cúrcuma, tendo efeito sinérgico na ação anti-inflamatória e antioxidante promovendo a imunidade.

Lopresti et al. (2018) apresentaram que os extratos de cúrcuma têm efeito benéfico no intestino, principalmente como antioxidante. Um extrato etanólico de cúrcuma feito com 10 g de pó, 100 ml de etanol e misturado por 3 horas em temperatura ambiente, foi preparado e usado nas concentrações 100 mg/0,2 ml e 200mg/0,2 ml em ratos com danos intestinais. Os ratos que receberam por via oral 200mg/kg de extrato apresentaram aumento de enzimas antioxidantes gerais, apesar da baixa biodisponibilidade e baixa distribuição sistêmica nos tecidos.

Na pesquisa de Miyazawa et al. (2018) foi apresentada a exposição de camundongos a curcumina (1g/kg) e à associação de curcumina+piperina (1g + 50mg/kg), princípios-ativos isolado, para efeito antioxidante e diminuição de marcadores inflamatórios. O efeito antioxidante foi potencializado na associação devido ao sinergismo dos efeitos. A associação demonstrou potencial maior do que somente a cúrcuma, em diminuir os níveis de Interleucina-1 beta (IL-1 β), citocina inflamatória produzida pelos macrófagos e KC/GRO, citocina que recruta neutrófilos para um processo inflamatório.

O aumento da biodisponibilidade da curcumina na associação não foi identificado, possivelmente devido à baixa concentração de piperina. Sendo assim, um pequeno ajuste na proporção das drogas vegetais poderia ser suficiente para potencialização dos efeitos. Uma proporção viável é a apresentada por Shoba et al. (1998) que usaram a associação de curcumina+piperina (2g + 20mg/kg). Como resultado, nesta proporção a piperina mostrou ter capacidade de aumentar a absorção, e reduzir o metabolismo da curcumina, aumentando sua biodisponibilidade em 200%.

Patil et al. (2016) apresentaram alguns possíveis mecanismos de ação que podem justificar o aumento da biodisponibilidade. O primeiro seria através da intercalação das moléculas de piperina, com as camadas curcumina, auxiliando o transporte da curcumina pela via metabólica. O segundo seria através da ligação da piperina com a enzima CYP3A4 do citocromo P450 e à enzima UDP- glucuronosiltransferase (UGT), diminuindo a glucuronidação da curcumina.

No estudo Scazzocchio et al. (2020) foi apresentado que o tipo de microbiota intestinal varia muito de indivíduo para indivíduo, dessa forma, a quantidade de cúrcuma resultante, após o processo de absorção, metabolização e distribuição varia muito. Um grupo de pessoas foi exposto a 1g de cúrcuma + 1,25 mg de pimenta, em relação a um grupo placebo. Os expostos a cúrcuma + pimenta apresentaram aumento da microbiota intestinal, que atua sinergicamente produzindo parte dos metabólitos envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da cúrcuma+pimenta.

Guimaraes-Stabili et al. (2019), fizeram sua pesquisa utilizando ratos separados em grupos que receberam 400 mg/kg de curcumina, 20 mg/kg de piperina e 400mg/kg de curcumina + 20 mg/kg piperina, por um período de 5 a 15 dias. A associação aumentou os níveis de TGF- β , fator de crescimento produzido pelos linfócitos Th2, e diminuiu a ativação de Fator nuclear *kappa* B (NF- κ B), uma das principais vias de sinalização envolvidas na expressão de genes inflamatórios. A Interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória produzida por macrófagos, células T, células B, mastócitos, apresentou aumento, nos ratos expostos apenas a piperina. A administração da curcumina sozinha ou em associação com a piperina não afetou o nível de IL-10.

Heidari-Beni et al. (2020) apresentaram um estudo com 60 pacientes com 2 níveis diferentes de osteoartrite. Um grupo foi exposto a cápsulas de cúrcuma (300 mg), pimenta (3.75 mg) e gengibre (7.5 mg), administradas 2 vezes ao dia. O outro foi exposto a cápsulas de 250 mg de Naproxeno, medicamento anti-inflamatório, duas vezes ao dia por 4 semanas. Através do método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) foi possível observar que a cápsula em associação apresentou efeito semelhante ao naproxeno, na diminuição da PGE2. A cápsula de cúrcuma + gengibre + pimenta demonstrou ser uma alternativa mais segura em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, visto que mostrou menos efeitos adversos que o medicamento.

Aggarwal et al. (2013) evidenciaram que a curcumina atua direta e indiretamente na inibição do Fator de necrose tumoral (TNF- α). Ela regula negativamente a produção de TNF, Interleucina-1(IL-1), Óxido Nítrico (NO) e Prostaglandina-E2 (PGE2) possivelmente pela indução de enzimas antioxidantes. Não foi especificada a apresentação utilizada da cúrcuma.

O estudo de Panahi et al. (2016) buscou avaliar a ação de cápsulas 500mg de cúrcuma com 95% de curcuminóides totais + 5 mg de pimenta com 95% de piperina em relação a um grupo placebo. Usando o malondialdeído (MDA) como indicador antioxidante, foi observado que os níveis séricos de MDA foram menores no grupo que recebeu a formulação com cúrcuma + pimenta, evidenciando o potencial antioxidante. A glutathiona reduzida (GSH), um antioxidante

endógeno, apresentou aumento dos níveis séricos no grupo exposto à formulação, em comparação com o grupo placebo.

A curcumina pode agir de forma direta e indireta na cascata de ação dos antioxidantes, diante disso, Wang et al. (2020) analisou a influência de 3 formulações de cúrcuma, cápsulas de curcumina, com complexo de cúrcuma e apresentação em pó. Os preparos das amostras foram feitos com um solubilizador iônico, Tween 80, etanol e água na proporção de 1:1:1:7. A cúrcuma a 250mg/kg foi administrada por via oral e 40 mg/kg foi administrada por via intravenosa (IV). As três formulações apresentaram maior indução dos genes antioxidantes pela via oral. O pó de cúrcuma foi o mais bem absorvido, possivelmente, devido à ausência de excipientes, como o presente nas cápsulas.

Boyanapalli et al. (2018), administraram em ratos 0,2 ml de formulação contendo 40 mg/kg curcumina dissolvida em uma solução composta por solubilizador iônico, Tween 80, etanol e água (1:1: 1:7) e 50 µg/kg de LPS. A curcumina mostrou efeito redutor no processo inflamatório induzido pelo Lipopolissacarídeo (LPS), uma toxina bacteriana que interage com o receptor *Toll-like* 4 (TLR4) para desencadear a resposta inflamatória. Além de modular a expressão de genes regulatórios epigenéticos. A diminuição da expressão da Óxido nítrico sintase (iNOS) e TNF-α mostrou um grande potencial de esses genes serem usados em futuros ensaios que visam estudar os efeitos anti-inflamatórios da cúrcuma.

A atividade da curcumina também pode ser aproveitada em doenças autoimune como esclerose múltipla e artrite reumatoide. A preparação da formulação foi através da mistura do pó de cúrcuma e uma solução de 50 mM de dimetilsulfóxido (DMSO), que facilita a penetração de compostos na membrana. Com concentração entre 5-100 µM de curcumina houve inibição direta dos canais Kv1. 3 dose-dependentes, controlados por voltagem presentes em células envolvidas na inflamação. Paralelamente a mesma molécula mostrou ter capacidade de inibir a secreção de citocinas inflamatórias de Linfócitos T de memória - T_{EM} (LIAN et al.2013).

Roshdy et al. (2020) propuseram uma formulação de cúrcuma e pimenta para atuar potencializando a imunidade e agir contra o vírus SARS-CoV-2. Os rizomas e sementes foram secos e pulverizados. 40 mg de pó bem seco de cúrcuma foi infundido em 100 ml de extrato aquoso de pimenta até exaustão completa. A infusão foi filtrada e chegou a uma concentração total do extrato de 40 mg/L de cúrcuma. Placas que continham o vírus foram expostas a diferentes concentrações da formulação (0,4; 0,2; 0,1; 0,05 µg), e encubadas por 1 hora a temperatura ambiente.

Como resultado, o extrato mostrou efeito virucida, tendo como alvo etapas importantes no ciclo de replicação do vírus e no processo de acoplamento do microrganismo na célula. A

associação também mostrou diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α e NF- κ B.

O estudo de Shoba et al.(1998) não apareceu na pesquisa devido a sua data de publicação, mas seus resultados são referência nos estudos atuais. A pesquisa foi feita em ratos e em humanos. As formulações preparadas para os ratos foram suspensões aquosas com o pó puro na proporção de 2g/20mg (curcumina/ piperina). Para os humanos foram administrados 2 g de curcumina (4 cápsulas de 500mg) ou 2g de curcumina + 20 de piperina (4 cápsulas de 500mg + 5mg de piperina), juntamente com 150 ml de água. A piperina nessa concentração aumentou absorção, concentração sérica e biodisponibilidade da curcumina em ratos e humanos, sem efeitos adversos.

Avaliando os estudos foi possível observar grandes vantagens do uso das associações para os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Miyazawa et al. (2018), apresentou um dos melhores resultados na proporção de droga vegetal apresentada (1g/50mg cúrcuma/pimenta-do-reino), foi usado o extrato seco como suplemento da alimentação dos animais do estudo. Porém mesmo apresentando bons resultados em relação a mediadores inflamatórios e reduzindo radicais livres, fica claro que a preparação foi feita apenas para o estudo e não como formulação fitoterápica.

Outra grande vantagem é o uso da associação como antiviral, com concentração de 40mg de cúrcuma (pó) infundido em 100 ml de extrato aquoso de pimenta-do-reino, juntamente com algumas vitaminas que auxiliam na potencialização da imunidade. A concentração final foi de 40mg de cúrcuma por litro de extrato. (ROSHDY et al. 2020). A omissão da concentração da pimenta-do-reino foi uma grande desvantagem do estudo, pois dificulta a reprodutibilidade do estudo e possível padronização da proporção para alcançar o mesmo efeito exposto nos resultados. .

De forma geral, estudos avaliando a associação da cúrcuma e pimenta, numa mesma formulação, são necessários, avaliando diferentes concentrações, solventes, técnicas extrativas e aplicações terapêuticas.

8. CONCLUSÃO

A associação de cúrcuma com pimenta-do-reino mostrou bons resultados para a imunidade. Sua ação na regulação de citocinas inflamatórias e na redução de radicais livres é evidenciada em diversos estudos.

As proporções de droga vegetal variaram entre 40mg- 2g de cúrcuma (curcumina) e 20mg- 50mg de pimenta-do-reino (piperina). A variação demonstrou falta de padronização das quantidades e do líquido extrator.ela grande variedade de tipos de estudos, o rigor da avaliação acabou sendo comprometido, dificultando a comparação dos resultados dos artigos.

Estudos mais recentes na área avaliando a associação da cúrcuma e pimenta, numa mesma formulação, são necessários, avaliando diferentes concentrações, solventes, técnicas extrativas e sua respectiva atividade terapêutica. Visando entender melhor os possíveis mecanismos de ação e interação com componentes inflamatórios e antioxidantes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, B. B.; GUPTA, S. C.; SUNG, B. **Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers**. *British Journal of Pharmacology* 08// 2013; 169(8): 1672-1692 2013.

AKTER, J. et al. **Antioxidant activity of different species and varieties of turmeric (*Curcuma spp*): Isolation of active compounds**. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*, [s. l.], v. 215, n. September 2018, p. 9–17, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.09.002>>

ALVIS, A.; ARRAZOLA, G.; MARTINEZ, W. **Evaluación de la actividad y el potencial antioxidante de extractos hidro-alcohólicos de Cúrcuma (*Curcuma longa L.*)** *Informacion Tecnologica*, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 11–18, 2012.

BAMPIDIS, V. et al. **Safety and efficacy of turmeric extract, turmeric oil, turmeric oleoresin and turmeric tincture from *Curcuma longa L.* rhizome when used as sensory additives in feed for all animal species**. *EFSA Journal*, [s. l.], v. 18, n. 6, 2020.

BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. **Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment**. *Molecules*, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 4567–4598, 2011.

BAŞPINAR, Y. et al. **Response Surface Methodology for Extraction of Curcumin from Turmeric and Piperine from Black Pepper**. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, [s. l.], n. September, p. 747–754, 2017.

BOYANAPALLI, S. S. S. et al. **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin in regulating anti-inflammatory and epigenetic gene expression**. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 39(6):289-297,2018. Disponível em :< <https://doi.org/10.1002/bdd.2136>>

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Primeiro Suplemento - Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [s. l.], p. 160, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Suplemento+FFFB.pdf/478d1f83-7a0d-48aa-9815-37dbc6b29f9a>> Acesso em: 9 Fev. 2021.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [s. l.], p. 1–126, 2011. Disponível em: < <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf> > Acesso em: 27 Fev. 2021.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [s. l.], p. 1–224, 2021. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/arquivos/2021-fffb2-final-c-capas2.pdf>> Acesso em: 2 Mar. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monografia da espécie *Curcuma longa* L. (curcuma)**. Ministério da Saúde e ANVISA, [s. l.], v. 5, p. 1–150, 2015.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.

CANCIAN, M. et al. **Curcuma longa L.- and Piper nigrum-based hydrolysate, with high dextrose content, shows antioxidant and antimicrobial properties**. *Lwt*, [s. l.], v. 96, n. May, p. 386–394, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.05.018>>

EMA; COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC); **European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma**. [s. l.], v. 44, n. September 2018, p. 7, 2017.

GRASSO, E. C. ; Aoyama, E. M. ; Furlan, M. R. **Ação antiinflamatória de *Curcuma Longa* L. (*Zingiberaceae*)**. *Revista Eletrônica Thesis*. [s. l.], v. 28, p. 117–129, 2017.

GUEDES, J. C. D. **Caracterização química e atividade biológica de extratos etanólicos de *Curcuma longa* E *Bixa orellana***. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista (Unesp) - Faculdade de Medicina Veterinária. Resumo, 21 páginas. Araçatuba, 2019.

GUIMARAES-STABILI, M. R. et al. **Systemic administration of curcumin or piperine enhances the periodontal repair: a preliminary study in rat**. *Clinical Oral Investigations* 23:3297–3306, 2018. Disponível em : <<https://doi.org/10.1007/s00784-018-2755-9>>

HE, Y. et al. **Curcumin, inflammation, and chronic diseases: How are they linked?** *Molecules*, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 9183–9213, 2015.

HEIDARI-BENI, M. et al. **Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical Trial.** *Phytotherapy Research*.34:2067–2073, 2020.

HOSSEINI-ZARE , M. S. et al. **Synergistic effects of curcumin and its analogs with other bioactive compounds: A comprehensive review.** *European Journal of Medicinal Chemistry* 210, 2021.

IRSHAD, S. et al. **Antimicrobial and anti-prostate cancer activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) and Black pepper (*Piper nigrum* L.) used in typical Pakistani cuisine.** *Pakistan Journal of Zoology*, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 1665–1669, 2017.

JANGRA, A. et al. **Piperine Augments the Protective Effect of Curcumin Against Lipopolysaccharide-Induced Neurobehavioral and Neurochemical Deficits in Mice.** *Inflammation*, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 1025–1038, 2016.

LIAN, Y. T. et al. **Curcumin Serves as a Human Kv1.3 Blocker to Inhibit Effector Memory T Lymphocyte Activities.** *Phytotherapy research* *Phytother. Res.* 27: 1321–1327, 2013.

LOPRESTI A. L. et al. **The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects?.** *Adv Nutri.*;9:41–50, 2018.

MARCHI, J.P. et al. ***Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais.** *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 20, n. 3, p. 189-194, set./dez. 2016

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. **Missouri Botanical Garden.** 2021. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/34500029>> Acesso em: 25 Fev 2021.

MUNIZ, H. S. **Métodos híbridos em docagem molecular: implementação, validação e aplicação.** Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Biomolecular) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo. São Carlos, 2018.

Miyazawa T. et al. **Curcumin and piperine supplementation of obese mice under caloric restriction modulates body fat and interleukin-1 β .** *Nutrition & Metabolism* 15:12, 2018.

PANAHI Y. et al. **Effects of Curcuminoids-Piperine Combination on Systemic Oxidative Stress, Clinical Symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Pulmonary Complications Due to Sulfur Mustard: A Randomized Controlled Trial.** Journal of Dietary Supplements, 13(1):93–105, 2016.

ROSHDY W. H. et al. **EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2.** PLoS ONE 15(11):e0241739, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone>>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO monographs on selected medicinal plants.** vol. 1. 1999.

PATIL, V. et al. **Quantum Chemical and Docking Insights into Bioavailability Enhancement of Curcumin by Piperine in Pepper.** Journal of Physical Chemistry A, [s. l.], v. 120, n. 20, p. 3643–3653, 2016.

PAULUCCI, V. P. et al. **Optimization of the extraction of curcumin from Curcuma longa rhizomes.** Brazilian Journal of Pharmacognosy, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 94–100, 2013.

SCAZZOCCHIO B.; MINGHETTI, L.; D'ARCHIVIO, M. **Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin.** Nutrients, 12, 2499, 2020. Disponível em: <[doi:10.3390/nu1209249](https://doi.org/10.3390/nu1209249)>

SINHA, D. et al. **Chemopreventive and Chemotherapeutic Potential of Curcumin in Breast Cancer.** Current Drug Targets, [s. l.], v. 13, n. 14, p. 1799–1819, 2012.

SHAMSI, S. et al. **Curcumin, piperine, and capsaicin: A comparative study of spice-mediated inhibition of human cytochrome P450 isozyme activities.** Drug Metabolism and Disposition, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 49–55, 2017.

SHOBA G. et al. **Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers.** Planta Med. 1998;64(4):353–6. PMID:9619120

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

TIWARI, A. **Piperine**: A comprehensive review of methods of isolation, purification, and biological properties. *Medicine in Drug Discovery*, 2020.

WANG, Y. H. et al. **Absorption mechanism of three curcumin constituents through in situ intestinal perfusion method**. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [s. l.], v. 50, n. 11, p. 1–11, 2017.

WANG, L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 47:131–144, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10928-020-09675-3>>

WHITTEMORE, K.. **The integrative review**: updated methodology. Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. 2005.

ZENG, X. et al. **Selective reduction in the expression of UGTs and SULTs, a novel mechanism by which piperine enhances the bioavailability of curcumin in rat**. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 3–19, 2017.

ZHANG, C. et al. **Antioxidant, hepatoprotective and antifungal activities of black pepper (Piper nigrum L.) essential oil**. *Food Chemistry*, [s. l.], v. 346, n. December 2020, p. 128845, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128845>>