



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE/ UNB
CURSO DE FARMÁCIA

CARLA LUANA NERES DE BARROS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS
TRADICIONAIS E AYURVÉDICOS DE *Curcuma longa* L.**

BRASÍLIA, DF
2021

CARLA LUANA NERES DE BARROS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS
TRADICIONAIS E AYURVÉDICOS DE *Curcuma longa* L.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutica, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

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

BRASÍLIA, DF
2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

BB277a Barros, Carla Luana Neres de
Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Extratos
Tradicionais e Ayurvédicos de Curcuma longa L. / Carla
Luana Neres de Barros; orientador Paula Melo Martins. --
Brasília, 2021.
75 p.

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

1. Curcuma longa. 2. Extração ayurvédica. 3. Curcumina.
4. Atividade antimicrobiana. I. Martins, Paula Melo,
orient. II. Título.

CARLA LUANA NERES DE BARROS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS
TRADICIONAIS E AYURVÉDICOS DE *Curcuma longa* L.**

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Me. Daniel Oliveira Freire
(Faculdade-LS)

BRASÍLIA, DF
2021

AGRADECIMENTOS

Obrigada, Deus, por todo amor e cuidado e por ter me ajudado a chegar até aqui. Nunca imaginei que terminaria minha graduação em meio a uma pandemia, mas posso dizer que diante de tudo que estamos passando, hoje, consigo compreender mais que nunca, o quão importantes são os momentos compartilhados com as pessoas que amamos.

Agradeço à minha família: meu pai, Celso que tem cuidado de nossa família com todo amor; minha mãe, Jéssica Neres, mãe você é a melhor, obrigada por ter me mostrado o amor de Cristo através de sua vida; minha irmã/amiga, Rafhaela Neres; Rafha, você é uma mulher extraordinária e meu sobrinho/príncipe da titia, Octávio Neres e meu irmão/o flamenguista, Lucas Neres, Neryzinho, ainda vou ouvir sua música nas rádios. Sou muito grata a Deus por ter me dado uma família que me proporciona paz, amor e segurança e me incentiva a correr atrás dos meus sonhos, PS: Amo vocês até o sol 1000x! À minha tia Preta, tia amo você, nunca vou me esquecer dos momentos lá na chácara e da sua torcida por mim. Tia Rô, obrigada por seu cuidado e amor, por ter me recebido em sua casa para espairecer quando não sabia o que faria acerca do meu futuro acadêmico, amo você. À minha tia Sônia que exerce o amor e autoridade de avó da Família Neres, tia, te amo! Aos meus primos lindos Bela, Nicolas e Hugo.

À minha amiga/irmã/farmacêutica, Patrícia Montes, nossa amizade antecede a universidade e oro a Deus para tê-la em minha vida sempre, te amo, amiga. Agradeço aos meus amigos da faculdade Tiago (o moreno mais lindo), Mariana Lobo (miss farmácia), vocês são maravilhosos e tornaram minha graduação mais leve e divertida. Agradeço também a Carol, uma irmã que Deus colocou no meu caminho e que tem me mostrado através de sua vida que o extraordinário de Deus é para todos que acreditam em seu amor.

Agradeço a Prof^a Dr^a Paula Melo Martins, obrigada pela orientação, pela disponibilidade e por todo conhecimento transmitido. Ao Prof. M.e. Daniel Oliveira, muito obrigada por toda ajuda e ensino e Prof^a Dr^a Izabel Cristina, obrigada pela grande ajuda. Agradeço também ao Prof. Dr. Christopher William, Matheus Eça, Matheus, você é incrível, sempre me salvando com áudios explicativos no whatsapp, e aos técnicos do laboratório da FCE/UnB, sobretudo ao Aldo, sempre prestando

ajuda para que os experimentos saíssem da melhor forma possível. Também agradeço aos colaboradores de Mara Rosa que doaram as amostras de cúrcuma, especialmente Arlindo Simão Vaz (in memoriam). E por fim, aos professores e funcionários da FCE/UnB.

DEUS SEJA LOUVADO!

RESUMO

Introdução: O emprego de plantas medicinais como agentes terapêuticos acontece desde a antiguidade e possui aplicação até os dias atuais, com isso há um intenso estudo sobre as propriedades terapêuticas da *Curcuma longa* L., existem pesquisas que apontam sua atividade biológica - antiinflamatória, antitumoral e antimicrobiana contra bactérias Gram positivas e Gram negativas. **Objetivo:** Comparar a eficácia de extratos tradicionais (infusão e decocção) e ayurvédicos de *Curcuma longa* L. em relação à atividade antimicrobiana. **Metodologia:** As amostras de cúrcuma foram doadas pela Cooperaçãfrão. Foram realizadas análise de identificação da *Curcuma longa* L. e análise de pureza. Os extratos foram produzidos por três diferentes métodos de extração, decocção tradicional, decocção ayurvédica e infusão, em quintuplicata. Determinou-se o pH e a densidade dos extratos para cada replicata. Para verificar a quantidade de material solúvel utilizou-se o teste do resíduo seco. Na determinação do teor polifenóis totais nos extratos de cúrcuma empregou-se a metodologia analítica descrita por Singleton & Rossi (1965). A análise dos extratos para determinação quantitativa do principal ativo, curcumina, foi realizada através da espectrofotometria UV-Vis a 425 nm. Para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) utilizou-se o método de diluição em microplaca. Os resultados foram submetidos à análise de variância ANOVA, seguida do Teste de Tukey. **Resultados:** A quantidade de material estranho encontrado foi 0,05 %. O teor de umidade obtido $8,48 \pm 0,06$ % e $8,13 \pm 0,07$ % para o pó do rizoma e para a droga vegetal, respectivamente. O teor de cinzas totais foram de $7,14 \pm 0,33$ % e $6,98 \pm 0,19$ % e o teor de cinzas insolúveis em ácido foi de $0,62 \pm 0,056$ % e $0,58 \pm 0,030$ % para o pó do rizoma e para a droga vegetal, respectivamente. Para os decoctos tradicionais, ayurvédicos e para o infusos a diferença entre as médias de pH não foi significativa estatisticamente. Os decoctos tradicionais apresentaram maior média de densidade com valor de $1,004 \pm 0,001$ g/mL e maior média de rendimento de sólidos totais com valor de $1,59 \pm 0,004$ %. Os infusos exibiram maior valor de polifenóis totais em (EAG) com valor de $1,91 \pm 0,02$ mg/mL. E os decoctos ayurvédicos mostraram possuir a maior rendimento de curcumina com média de $0,02 \pm 0,003$ g/mL de solução extrativa. Os extratos de *Curcuma longa* não mostraram atividade antimicrobiana contra cepas de *E. coli*. Decoctos tradicionais apresentam-se como potentes inibidores de *S.aureus* com CIM de 53,14 µg/mL. **Conclusão:** As amostras de cúrcuma doadas pela Cooperaçãfrão apresentaram perfil de qualidade em concordância com as normas preconizadas pela Farmacopeia Brasileira. Os extratos de cúrcuma produzidos possuem ação antimicrobiana distinta frente às cepas de *Escherichia coli* ATCC25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923TM, sob diferentes métodos extrativos.

Palavras Chaves: *Curcuma longa*, extração ayurvédica, curcumina, atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Introduction: The use of medicinal plants as therapeutic agents has occurred since antiquity until the present day, including a detailed study on the therapeutic properties of *Curcuma longa*. Researches point to its biological activity - anti-inflammatory, anti-tumor and anti-microbial against Gram positive and Gram negative bacteria. **Objective:** To compare how effective traditional (infusion and decoction) and Ayurvedic extracts of *Curcuma longa* are in relation to antimicrobial activity. **Methodology:** Turmeric samples were donated by Cooperaçafrão. Identification analysis of *Curcuma longa* and purity analysis were performed. The extracts were produced by three different methods, traditional decoction, Ayurvedic decoction and infusion, in quintuplicate. The pH and density of the extracts were determined for each replicate. To check the amount of soluble material, the dry residue test was used. In determining the total polyphenol content in turmeric extracts, the analytical methodology described by Singleton & Rossi (1965) was used. Analysis of the extracts for quantitative determination of the main active ingredient, curcumin, was performed using UV-Vis spectrophotometry at 425 nm. To determine the minimum inhibitory concentration (MIC), the microplate dilution method was used. Results were submitted to ANOVA analysis of variance, followed by the Tukey test. **Results:** The amount of foreign material found was the sample was 0.05%. Moisture content obtained $8.48 \pm 0.06\%$ and $8.13 \pm 0.07\%$ for the rhizome powder and vegetable drug, respectively. The total ash content was $7.14 \pm 0.33\%$ and $6.98 \pm 0.19\%$ and the acidic insoluble ash content was $0.62 \pm 0.056\%$ and $0.58 \pm 0.030\%$ for the powder, rhizome and plant drug, respectively. For traditional, Ayurvedic and infused decoctions, the pH averages was not statistically significant different. Traditional decoctions showed a higher average density with a value of 1.004 ± 0.001 g / mL and a higher average of total solids yield with a value of $1.59 \pm 0.004\%$. The infusions showed a higher value of total polyphenols in (EAG) with a value of 1.91 ± 0.02 mg / mL. And the Ayurvedic decocts had the highest curcumin yield with an average of 0.02 ± 0.003 g / mL of extractive solution. *Curcuma longa* extracts did not show antimicrobial activity against *E. coli* strains. Traditional decoctions were found to be potent inhibitors of *S.aureus* with MIC of 53.14 μ g / mL. **Conclusion:** The turmeric samples donated by Cooperaçafrão had a quality profile in accordance with the standards recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. Turmeric extracts showed a distinct antimicrobial action against *Escherichia coli* ATCC25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923TM, using different extractive methods.

Keywords: Turmeric, ayurvedic extraction, curcumin, antimicrobial activity.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS _____	5
LISTA DE ILUSTRAÇÕES _____	11
Figuras _____	11
Tabelas _____	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS _____	13
1. INTRODUÇÃO _____	14
1.2 Atividade Biológica _____	18
1.2.1 Atividade antioxidante _____	18
1.2.3 Atividade antimicrobiana _____	21
1.3 Métodos de Extração de Princípios Ativos em Planta _____	22
1.3.1 Decocção _____	23
1.3.2 Decocção ayurvédica _____	23
1.3.3 Infusão _____	23
1.4 Medicina ayurvédica no Sistema Único de Saúde _____	24
1.5 Cooperaçãofrão _____	25
2. JUSTIFICATIVA _____	26
3. OBJETIVOS _____	27
3.1. Objetivo geral _____	27
3.2 Objetivos específicos _____	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS _____	29
4.1 Equipamentos _____	29
4.2 Análise de Identificação da <i>Curcuma longa</i> L. _____	29
4.2.1 Análise macroscópica dos rizomas de <i>Curcuma longa</i> L. _____	29
4.3 Análise de pureza das amostras de cúrcuma _____	29
4.3.1 Determinação de matéria estranha _____	29
4.3.2 Determinação de umidade _____	30
4.3.3 Determinação de cinzas totais _____	31
4.3.4 Determinação de cinzas insolúveis em ácido _____	32
4.4 Produções dos extratos _____	34
4.5 Caracterização físico-química dos extratos aquosos _____	35
4.5.1. Determinação do pH _____	35
4.5.2 Determinação da densidade específica _____	36
4.5.3 Determinação do Resíduo Seco _____	37
4.5.4 Determinação do conteúdo de polifenóis totais nas amostras dos extratos _____	38

4.5.5	Quantificação de curcumina por espectrofotometria UV-Vis _____	39
4.6	Ensaio Biológico _____	40
4.6.1	Avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos tradicionais e ayurvédicos. _____	40
4.6.2	Preparo dos inóculos _____	40
4.6.3	Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) através do método de diluição em microplaca _____	40
4.7	Análise Estatística _____	42
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO _____	43
5.1	Análise de Identificação da <i>Curcuma longa</i> L. _____	43
5.1.1	Análise macroscópica dos rizomas de <i>Curcuma longa</i> L. _____	43
5.2	Análise de pureza das amostras de cúrcuma _____	43
5.2.1	Determinação de matéria estranha _____	43
5.2.2	Determinação de umidade _____	44
5.2.3	Determinação de cinzas totais _____	44
5.2.4	Determinação de cinzas Insolúveis em ácido (CIA) _____	45
5.3	Caracterização físico-química dos extratos aquosos _____	45
5.3.1	Determinação do pH _____	45
5.3.2	Determinação da densidade específica _____	47
5.3.3	Determinação do Resíduo Seco _____	48
5.3.4	Determinação de polifenóis totais nos extratos _____	50
5.3.5	Quantificação de curcumina por espectrofotometria UV-Vis _____	53
5.4	Ensaio Biológico _____	55
5.4.1	Avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos tradicionais e ayurvédicos. _____	55
6.	CONCLUSÃO _____	59
7.	REFERÊNCIAS _____	59

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1. Foto do rizoma de <i>Curcuma longa</i> L. _____	16
Figura 2. Estruturas químicas dos pigmentos curcuminóides da <i>Curcuma longa</i> L.	17
Figura 3. Mecanismos potenciais subjacentes ao efeito antibacteriano dos curcuminóides contra <i>S. aureus</i> . (Adaptado de TEOW et al., 2016). _____	22
Figura 4. Amostra do pó do rizoma de <i>Curcuma longa</i> L. doada pela Cooperaçafrão. _____	26
Figura 5. Diagrama esquemático das atividades realizadas durante este trabalho.	28
Figura 6. Amostragem do pó de <i>Curcuma longa</i> L. _____	30
Figura 7. Teste do teor de umidade em amostras de <i>Curcuma longa</i> L. _____	31
Figura 8. Teste do teor de cinzas em amostras de <i>Curcuma longa</i> L. _____	32
Figura 9. Teste do teor de cinzas insolúveis em ácido em amostras de <i>Curcuma longa</i> L. _____	33
Figura 10. Produção dos extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	35
Figura 11. Aferição do pH das amostras dos extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	36
Figura 12. Aferição da densidade das amostras dos extratos de <i>Curcuma longa</i> L.	36
Figura 13. Teste do resíduo seco em extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	37
Figura 14. Teste para quantificação do conteúdo de polifenóis totais. _____	38
Figura 15. Diluição de solução padrão de curcumina _____	39
Figura 16. Ensaio microbiológico utilizando diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	41
Figura 17. Esquema representativo do ensaio de microdiluição para determinação da (CIM). _____	42
Figura 18. Amostras da droga vegetal de <i>Curcuma longa</i> L. doadas pela Cooperaçafrão. _____	43
Figura 19. Equilíbrio tautomérico da curcumina. _____	47
Figura 20. Resultado do rendimento de sólidos totais dos diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	48
Figura 21. Curva de calibração de polifenóis totais utilizando o método Folin-Ciocalteu em diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	51
Figura 22. Resultado do teor de polifenóis totais em equivalente ácido gálico (EAG) mg/g em diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	51

Figura 23. Curva de calibração da curcumina para quantificação em diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	53
Figura 24. Resultado do teor de curcumina (mg/mL) em diferentes amostras de extratos. _____	54

Tabelas

Tabela 1. Lista de Equipamentos _____	29
Tabela 2. Resultados dos testes de qualidade realizados com amostras de <i>Curcuma longa</i> L. utilizadas para a produção dos extratos. _____	44
Tabela 3. Resultados de testes físico - químicos em diferentes extratos aquosos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	46
Tabela 4. Resultados dos experimentos realizados em diferentes extratos de <i>Curcuma longa</i> L. _____	49
Tabela 5. Resultados da IC50 em <i>Staphylococcus aureus</i> . _____	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIA	Cinzas Insolúveis em ácido
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
Cooperaçãofrão	Cooperativa dos produtores de Mara Rosa
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EROS	Espécies reativas de oxigênio
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG	Indicação Geográfica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
MH	Mueller Hinton
MIC	Concentração Inibitória Mínima
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICS	Práticas Integrativas e Complementares em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC/mL	Unidade Formadora de Colônias/ Mililitros
UV/Vis	Ultravioleta/ visível

1. INTRODUÇÃO

O emprego de plantas medicinais como agentes terapêuticos acontece desde a antiguidade e possui aplicação até os dias atuais (SCHAROVSKY, 2014). As plantas possuem grande potencialidade para fornecer novos fármacos, tanto que muitas são fontes de substâncias químicas naturais que podem ser utilizadas na prevenção, tratamento e cura de doenças (MARMITT et al., 2016).

Com isso, há um intenso estudo sobre as propriedades terapêuticas de diversas plantas, dentre elas a *Curcuma longa* L.. Conhecida no Brasil como açafrão da terra e gengibre dourado, a parte utilizada da planta é o rizoma, que externamente apresenta uma coloração amarelo-parda a amarelo-acastanhada e internamente amarelo-alaranjada (SANTIAGO et al., 2015; BRASIL, 2015).

Seu principal marcador químico da classe dos curcuminóides, a curcumina é uma molécula pleiotrópica com a capacidade de ativar diversas vias de sinalização (DEVASSY et al., 2015). Estudos indicam que a curcumina apresenta atividade antiinflamatória, antimicrobiana e atividade antitumoral contra alguns tipos de câncer agressivos e recorrentes (BARANKEVICZ, 2014; GONÇALVES et al., 2014).

A aplicação da cúrcuma na área medicinal ocorre principalmente na medicina tradicional indiana, o Ayurveda. Tal racionalidade médica prescreve o pó do rizoma para casos de inflamação, como também no tratamento contra a doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, constipação intestinal, sinusite, infecções bacterianas, alterações hepáticas, diabetes, feridas, reumatismo, anorexia e no pós parto (LELLI, 2017; LOPES, 2017; MARCHI et al., 2016; KADRI, 2015).

No Brasil, em 2017, o Sistema Único de Saúde (SUS) inseriu a prática ayurvédica nas Práticas Integrativas e Complementares - PIC (BRASIL, 2017). Conforme Tesser (2012), a utilização das PICs é uma opção contra a excessiva medicalização, com o objetivo da normalização dos sistemas orgânicos, atuando principalmente na prevenção das doenças e no envelhecimento com qualidade de vida.

Entre as racionalidades médicas contidas nas PICs, a medicina ayurvédica aborda os problemas de saúde com uma perspectiva integrativa, holística, espiritual e

social centrada na unidade individual do paciente e em suas relações com seu meio (TESSER, 2018).

Dessa maneira, em razão das notáveis potencialidades da *Curcuma longa* L. e devido à necessidade de compreender melhor a atividade biológica dos extratos aquosos e não apenas a atividade do seu principal curcuminóide – curcumina, de forma isolada, o presente trabalho analisou extratos tradicionais e ayurvédicos da referida droga vegetal, com intuito de produzir conhecimento acerca do uso tradicional desta espécie, assim como fomentar a utilização de preparações caseiras utilizando a espécie.

1.1 Curcuma longa L.

1.1.1 Origem, características botânicas, organolépticas e plantio

A *Curcuma longa* L. é uma planta pertencente à família *Zingiberaceae*. O gênero *Curcuma* possui mais de 70 espécies (ARTHASARATHY et al., 2008; MURNIGSIH et al., 2005). Originária da Índia e do sudeste da Ásia é popularmente conhecida no Brasil como “açafraão terra”, nos países de língua inglesa recebe o nome de “*turmeric*” e em países do Oriente como na Índia é nomeada como “Hald” em hindi e “Harida” em sânscrito (BRASIL, 2015; PARTHASARATHY et al., 2008; NAGHETINI, 2006; GODGE, 2000, GOVINDARAJAN, 1980).

Mundialmente conhecida, a cúrcuma vem sendo utilizada nos setores têxtil, alimentício e farmacêutico desde a antiguidade (SINGH, 2003). Difundida no Brasil na década de oitenta, tal espécie se desenvolve em solo úmido e argiloso, portanto, se adapta bem na maioria dos países tropicais. Em território nacional é cultivada principalmente nos estados de Goiás, Mato Grosso e São Paulo (MARCHI et al., 2016; REIS, 2016; ALMEIDA, 2006)

É uma planta herbácea, perene, aromática, com ramificações laterais compridas – Figura 1 (AGGARWAL, 2005). Do rizoma saem folhas oblongas de coloração verde-claro e possuem aroma pungente picante e flores amareladas (CHAN, 2009). Propagada vegetativamente, o plantio pode se dar diretamente no solo por meio do transplântio do bulbo (rizomas primários) ou por meio dos rizomas secundários conhecidos como “dedos” ou “piões” (MAIA et al., 2004).

Figura 1. Foto do rizoma de *Curcuma longa* L.



Fonte: claudiaroma.blogspot.com/search?q=curcuma

O plantio ocorre nos meses de agosto a setembro e os rizomas podem ser colhidos, dependendo das condições climáticas, de seis a dez meses após o cultivo (MARTIN, RUSING, 1992). Segundo os trabalhos de Goto (1993) e de Cecílio Filho (1996), a última dezena do mês de novembro constitui a melhor época de plantio da cúrcuma, quando já se iniciou o período chuvoso e os rizomas - sementes se encontram brotados.

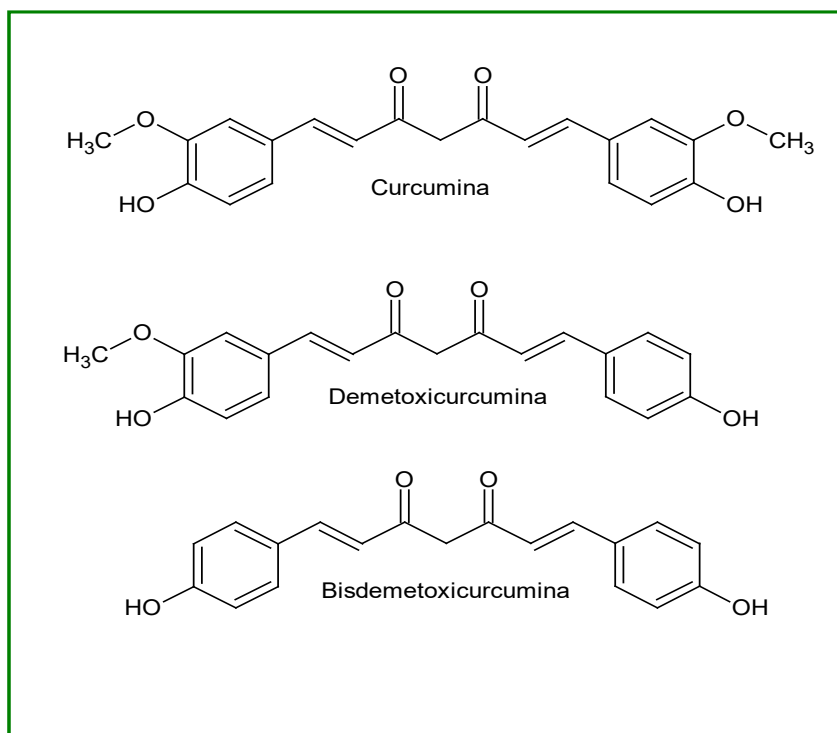
Vários fatores tais como: cultivo, tipo de plantio, solo, disponibilidade hídrica, época de colheita, clima entre outros influenciam na composição química do rizoma. Desse modo, a cúrcuma apresenta uma composição química que varia de 30 a 50% de amido; 6 a 10% de proteína; 6,5 a 8,5% de cinzas; 2 a 6% de fibras; 3 a 6% de óleo volátil e 2 a 8% de curcuminóides (GOVINDARAJAN, 1980).

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999), a droga vegetal possui gosto amargo quando mastigada, de modo que observa-se cor amarela na saliva. De acordo com Himesh (2011), o pó dos rizomas apresenta-se com coloração laranja amarelada, com odor e sabor característico. O aroma dos rizomas de *Curcuma longa* L. está relacionado com a existência de óleos voláteis e fixos, as oleoresinas (SIMÕES et al., 2003).

1.1.2 Curcuminóides

Segundo Goel et al. (2008), os representantes dos curcuminóides, como a curcumina (I), desmetoxicurcumina (curcumina II) e bisdesmetoxicurcumina (curcumina III), podem ser encontrados respectivamente em aproximadamente 77%, 17% 3% dos produtos comerciais à base de cúrcuma.

Figura 2. Estruturas químicas dos pigmentos curcuminóides da *Curcuma longa* L.



Fonte: Almeida (2006).

Os curcuminóides são compostos polifenólicos, análogos estruturais que apresentam a porção β -dicetona em comum, diferenciando-se apenas pela quantidade de grupos metoxila (-OCH₃) presente na estrutura química (JURENKA, 2009). Conforme Krishnaswamy (2008), a estrutura da curcumina apresenta dois grupos metoxila, da desmetoxicurcumina contém apenas um grupo metoxila e a bisdesmetoxicurcumina não apresenta o grupo(-OCH₃).

O pigmento curcumina é um fitoquímico polifenol e hidrofóbico, o pó é cristalino, amarelo-alaranjado praticamente insolúvel em água e éter, porém solúvel em etanol e em acetona (GRYNKIEWICZ, SLIFIRSKI, 2012). Possui composição atômica

$C_{21}H_{20}O_6$, com massa molecular correspondente a 368,39 g/mol e um ponto de fusão de 179 - 183°C (VYAS et. al., 2013; BASNET, SKALKO-BASNET, 2011; GOVINDARAJAN,1980).

A biossíntese dos curcuminóides ocorre a partir do ácido cinâmico pela via do ácido chiquímico. O ácido cinâmico é oriundo da desaminação do aminoácido fenilalanina. Dessa forma, o ácido cinâmico participa de reações de oxidação e metilação, em que se tem como produto o ácido ferúlico. Para a formação de uma molécula de curcuminóide, duas moléculas de ácido ferúlico participam de uma reação de condensação (COLINNO, 2014).

Conforme Ma et al. (2017), os curcuminóides possuem uma baixa estabilidade na presença da luz e quando expostos a altas temperaturas. Além disso, devido sua baixa solubilidade em água influenciar na estabilidade, há uma biodisponibilidade reduzida em sistemas aquosos (LI et al., 2015).

1.2 Atividade Biológica

1.2.1 Atividade antioxidante

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são radicais livres derivados do oxigênio, compreendem moléculas de oxigênio com elétrons desemparelhados, ou moléculas não radicalares altamente reativas, e são geradas por vários fatores exógenos e endógenos (LIMA,2017).

De acordo com Campos e Leme (2018), o estresse oxidativo é um distúrbio metabólico no qual os radicais livres levam injúrias celulares devido a reações de óxido-redução com moléculas orgânicas, tais como fosfolipídios, proteínas e DNA. Essas injúrias podem provocar perda da função celular e por consequência transtornos importantes nos sistemas orgânicos.

Diversos trabalhos têm investigado a ação da curcumina, principal curcuminóide encontrado na cúrcuma, como agente antioxidante em diferentes modelos. Yue et al. (2014) atribui essa atividade antioxidante ao envolvimento das metoxilas e das hidroxilas fenólicas. Estudos do grupo de Webber et al. (2005), indicam que o grupo metoxila central da curcumina é importante para sua atividade antioxidante, já Jovanovic (2001) hierarquiza as propostas, afirmando que a

subunidade metileno faz parte do mecanismo preferencial para a doação de hidrogênio

Resultados experimentais de Lako et al. (2006) com decoctos de cúrcuma indicaram a presença de um alto valor de polifenóis totais e também grande quantidade de fisetina, quercetina e miricetina. Já estudos com extratos hidroalcoólicos de 9 espécies vegetais da Malásia mostraram que a cúrcuma foi a que apresentou o maior conteúdo total de antioxidantes (SUMAZIAM et al., 2010).

Ao pesquisar a atividade antioxidante de 13 especiarias em água quente, Kim et al. (2011) concluiu que o açafrão da terra e a maçã exibiram atividades de eliminação de radicais hidroxila mais altas, entre as EROs, os radicais hidroxila são os radicais mais reativos e com alto potencial para iniciar o dano às células.

Em preparações tópicas utilizando extratos hidroalcoólicos de *Curcuma longa* foi observada melhora na ferida, para Chusri et al. (2013). A melhora significativa pode estar associada à potente atividade antioxidante dos curcuminóides contra os radicais livres, pois os curcuminóides são essenciais no processo de cura e podem desencadear vários benefícios na cicatrização de feridas.

Ao testar *Curcuma longa* no tratamento de feridas, Kumar e colaboradores (2018) notaram que a cúrcuma atua tanto na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) como na inibição da atividade da enzima iNOS (óxido nítrico sintase) e também é efetiva no aumento da catalização pela SOD (Enzima Superóxido dismutase) da transformação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2). Dessa maneira, há um aumento da defesa celular contra a toxicidade do ânion superóxido e redução das espécies reativas de oxigênio que geralmente estão envolvidas em processos inflamatórios.

Já estudos de Kulac et al. (2013) sugerem que a cúrcuma age como cicatrizante de feridas, pois aumenta a quantidade de neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, essas últimas células se proliferam e migram da borda da ferida para aparecerem na epiderme, garantindo assim o provimento de células necessário para cobrir a ferida.

Estudos relacionam o estresse oxidativo com a doença COVID-19. Infecções virais respiratórias associadas a diferentes processos, dentre eles a produção de citocinas e a inflamação, podem ter como um dos mecanismos desencadeadores o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e o potencial redox,

caracterizando um estado de estresse oxidativo crucial para a replicação viral e as manifestações da doença. Assim, compostos com propriedades antioxidantes podem ser considerados uma tentativa de reduzir a “tempestade” de citocinas associadas à infecção pelo referido vírus (DIAS et al., 2020)

Em resposta à crise do COVID-19, o governo indiano lançou um conjunto de dez diretrizes intitulado "*Medidas de reforço da imunidade do Ayurveda para o autocuidado durante a crise do COVID-19*". Entre as medidas preventivas para o manejo da doença está a utilização do leite dourado (leite morno com cúrcuma), sua utilização tem o objetivo a redução do estado inflamatório que favorece a infecção e evolução da COVID-19 (CARVELLI et al., 2020; RAJKUMAR, 2020).

1.2.2 Atividade Antitumoral

O câncer configura-se como um grave problema de saúde pública e é apontado como uma das principais causas de mortes em países desenvolvidos e em desenvolvimento (LIMA; LIRA, 2020).

Conforme o Instituto Nacional de Câncer - INCA (2020), esse termo, câncer, abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância.

Otoni e Nardin (2014) apontam que a curcumina, o principal curcuminóide encontrado na cúrcuma, é um fitoquímico muito estudado, sobretudo pela atividade anticarcinogênica, por meio da indução de apoptose – por atuar na restauração da expressão das proteínas supressoras de tumores como a p53 e por agir no bloqueio de proliferação e redução da angiogênese de células cancerosas (MISHRA, DAS, 2015)

Panda et al. (2017) aponta que os curcuminóides ocupam posição de destaque no ranque especial de adjuvantes no tratamento contra o câncer devido à sua melhor taxa de sucesso em quimioterápicos, pois estudos indicam que ela aumenta eficiência terapêutica dos quimioterápicos devido o mecanismo de inibição do transportador ABC e por aumentar a biodisponibilidade de quimioterápicos de uso oral.

Ao testar extratos etanólicos de açafrão em células de carcinoma ascítico de Ehrlich, um tipo de adenocarcinoma murino de mama espontâneo, Chakravarty e Yasmin (2005) notaram que a cúrcuma ativou resposta imune em linfócitos murinos e

a desintegração da membrana plasmática levando à apoptose das células cancerosas.

Quando testou um extrato supercrítico e hidroalcoólico de açafrão em células BxPC3 e Panc-1 (adenocarcinomas pancreáticos), Ramachandran (2010) obteve resultados que sugeriram que o extrato supercrítico e hidroalcoólico de açafrão apresentou propriedades anticâncer semelhantes à curcumina, e ainda causou morte em 96% das células tumorais, já a gemcitabina utilizada no tratamento adjuvante do câncer de pâncreas, induziu apenas 70% e 58% de morte em células tumorais BxPC3 e Panc-1, respectivamente.

Extratos de *C. longa* testados em linhagens celulares - A549 (células de câncer de pulmão) inibiram completamente a atividade da telomerase em doses superiores a 0,114 mg/mL, sendo que foi demonstrado que a telomerase é ativa em mais de 85% dos cânceres incluindo câncer de pulmão (MOHAMMAD, 2010).

1.2.3 Atividade antimicrobiana

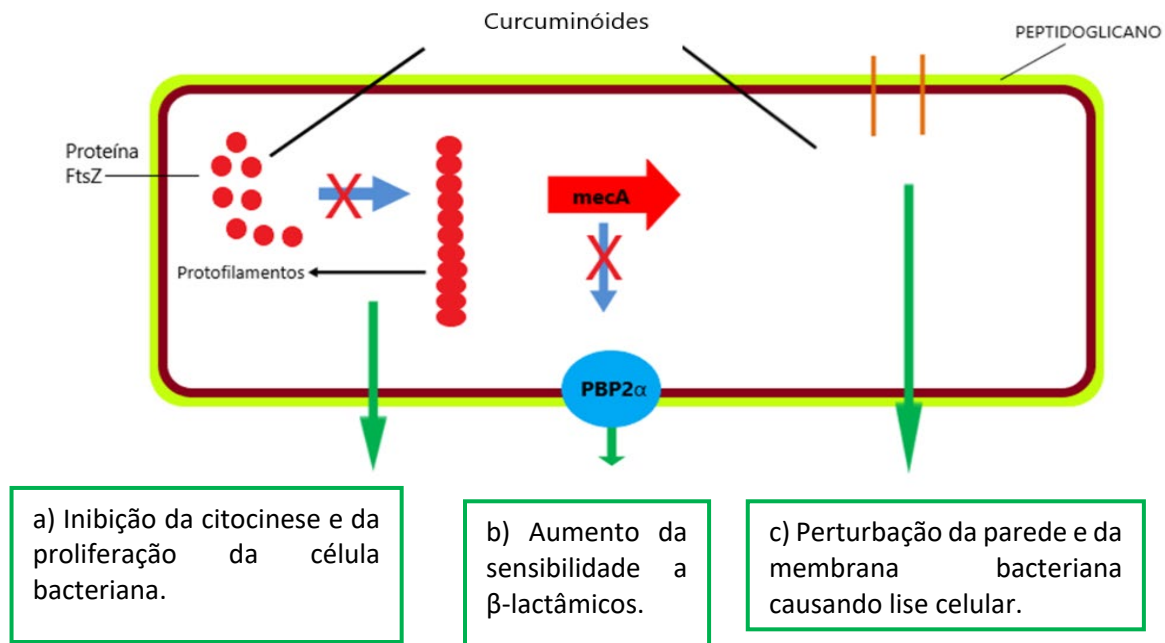
Vários autores relataram a atividade antimicrobiana da cúrcuma. Figueira (2017) também verificou que o extrato de cúrcuma auxiliou os macrófagos a controlarem a infecção por *P. aeruginosa*. Um dos mecanismos de virulência dessa bactéria consiste na sua capacidade de vencer a resposta imune inata e sobreviver no hospedeiro devido a presença de cápsula polissacarídica que protege a bactéria da fagocitose.

Ao testar três formas de extratos: em água, em metanol e em acetato de etila, Kim et al. (2005) sugeriram que os extratos eram eficientes contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

Já os resultados apresentados por Hegde (2012) revelaram que extratos aquosos de cúrcuma com a concentração de 75% apresentaram uma maior zona de inibição de 13 mm contra *Staphylococcus aureus* e a concentração de 50% apresentou a melhor zona de inibição de 15,66 mm contra *Candida albicans*.

Em testes conduzidos por Mun (2014), a curcumina promoveu a inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus*, uma bactéria gram-positiva, resistente à meticilina (MRSA), já Moghaddam (2009), mostrou ação sinérgica da curcumina contra *Staphylococcus aureus* quando utilizada em dose subinibitória em combinação com vários outros antibióticos como cefixima, cefotaxima, vancomicina e tetraciclina.

Figura 3. Mecanismos potenciais subjacentes ao efeito antibacteriano dos curcuminóides contra *S. aureus*. (Adaptado de TEOW et al., 2016).



Em (a) curcumina pode se ligar às proteínas FtsZ, inibindo assim a montagem de protofilamentos. Como consequência há supressão da formação do anel Z levando à inibição da citocinese e proliferação bacteriana. Em (b), no caso do MRSA, a curcumina pode inibir a transcrição do gene *mecA*, causando redução da expressão das proteínas PBP2. Como resultado, MRSA pode ser sensibilizado para a ação antibacteriana de antibióticos β -lactâmicos, como penicilina e meticilina. Em (c) a ligação entre curcumina e peptidoglicano na parede celular de *S. aureus* podem desencadear danos na parede celular e na membrana, levando à lise celular de *S. aureus*.

1.3 Métodos de Extração de Princípios Ativos em Planta

A extração tem como fundamento a separação de um componente ou componentes específicos da droga vegetal sob ação de um solvente com determinado grau de polaridade específico e quando em contato com a matriz vegetal, o solvente é capaz de extrair os constituintes químicos solúveis da planta (CHOZE, 2004)

1.3.1 Decocção

A decocção é um processo tradicional de preparo, em que partes da planta são colocadas em contato com a água em ebulição, sua utilização deve ser restrita devido à alta temperatura da água, no entanto, é muito utilizada na obtenção de chás (PACHU, 2007).

Esse método é indicado para partes da planta com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas. Geralmente o tempo de cozimento pode variar de 5 a 20 min. A vantagem da técnica é a possibilidade de extração dos princípios ativos da droga vegetal (GARLET, 2019; RAMOS, 2015).

1.3.2 Decocção ayurvédica

A decocção ayurvédica consiste na obtenção de um extrato denominado *kwaatha*. Tal método tem como objetivo a extração de todos os princípios ativos solúveis em água. Assim, o processo se dá através da fervura do material vegetal em água até que o decocto seja reduzido em $\frac{1}{4}$ do volume inicial (SAVRIKAR, RAVISHANKAR, 2010).

1.3.3 Infusão

A Infusão é um método de extração de ativos de plantas, também muito utilizado para a obtenção de chás de plantas medicinais. O processo se dá com a utilização da água como solvente, e após seu aquecimento à temperatura de ebulição, a água é vertida sobre a droga vegetal, em seguida, deve-se tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado (PACHU, 2007)

Esse método é indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida (folhas, flores, inflorescências e frutos) e para substâncias ativas voláteis. A vantagem desse método é a sua facilidade de realização e a principal desvantagem é a extração parcial dos princípios ativos (GARLET, 2019; RAMOS, 2015).

1.4 Medicina ayurvédica no Sistema Único de Saúde

Estabelecida pelo Ministério da Saúde em 2006, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares apresenta diversas formas e práticas em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 2006). De acordo com Luz (2005), o histórico da utilização de práticas terapêuticas não hegemônicas é milenar, destacando que os indígenas já faziam uso delas em seus rituais de cura.

Conforme o documento *“Uso de Medicamentos e Medicalização da vida: recomendações e estratégias”*, publicado pelo Ministério da Saúde (2019), uma das estratégias para promover articulações intersetoriais necessárias para desmedicalizar o cuidado é o fortalecimento das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS).

No Brasil, o Ayurveda é reconhecido como Prática Integrativa e Complementar de Saúde desde março de 2017, através da Portaria nº 849 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). Contudo, sua utilização no sistema público de saúde possui um histórico anterior, que data da década de 1980 com a ampliação da meditação no país (NERY, 2019).

O Ayurveda em seu sentido literal significa o conhecimento (veda) da longevidade (ayus) da vida e é descrito pelo Ministério da Saúde como uma maneira de viver, uma abordagem de cuidado do mundo, o que pode ser entendido como um caminho de adoção de hábitos para se cooperar com a natureza e viver em harmonia com ela, tornando-se, portanto, um sistema médico (SVOBODA, 2010 apud NERY, 2019, p.3).

Dessa forma, o Ayurveda se concentra na prevenção de doenças e na otimização da vitalidade, tanto quanto na remoção da doença. É uma abordagem holística da saúde que inclui o equilíbrio dos três fatores biológicos conhecidos como dosha (Vata, Pitta e Kapha) junto com aspectos da vida em uma filosofia onde satma (mente), atma (espírito), sharira (físico) e indriya (órgãos dos sentidos ou intelecto) são considerados um todo integrado (MUKHERJEE, 2016).

Para Mendes (2019, p.302), os benefícios das Práticas Alternativas e Complementares de saúde são muitos, através da prática clínica pode-se notar entre os pacientes no tratamento de câncer:

Relaxamento e bem-estar, alívio da dor e da ansiedade; melhora o vínculo com o profissional e a confiança na cura; melhor qualidade de vida,

diminuição no uso de medicamentos; melhora o sistema imunológico; diminui as reações adversas dos medicamentos.

1.5 Cooperaçafrão

A Cooperaçafrão, também conhecida como Cooperativa dos produtores de Mara Rosa, situa-se no município de Mara Rosa, região com povoamento desde 1742, quando Amaro Moreira Leite, no comando de uma bandeira, encontrou grande quantidade de ouro na passagem de um rio, mais tarde denominado Rio do Ouro. O topônimo é em homenagem às filhas do fundador da nova povoação: Rosa Maria e Maria Rosa (IBGE, 2020).

O município está localizado no norte do estado de Goiás, situado aproximadamente a 150 Km da divisa do Estado de Goiás com o Estado do Tocantins (IBGE, 2020). A introdução do açafirão no município ocorreu em razão do garimpo de ouro. Os garimpeiros utilizavam a planta para marcar as áreas onde poderia existir ouro e para temperar os alimentos. A cúrcuma encontrou na região condições de solo e clima favoráveis, devido ao seu valor como corante e tempero, o cultivo aumentou (BORGES, 2009).

Conforme dados do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2016), a região do município de Mara Rosa é a primeira do estado de Goiás a ter indicação geográfica (IG) – selo conferido a produtos ou serviços característicos do seu local de origem, o que lhes atribui valor intrínseco, identidade própria, renome e os torna mais competitivos no mercado.

Atualmente, o município de Mara Rosa é conhecido como a capital do açafirão, respondendo por cerca de 90% da produção goiana. Somado a isso, a região Norte concentra hoje cerca de 250 produtores, espalhados nos municípios de Amaralina, Alto Horizonte, Estrela do Norte e Formoso. De acordo com o presidente da Cooperaçafrão, Arlindo Simão Vaz, a produção gira em torno de 800 a mil toneladas, a cada 200 hectares de terra, anualmente. E exportam cerca de 3%, com vendas para países como Índia e Israel (FAEG, 2018).

Dessa maneira foi eleita a empresa para subsidiar a oferta de droga vegetal e rizomas para os ensaios desenvolvidos neste trabalho.

Figura 4. Amostra do pó do rizoma de *Curcuma longa* L. doada pela Cooperaçafrão.



2. JUSTIFICATIVA

Diante da notável gama de potencialidades da cúrcuma e com a inclusão do Ayurveda dentro das PIC no SUS - BRASIL (2017) torna-se necessário a produção de evidências que venham a corroborar cientificamente a forma de uso mais adequada das espécies de interesse terapêutico nessa racionalidade, para o uso pela população.

O trabalho também irá contribuir para avaliar os aspectos de qualidade do produto fornecido pela cooperativa Cooperaçafrão, do município de Mara Rosa/GO, atualmente exportador de cúrcuma para a Índia e detentor do registro de indicação geográfica (IG), na modalidade de indicação de procedência, para o açafrão da terra - *Curcuma longa* L. (BRASIL, 2016).

3. OBJETIVOS

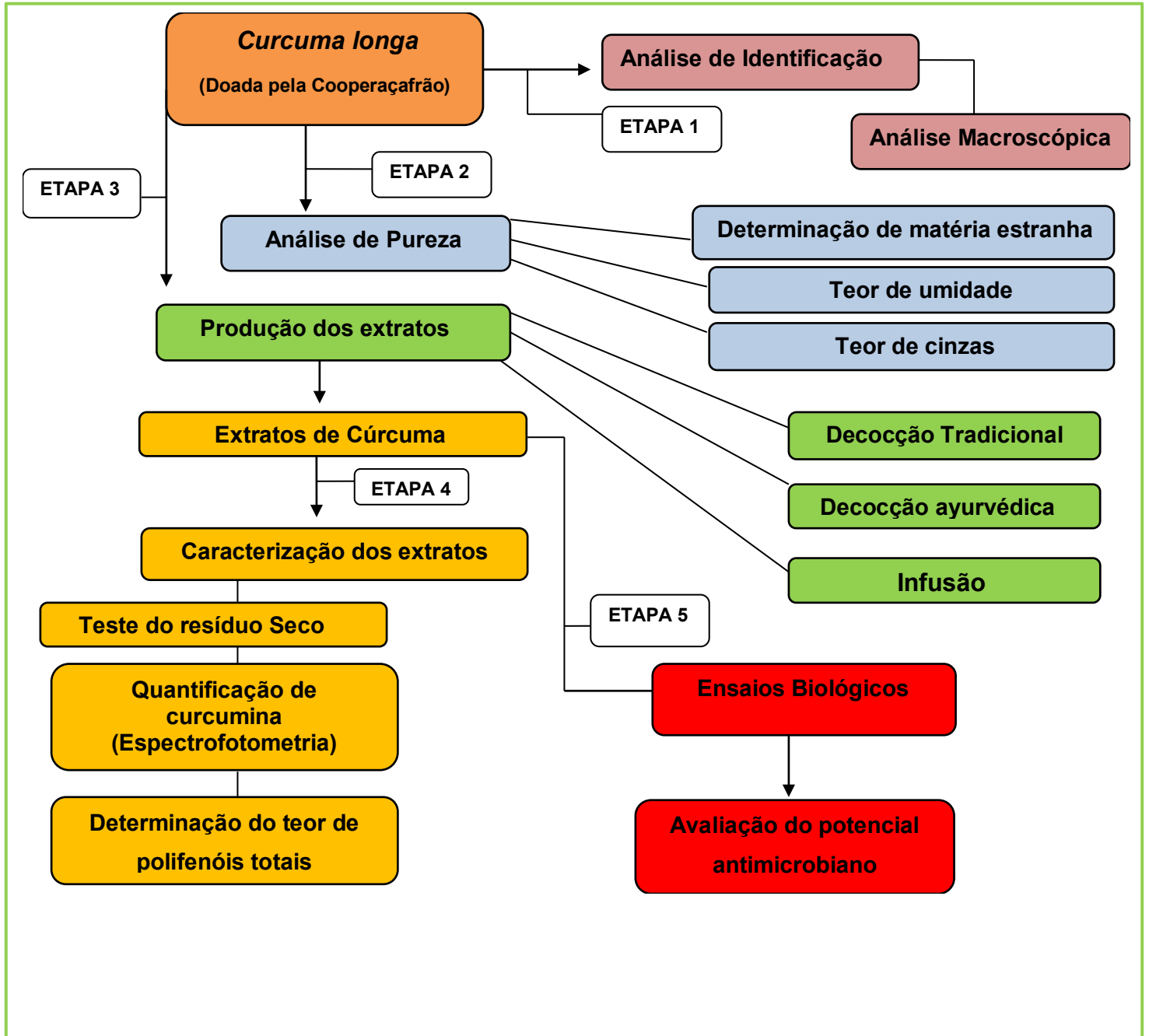
3.1. Objetivo geral

Comparar a eficácia de extratos tradicionais (infusão e decocção) e ayurvédicos de *Curcuma longa* L. em relação à atividade antimicrobiana.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar análises de identificação e pureza da droga vegetal e rizomas e dessecados de cúrcuma;
- Produzir extratos através de três formas de extração: infusão, decocção tradicional, e decocção ayurvédica;
- Realizar caracterização físico-química dos extratos aquosos;
- Quantificar a atividade antimicrobiana frente a bactérias Gram positiva e Gram negativa, dos extratos produzidos.

Figura 5. Diagrama esquemático das atividades realizadas durante este trabalho.



4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Equipamentos

A lista de equipamentos utilizados neste estudo está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Lista de Equipamentos

Equipamentos	Modelo	Fabricante
Chapa aquecedora	LS 61-220	Logen Scientific, Brasil.
Balança analítica	Marte -AY 220	Shimadzu, Brasil.
Densímetro	DMA 4500 M	Anton Paar, USA.
Espectrofotômetro	U-3900H	Hitach, USA.
Estufa	LUCA 80-1000	Lucadema, Brasil.
Estufa bacteriológica	Q316m	Quimis, Brasil, Brasil
Leitora de placa de Elisa	Modelo Polaris	Celer, Brasil.
Mufla	Analógico até 1.200°C	Magnus, Brasil.
pHmetro	PG 1800	Gehaka, Brasil.
Vortex	LSM56-111	Logen, Brasil.

4.2 Análise de Identificação da *Curcuma longa* L.

4.2.1 Análise macroscópica dos rizomas de *Curcuma longa* L.

Foram analisadas à vista desarmada as características macroscópicas e organolépticas dos rizomas e da droga vegetal de *Curcuma longa* L. (BRASIL, 2019).

4.3 Análise de pureza das amostras de cúrcuma

4.3.1 Determinação de matéria estranha

Para determinar a porcentagem de matéria estranha na amostra, foi seguido o método descrito na literatura - Brasil (2019). Para isso, realizou-se amostragem por quarteamento do pó do rizoma seco, as porções coletadas para amostragem foram

separadas, identificadas e espalhadas sobre o papel formando uma camada fina, conforme demonstrado na Figura 6.

Figura 6. Amostragem do pó de *Curcuma longa* L.



Abaixo, equação para o cálculo da porcentagem de matéria estranha na amostra:

$$\text{Material estranho}_{(0\%)} = \frac{P_2 \times 100}{P_1}$$

Onde:

P1= massa da amostra (g)

P2 = massa do material estranho (g).

4.3.2 Determinação de umidade

Para analisar o teor de água, três gramas das amostras foram dessecadas a 105 ± 2 °C até a massa constante. Neste ensaio, utilizaram - se amostras: (1) pó do rizoma e (2) droga vegetal. Pesou-se três gramas da amostra (1) e (2) em diferentes pesa-filtros tarados previamente dessecados nas mesmas condições adotadas para a amostra (Figura 7a).

Em seguida, as amostras foram dessecadas a 105 °C em estufa (Figura 7b), durante 5 horas, até a massa constante. Foi calculado a porcentagem de água em relação à droga seca. Os testes de teor de água para amostras (1) e (2) foram realizados cada um em triplicata, conforme metodologia da Farmacopéia Bras. 6ª ed.,

(BRASIL, 2019). O cálculo expressa a porcentagem de água em relação à massa total da amostra.

Abaixo, equação para o cálculo do teor de umidade da amostra:

$$\text{Umidade}(\%) = \frac{P_u - P_s}{P_a} \times 100$$

Onde:

P_u= massa úmid;

P_s= massa seca (g);

P_a= massa total da amostra (g).

Figura 7. Teste do teor de umidade em amostras de *Curcuma longa* L.



(a)



(b)

Na figura (7a) - pesagem de três gramas de amostra de cúrcuma em pesa-filtro previamente tarado. Figura (6b) - estufa onde as amostras foram dessecadas a 105 °C durante 5 horas.

4.3.3 Determinação de cinzas totais

O teste do teor de cinzas visa determinar a porcentagem de materiais inorgânicos presentes na amostra. Dessa forma, foram utilizados três gramas das amostras: (1) pó do rizoma e (2) droga vegetal. As pesagens foram realizadas em

cadinho de porcelana previamente tarado. Em seguida a amostra foi distribuída uniformemente no cadinho e incinerada na mufla a 600 °C por cinco horas (Figura 8). Por fim, o cadinho foi resfriado em dessecador e pesado. Os testes foram realizados em triplicata seguindo o método descrito na Farmacopéia Bras. 6ª ed. (BRASIL, 2019).

Figura 8. Teste do teor de cinzas em amostras de *Curcuma longa* L.



Amostra de cúrcuma em mufla para incineração a 600 °C.

Abaixo, equação para o cálculo do teor de cinzas da amostra:

$$\text{Cinzas(\%)} = \frac{P_r}{P_u} \times 100$$

Onde:

Pr = massa de cinzas (g);

Pu = massa amostra (g).

4.3.4 Determinação de cinzas insolúveis em ácido

A determinação de cinzas insolúveis em ácido permite a verificação de contaminantes como resíduo de terra ou areia, geralmente observada em raízes (FRANICISCONI, 2014). Para isso, o material obtido na etapa de determinação de cinzas totais foi fervido em chapa aquecedora com 25 mL de ácido clorídrico 7%, por cinco minutos (Figura 9a), em cadinho coberto com vidro de relógio.

O vidro de relógio foi lavado com 5mL de água quente juntando a água de lavagem ao cadinho, o resíduo insolúvel em ácido foi recolhido, sobre papel de filtro (Figura 9b), isento de cinza, posteriormente foi lavado com água quente até que o filtrado se mostrasse neutro. O papel de filtro contendo o resíduo foi transferido para o cadinho original, e incinerado a 500 °C em mufla até a massa constante. Foi calculada a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido em relação à droga seca ao ar.

Figura 9. Teste do teor de cinzas insolúveis em ácido em amostras de *Curcuma longa* L.



(a)



(b)

(a) - cinzas tratadas com ácido clorídrico 7%. (b) cinzas posteriormente filtradas.

Abaixo, equação para o cálculo do teor de Cinzas Insolúveis em Ácido (CIA):

$$\text{Cinzas insolúveis em ácido (\%)} = \frac{P_{ci} \times 100}{P_u}$$

Onde:

P_{ci} = massa do resíduo insolúvel em ácido (g);

P_u = massa amostra (g).

4.4 Produções dos extratos

Utilizou-se uma metodologia comparativa entre três formas de extração, que se baseiam no uso popular, sendo elas: infusão, decocção tradicional e decocção segundo metodologia ayurvédica. Para a produção de extratos pelo método de decocção tradicional (Figura 10a). Inicialmente, foram pesados em balança analítica 6,25 gramas do pó de cúrcuma, em seguida a porção foi transferida para um béquer e foram adicionados 100mL de água destilada. Conforme a literatura ayurvédica é indicado que a proporção entre a massa da droga vegetal e o volume do extrato seja 1/16, por esse motivo foram pesados 6,25 gramas de cúrcuma e utilizados 100 mL do solvente (SAVIKAR, RAVISHANKAR, 2010).

O sistema foi mantido em aquecimento em chapa aquecedora até o início ebulição do solvente, por aproximadamente quinze minutos. O ensaio foi realizado em quintuplicata, obtendo-se ao final cinco amostras de extrato aquoso por decocção tradicional, seguiu-se a metodologia descrita na Farmacopéia Bras. 6^a. Ed (BRASIL, 2019).

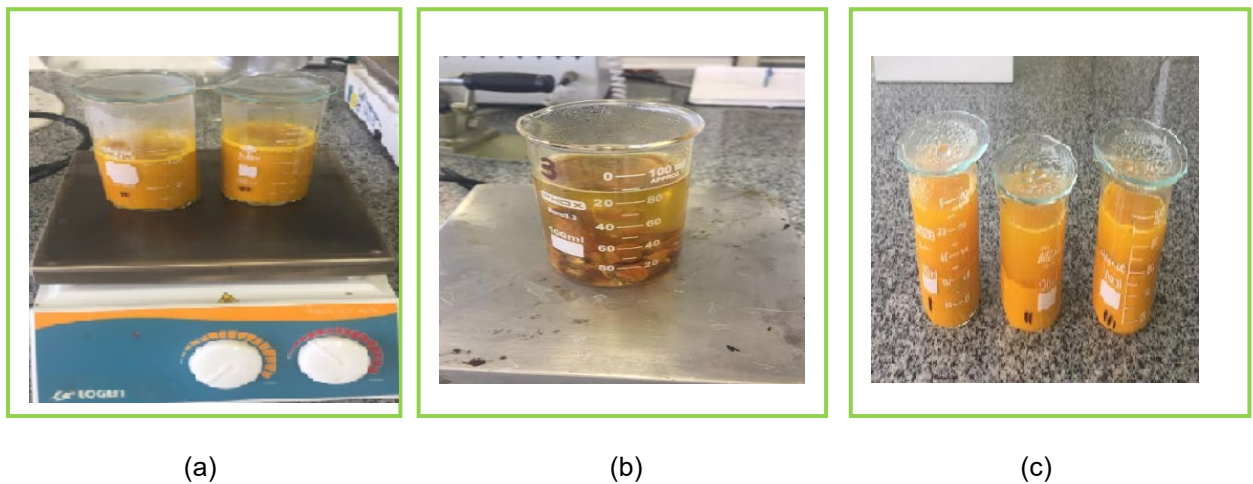
No método de extração por decocção ayurvédica ao final tem-se a produção um extrato denominado *kwaatha* (Figura 10b). Tal método tem como objetivo a extração de todos os princípios ativos solúveis em água. Assim, o processo se dá através da fervura do material vegetal em água até que o decocto seja reduzido em 1/4 do volume inicial.

Dessa forma, foram pesados 6,25 gramas de rizoma bruto de cúrcuma e logo em seguida a amostra foi transferida para um béquer onde foram adicionados 100 mL de água destilada. Neste método o sistema foi mantido em aquecimento em chapa aquecedora até a obtenção de 25 mL do extrato, por aproximadamente duas horas, conforme as determinações descritas no método de Savikar e Ravishankar (2010). As amostras de extrato obtidas através do método de extração por decocção ayurvédica também foram realizadas em quintuplicata.

No preparo dos infusos (Figura 10c), seguiu-se a metodologia descrita no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 2^a edição (BRASIL, 2021). Assim, 6,25 gramas do pó do rizoma seco foram pesados no béquer, em seguida 100 mL de água destilada foram transferidos para o béquer que foi mantido em aquecimento em chapa aquecedora, para isso a temperatura do sistema foi

acompanhada, ao entrar em ebulição à aproximadamente 98,0 °C, a chapa foi desligada e a água contida no béquer foi vertida sobre a amostra de cúrcuma. Misturou-se o pó do rizoma com a água com auxílio de um bastão de vidro, para favorecer a extração dos constituintes da droga vegetal. O sistema foi mantido em abafado por quinze minutos e o ensaio foi realizado em quintuplicata como nos demais métodos.

Figura 10. Produção dos extratos de *Curcuma longa* L.



(a) - decocção tradicional, (b) - decocção ayurvédica, (c) - infuso

4.5 Caracterização físico-química dos extratos aquosos

4.5.1. Determinação do pH

Para a determinação do pH dos extratos, seguiu-se a metodologia descrita na Farmacopéia Bras. 6ª ed. (BRASIL, 2019), assim os eletrodos foram imergidos nas amostras para leitura do pH e os dados foram registrados até a estabilização dos valores na segunda casa decimal, os eletrodos foram lavados com água destilada após a leitura de cada replicata (Figura 11).

Figura 11. Aferição do pH das amostras dos extratos de *Curcuma longa* L.

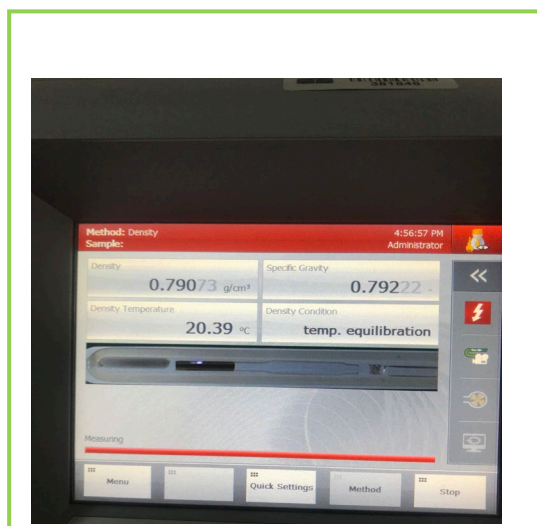


4.5.2 Determinação da densidade específica

Para determinar as densidades dos extratos foi utilizado o medidor de densidade digital (Figura 12).

O valor da densidade e temperatura foram registrados, o tubo foi lavado com jatos de água destilada entre cada leitura das replicatas, todas leituras foram realizadas em triplicata (Instruction Manual - Anton Paar, 2005).

Figura 12. Aferição da densidade das amostras dos extratos de *Curcuma longa* L.

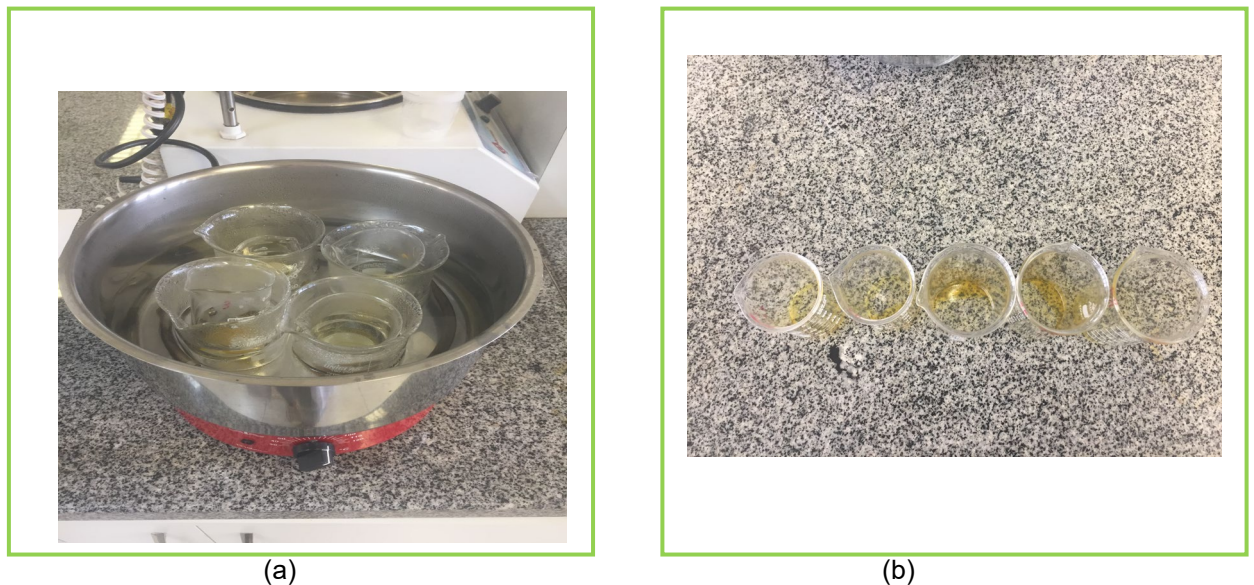


4.5.3 Determinação do Resíduo Seco

A determinação do resíduo seco tem como objetivo quantificar a matéria não volátil, ou seja, o teor de substâncias extraíveis. A metodologia segue o descrito na Farmacopéia Bras. 6^a ed. (BRASIL, 2019). Assim, transferiu-se 2 mL de extrato para béquer previamente tarado, pesou-se a massa do extrato e em seguida a amostra foi evaporada até secar em banho-maria (Figura 13a) e dessecada em estufa a 105 °C, por 3 horas. O béquer contendo o resíduo seco foi deixado em dessecador sobre ação do dessecante sílica-gel até atingir temperatura ambiente (Figura 13b).

Após o sistema entrar em equilíbrio térmico, o béquer foi pesado e calculada a massa do resíduo seco - massa sobre o volume (g/mL). O ensaio do resíduo seco foi realizado para cada uma das cinco quintuplicatas obtidas pelos métodos decocção tradicional, decocção ayurvédica e infusão.

Figura 13. Teste do resíduo seco em extratos de *Curcuma longa* L.



a) - evaporação em banho-maria da fração volátil do extratos de *Curcuma longa* L.. b) - fração solúvel que permanece após evaporação do solvente volátil.

4.5.4 Determinação do conteúdo de polifenóis totais nas amostras dos extratos

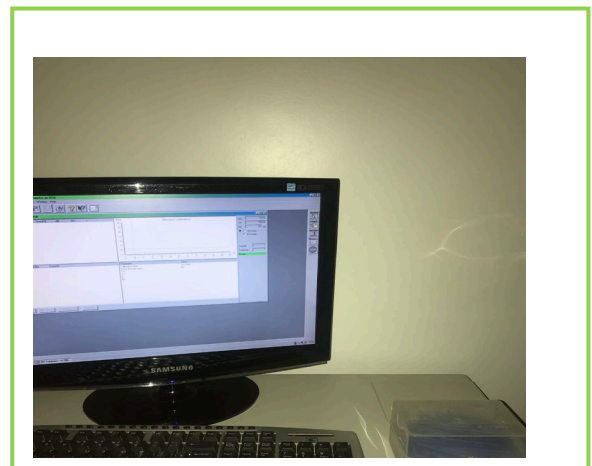
Para determinar o teor polifenóis totais nos extratos de cúrcuma foi utilizada a metodologia analítica conforme o descrito por Singleton e Rossi (1965) com adaptações. Os compostos fenólicos foram determinados por meio da utilização do reagente de Folin-Ciocalteu. Para isso, as amostras dos extratos foram diluídas na proporção (1/50) e em seguida, transferiu-se 50 μ L das amostras de extrato para tubo de ensaio. Adicionou-se em cada tubo 3,95 mL de água destilada e 250 μ L do reagente de Folin. Esperou-se 3 minutos e foram adicionados 750 μ L da solução de carbonato de sódio 20%, o conteúdo dos tubos foi homogeneizado utilizando vortex e as amostras foram guardadas em uma caixa fechada no escuro por 2 horas (Figura 14a). Por fim, a leitura da absorbância foi realizada por espectrofotometria no UV/Vis a 750 nm (Figura 14b).

A quantificação dos polifenóis totais foi realizada em triplicata a partir de uma curva de calibração realizada com ácido gálico nas concentrações de 50; 100; 150; 200; 250; 300; 400; e 500 mg/L e expresso como massa equivalentes de ácido gálico por massa de extrato seco (EAG mg/g).

Figura 14. Teste para quantificação do conteúdo de polifenóis totais.



(a)



(b)

a) - tubos de ensaio contendo amostras dos extratos diluídas (1/50) e reagentes, tubos armazenados em caixa no escuro com pausa de 2 horas, em seguida leitura em aparelho de espectrofotômetro a 750 nm – b.

4.5.5 Quantificação de curcumina por espectrofotometria UV-Vis

A quantificação de curcumina nos extratos foi realizada por espectrofotometria. A curva de calibração foi feita com diluições do padrão curcumina, leitura a 425 nm. A criação da curva de calibração possibilitou a comparação e a determinação do teor de curcumina nos extratos (TEIXEIRA, 2009).

Para tornar possível a leitura no aparelho foi necessária a diluição da amostra. Uma alíquota de 1 mg do extrato liofilizado foi solubilizada em eppendorf com 1mL de etanol absoluto. E em seguida a solução foi transferida para balão de 10 mL e o volume do balão foi completado com água destilada.

Foi feita uma curva de calibração conforme a metodologia descrita por Custódio (2014), com modificações. Realizaram-se diluições da amostra de curcumina pura 99,5% (Sigma-Aldrich®, Saint Louis, USA) para permitir a comparação e estabelecer o teor de curcumina do extrato. Desse modo partiu-se de uma solução estoque de curcumina com concentração de 50 $\mu\text{L}/\text{mL}$ e fez-se a diluição com água destilada em balão de 100 mL para a obtenção de sete soluções na concentrações de 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05 mg/mL (Figura 15).

Figura 15. Diluição de solução padrão de curcumina



Soluções na concentração de 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05 mg/mL, da esquerda para a direita.

As análises dos resultados foram realizadas pelo software Minitab® 18 por meio da análise de variância ANOVA, seguida do Teste de Tukey considerando os resultados significativos para $p < 0,05$.

4.6 Ensaios Biológicos

4.6.1 Avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos tradicionais e ayurvédicos.

A atividade antimicrobiana dos extratos foi testada contra cepas Gram positivas de *Staphylococcus aureus* e cepas Gram negativas de *Escherichia coli*, os testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Faculdade LS, Taguatinga, Distrito Federal.

4.6.2 Preparo dos inóculos

As cepas de *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923TM, foram cedidas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

O cultivo foi realizado em ágar sangue e as bactérias foram mantidas em estufa bacteriológica a 36,5 °C por 18 horas. As colônias isoladas foram suspendidas em solução salina 0,85% e a concentração foi ajustada pela turbidez de 0,5 na escala de Mcfarland, apresentando aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL.

Para o inóculo final foi realizada uma diluição mantendo uma concentração de $1,0 \times 10^5$ UFC/mL, em cada poço foram distribuídos 100 µL dessa solução, finalizando uma concentração de $1,0 \times 10^4$ UFC/mL, em cada poço, conforme descrito por CLSI (2019).

4.6.3 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) através do método de diluição em microplaca

Para a determinação da concentração inibitória mínima, cada um dos compostos foi diluído, em um microtubo (*ependorf*), com dimetil sulfóxido (DMSO) 2,5% e caldo Müeller-Hinton Kasvi K25, nas concentrações iniciais de 5, 4 e 3 mg/mL. Numa microplaca estéril de 96 poços foram adicionados 100 µl de caldo Mueller Müeller-Hinton e posteriormente realizaram-se diluições seriadas na proporção de 1/1, resultando nos intervalos das concentrações partindo da concentração inicial, cada

poço com as diluições receberam 100µl do inóculo ajustado, totalizando o volume final de 200 µl. Para controle de turbidez em 4 poços foi adicionado somente o caldo puro, para controle positivo de crescimento, em outros 4, foram adicionados o caldo puro 100µl e 100 µl do inóculo, o branco foi realizado a diluição dos compostos em caldo puro. As placas foram incubadas a aproximadamente 37°C por 24h na estufa bacteriológica (QUIMIS®).

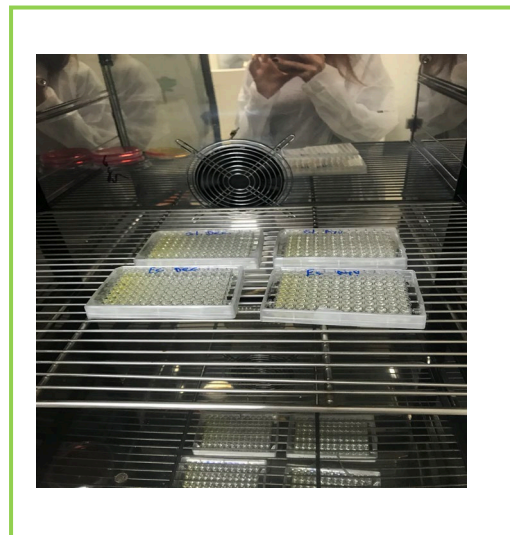
Todos os experimentos foram realizados na mesma data em cabine biológica classe II, para cada composto e para cada uma das triplicatas, duas placas foram feitas utilizando diferentes bactérias. As leituras das placas foram realizadas em absorbância através da Leitora de Microplacas (Celer), com espectro de luz de 650nm. A equação utilizada para a determinação do percentual de inibição foi:

$$\text{Inibição \%} = 100 - \left[\frac{\text{absorbância do teste}}{\text{absorbância do controle de crescimento}} \right] \times 100$$

Figura 16. Ensaio microbiológico utilizando diferentes extratos de *Curcuma longa* L.



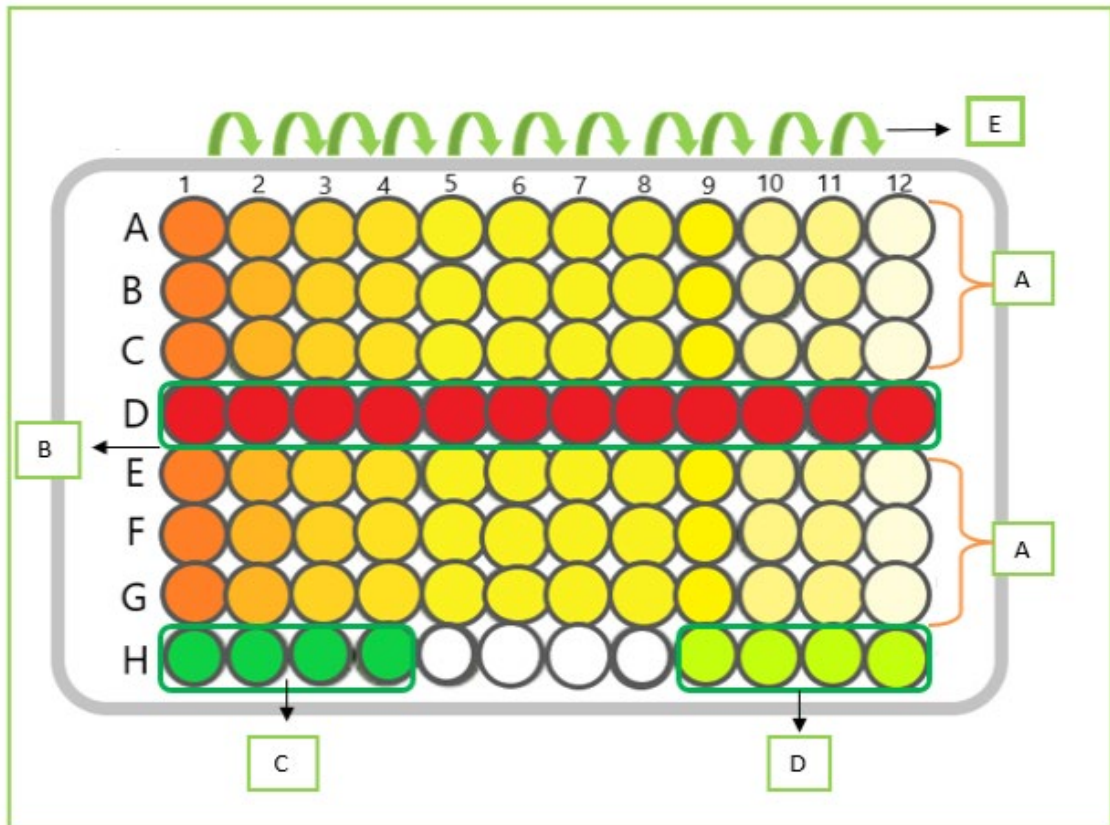
(a)



(b)

a) - Microdiluição em microplaca de 96 poços para determinação da (CIM) (b) - placas incubadas em aproximadamente 37 °C, por 24 horas para posterior leitura.

Figura 17. Esquema representativo do ensaio de microdiluição para determinação da (CIM).



Em (A) foram adicionados 100 μ L diluição + 80 μ L caldo (MH) + 20 do inóculo. Em (B): Branco- 100 μ L diluição + 100 μ L de caldo (MH). No grupo (C) - 200 μ L de caldo (MH) e no grupo (D) - controle positivo, com 180 μ L de caldo (MH) + 20 μ L do inóculo. Em (E) diluições seriadas na proporção de 1/1.

4.7 Análise Estatística

Foram executadas análises da repetibilidade dos dados pelo cálculo do Intervalo de Correlação Intraclasse a 95% e cálculos de IC 50 foram executados pela metodologia do ajuste à curva de dose resposta-sigmoidal. Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS versão 22.0 e o Graph Padprism versão 6.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise de Identificação da *Curcuma longa* L.

5.1.1 Análise macroscópica dos rizomas de *Curcuma longa* L.

Os rizomas de *Curcuma longa* L. doados pela Cooperaçãfrão apresentaram odor característico fracamente aromático, lembrando o do gengibre. A coloração apresentada foi amarelo-parda a amarelo-acastanhada, rizomas com superfície lisa, com cicatrizes anelares cicatrizes irregulares e pequenas cicatrizes arredondadas, de raízes (BRASIL., 2019; BRASIL, 2015).

Figura 18. Amostras da droga vegetal de *Curcuma longa* L. doadas pela Cooperaçãfrão.



5.2 Análise de pureza das amostras de cúrcuma

5.2.1 Determinação de matéria estranha

A Farmacopéia Brasileira 6^a Ed. (BRASIL, 2019) preconiza que o valor máximo aceitável de material estranho em amostras de *Curcuma longa* é de 2%, as amostras em pó dos rizomas analisados pelo presente trabalho apresentaram 0,05% de material estranho. Dessa maneira, a droga vegetal em pó atendeu a as exigências estabelecidas para a espécie, apresentando características esperadas.

5.2.2 Determinação de umidade

O conteúdo de umidade pode ser utilizado como um indicativo para a ação enzimática o que pode favorecer o crescimento microbiológico, podendo acarretar em uma maior chance para a deterioração da droga vegetal (BORG, XAVIER, RICHTER, 2010). Assim é importante testes quantificação do teor de água para analisar a qualidade da droga vegetal.

Os teores de água obtidos, neste trabalho, pelo método gravimétrico estão de acordo com o valor máximo de 12% preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019) e em conformidade com a OMS (1999) que estabelece a quantidade máxima de água na droga vegetal deve ser 10%. O valor do teor de água obtido para a droga vegetal foi $8,13 \pm 0,07$ % e para o pó do rizoma foi de $8,48 \pm 0,06$ % - Tabela 2.

Tabela 2. Resultados dos testes de qualidade realizados com amostras de *Curcuma longa* L. utilizadas para a produção dos extratos.

Amostras	Teor de Umidade (%)	Teor de cinzas Totais (%)	Teor de Cinzas Insolúveis em ácidos (%)
Pó do rizoma	$8,48 \pm 0,06$	$7,14 \pm 0,33$	$0,62 \pm 0,06$
Droga Vegetal	$8,13 \pm 0,07$	$6,98 \pm 0,19$	$0,58 \pm 0,03$

Valores expressos como média e erro padrão da média.

Ao avaliar a umidade de rizomas de cúrcuma pelo método gravimétrico, Souza (2019) encontrou o valor de 8,48% de umidade nos rizomas, já os valores observados por Fontes (2018) também são próximos aos valores desse trabalho, com valor de umidade de $8,48 \pm 0,03$ % e de $8,96 \pm 0,21$ % para amostras comercializadas do pó de cúrcuma no estado da Bahia e na cidade de Jequié, respectivamente.

5.2.3 Determinação de cinzas totais

O teste do teor de cinzas visa determinar a porcentagem de materiais inorgânicos adulterantes presentes na amostra, como pedras, areia, ou terra (ARARUNA, 2008). Assim, esse teste é um indicativo da qualidade da droga vegetal, pois valores altos de cinzas totais pode ser indicativo da presença de carbonatos, fosfatos, silicatos.

Assim, o valor máximo do teor de cinzas totais preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019) é de 8% e pela Farmacopeia Ayurvédica da Índia (2006) é de 9%. O valor obtido para o pó do rizoma de *Curcuma longa* L. foi $7,14 \pm 0,33$ % e para droga vegetal $6,98 \pm 0,19$ %, ambos os resultados do teor de cinzas estão em concordância com as literaturas oficiais - Tabela 2.

Ao padronizar alguns medicamentos antidiabéticos fitoterápicos, Chandel, Pathak e Tailang (2011) encontraram valores do teor de cinzas totais para o pó de *C. longa* de $7,33 \pm 0,23$ %, valor maior que o encontrado por esse trabalho, mas concordante com os relatos de Ferreira (2014) que indicam que os valores do teor de cinzas totais para a *Curcuma longa* cultivada no Brasil são, geralmente, de 6,44 a 7,81 %.

5.2.4 Determinação de cinzas Insolúveis em ácido (CIA)

Conforme Nascimento e Filho (2018), as cinzas insolúveis em ácido (CIA) incluem o resíduo obtido na fervura de cinzas totais com ácido clorídrico diluído, após filtragem, lavagem e incineração. Esse método tem como objetivo à determinação de sílica e constituintes silicosos da droga.

A Farmacopeia Ayurvédica da Índia (2006) e a OMS (1999) preconizam que o índice de CIA não deve ultrapassar 1%. Dessa maneira, os índices de cinzas insolúveis em ácido deste trabalho foram concordantes com os dados das literaturas, pois o pó de *Curcuma longa* apresentou valor de $0,62 \pm 0,06$ % e a droga vegetal apresentou valor de $0,58 \pm 0,03$ - Tabela 2.

Ao analisar a composição de tipos de *Curcuma longa* cultivadas na Índia e no Sri Lanka, Madhusankha et. al (2018) obtiveram resultados de CIA entre $1,13 \pm 0,050$ % e $1,85 \pm 0,08$ %. Já Nagarnaik et. al (2015) ao realizarem ensaios de caracterização do pó do rizoma, encontraram o valor de cinzas insolúveis em ácido de 0,49%, indicando assim uma melhor qualidade das drogas vegetais analisadas quando comparadas a estudar por esse trabalho e pelo trabalho de Madhusankha et. al (2018).

5.3 Caracterização físico-química dos extratos aquosos

5.3.1 Determinação do pH

A determinação do pH das soluções aquosas é importante para melhor compreensão das possíveis configurações das moléculas dos curcuminóides. Os resultados do potencial hidrogeniônico (pH) dos extratos foram $5,99 \pm 0,34$ para os extratos obtidos por decocção tradicional, $5,78 \pm 0,23$ para decoctos ayurvédicos e $6,24 \pm 0,8$ para infusos. No entanto, conforme a Tabela 3, não houve diferença significativa entre os valores de pH das soluções extrativas obtidas por decocção tradicional, ayurvédica e por infusão.

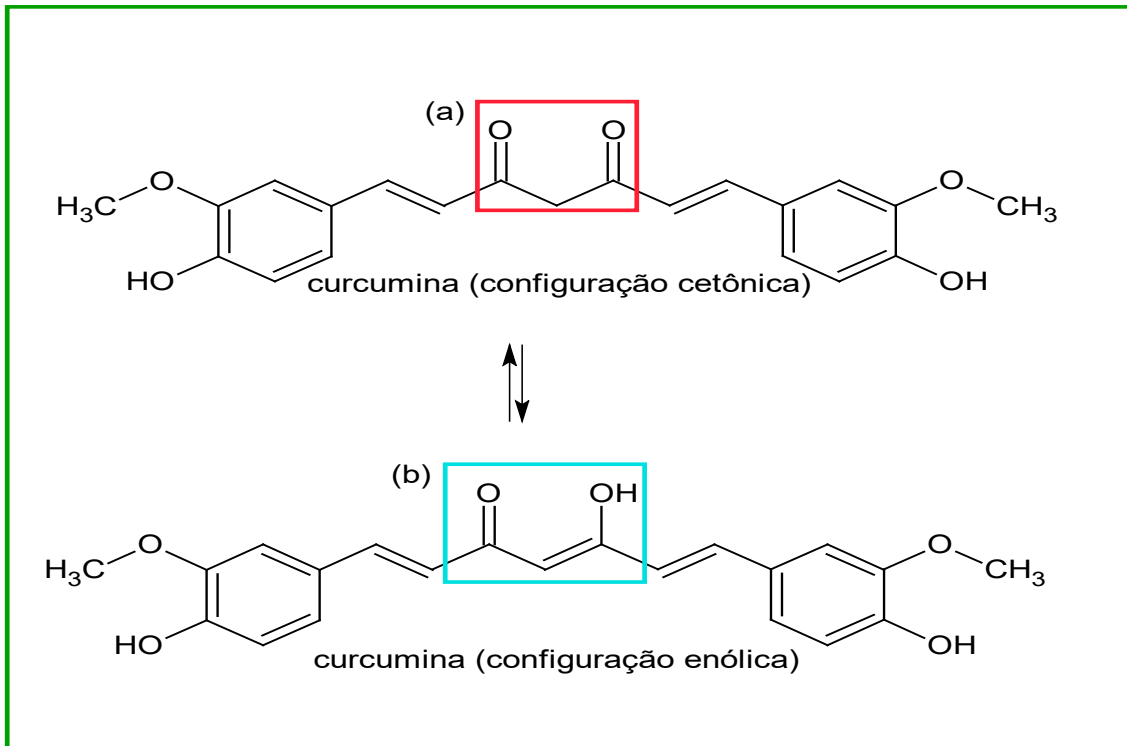
Tabela 3. Resultados de testes físico - químicos em diferentes extratos aquosos de *Curcuma longa* L.

Método Extrativo	pH	Densidade (g/mL)
Decocção tradicional	$5,99 \pm 0,34^{(a)}$	$1,004 \pm 0,001^{(a)}$
Decocção ayurvédica	$5,78 \pm 0,23^{(a)}$	$1,002 \pm 0,001^{(b)}$
Infusão	$6,24 \pm 0,8^{(a)}$	$1,001 \pm 0,001^{(b)}$

Diferença estatística $p < 0,05$. Dados expressos como média e erro padrão da média. Médias que não compartilham uma mesma letra são significativamente diferentes. Análise estatística: ANOVA em duas vias e teste de múltiplas comparações de Tukey's.

De acordo com Toledo (2013), os curcuminóides apresentam baixa solubilidade em pH ácido e degradação em pH básico. Sua configuração cetônica prevalece em soluções aquosas ácidas e neutras (PFEIFFER et al., 2003; CHIGNELL et al., 1994). Neste intervalo de pH, a curcumina atua como um potente doador de hidrogênio, pois o próton removido do grupo fenólico leva a destruição dessa estrutura (WANG et al. 1997). Em pH básico a forma enólica está presente em maior quantidade, atuando principalmente como um doador de elétrons, em um mecanismo típico de atividade de captura de antioxidantes fenólicos (TOLEDO, 2013).

Figura 19. Equilíbrio tautomérico da curcumina.



Em faixas de pH entre 3 e 7 existe um equilíbrio ceto-enólico, deslocado preferencialmente para o sentido do enol. Em (a) tem-se a configuração cetônica e em (b) a configuração enólica da curcumina (SANTIAGO et al., 2015)

Como os extratos obtidos através dos três métodos extrativos (Tabela 3) apresentaram pH ligeiramente ácido, conclui-se que é provável que os curcuminóides presentes nos extratos estão na configuração cetônica, conforme a Figura 18, indicando concordância com os relatos de Fanchiotti. (2019) que sugerem que soluções neutras e básicas apresentaram maior taxa de decomposição dos curcuminóides quando comparadas às soluções ácidas. Dessa maneira, é esperado que as soluções obtidas apresentem menor taxa de decomposição devido a constante de acidez.

5.3.2 Determinação da densidade específica

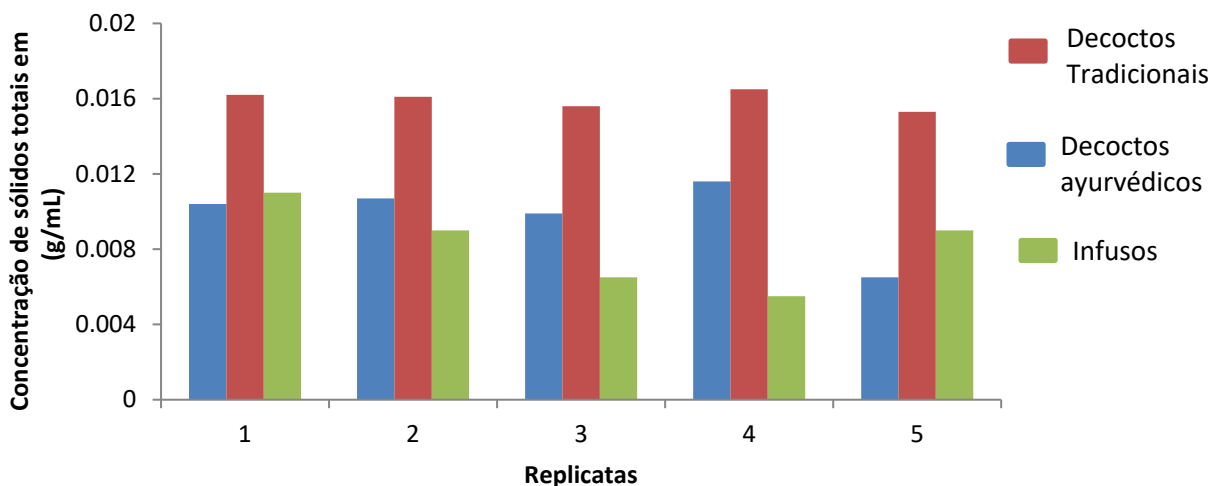
Conforme a (Tabela 3) não houve diferença estatística entre as médias das densidades dos extratos ayurvédicos e dos infusos, a média da densidade dos

extratos por decocção ayurvédica apresentou valor de $1,002 \pm 0,001$ g/mL e a densidade dos infusos média de $1,001 \pm 0,001$ g/mL. Já a média da densidade da extração por decocção tradicional apresentou a maior média com valor de $1,004 \pm 0,001$ g/mL, os resultados citados reforçam os dados de Azoubel et al. (2005) que indicam que com aumento da densidade há aumento do teor de sólidos solúveis totais (Tabela 4).

5.3.3 Determinação do Resíduo Seco

O resíduo seco é a matéria não volátil, ou seja, os sólidos que permanecem após evaporação do solvente volátil que contém o material. Conforme Ássimos (2011), a concentração de princípios ativos pode estar ligada à quantidade de sólidos solúveis no extrato. Na extração por decocção tradicional, utilizando o pó do rizoma, a concentração do resíduo seco foi $1,59 \pm 0,040$ % na decocção ayurvédica, utilizando o rizoma dessecado, a média foi $0,97 \pm 0,17$ % e na extração por infusão, utilizando o pó do rizoma, a média foi de $0,83 \pm 0,22$ % Conforme a Tabela 4 não houve diferença significativa entre os valores de resíduo seco obtidos pelos métodos da extração por decocção ayurvédica e pela infusão.

Figura 20. Resultado do rendimento de sólidos totais dos diferentes extratos de *Curcuma longa* L.



Concentração de sólidos totais em (g/mL) de solução extrativa.

Tabela 4. Resultados dos experimentos realizados em diferentes extratos de *Curcuma longa* L.

Método Extrativo	Resíduo Seco (%)	Polifenóis Totais (mg/g/EAG)	Teor de Curcumina (mg/mL)
Decocção Tradicional	1,59 ± 0,004 ^(a)	1,75 ± 0,03 ^(b)	0,016 ± 0,002 ^(b)
Decocção ayurvédica	0,97 ± 0,17 ^(b)	1,51 ± 0,03 ^(c)	0,02 ± 0,003 ^(a)
Infusão	0,83 ± 0,22 ^(b)	1,91 ± 0,02 ^(a)	0,008 ± 0,001 ^(c)

Diferença estatística $p < 0,05$. Dados expressos como média e erro padrão da média. Médias que não compartilham uma mesma letra são significativamente diferentes, na coluna. Análise estatística: ANOVA em duas vias e teste de múltiplas comparações de Tukey's.

Quando estudou diferentes métodos de extração para a cúrcuma, Braga et al. (2003) obtiveram resultados de rendimento de resíduo seco de 27%, utilizando extração por Soxhlet e usando etanol com solvente.

Os resultados do presente trabalho convergem com a idéia que extração utilizando apenas água tem se mostrado menos eficiente devido às características da cúrcuma, pois os curcuminóides possuem característica hidrofóbica e são melhor extraíveis por solventes como etanol, devido à característica anfifílica desse álcool que interage tanto com a porção hidrofílica como hidrofóbica das moléculas dos curcuminóides (RODRIGUES, 2016; CUSTÓDIO, 2014; MOREIRA, 2010).

Apesar dos métodos utilizados neste trabalho apresentarem menor rendimento de resíduo seco dentre os métodos descritos na literatura, vale ressaltar que a extração utilizando água como solvente foi sugerida por ser o solvente mais acessível no ambiente doméstico e também por não gerar toxicidade e/ou impacto ao meio ambiente, destacando que uma das estratégias da química verde é a utilização de meios reacionais alternativos à utilização de solventes orgânicos, água, líquidos

iônicos ou mesmo reações na ausência de solvente (NOVAES et al., 2016; QUEIROZ, COLLINS, JARDIM, 2001).

Ao se comparar o rendimento entre as três formas de extração, deve-se atentar para as diferenças entre as amostras, porque há mais facilidade do solvente extrair a matriz vegetal em pó que a droga vegetal como rizoma, devido uma maior superfície de contato que facilita a penetração do solvente, logo é esperado que o rendimento de resíduo seco para o pó da droga vegetal seja superior ao da droga vegetal (BARROS; ASSIS; MENDES, 2014).

5.3.4 Determinação de polifenóis totais nos extratos

O método utilizado para quantificação dos polifenóis totais foi o método espectroscópico de Folin-Ciocalteu. Essa metodologia tem como fundamento a redução dos ácidos fosfomolibdico-fosfotungstico pelas hidroxilas fenólicas, originando óxidos azuis de tungstênio (W_8O_{23}) e de molibdênio (Mo_8O_{23}), tal complexo possui absorção máxima em 760 nm e a reação deve acontecer em ambiente alcalino, em geral, a solução de Na_2CO_3 é a base mais indicada (REZENDE, 2010).

A curva de calibração do ácido gálico foi criada a partir dos parâmetros absorvância (nm) e concentração (mg/L). A leitura foi realizada a 750 nm, do complexo formado entre o reagente de Folin-Ciocalteu e o padrão ácido gálico - Figura 21. O coeficiente de regressão (r^2) obtido foi 0,997, sendo que $r^2 \geq 0,990$ indica linearidade (ANVISA, 2017).

Figura 21. Curva de calibração de polifenóis totais utilizando o método Folin-Ciocalteu em diferentes extratos de *Curcuma longa* L.

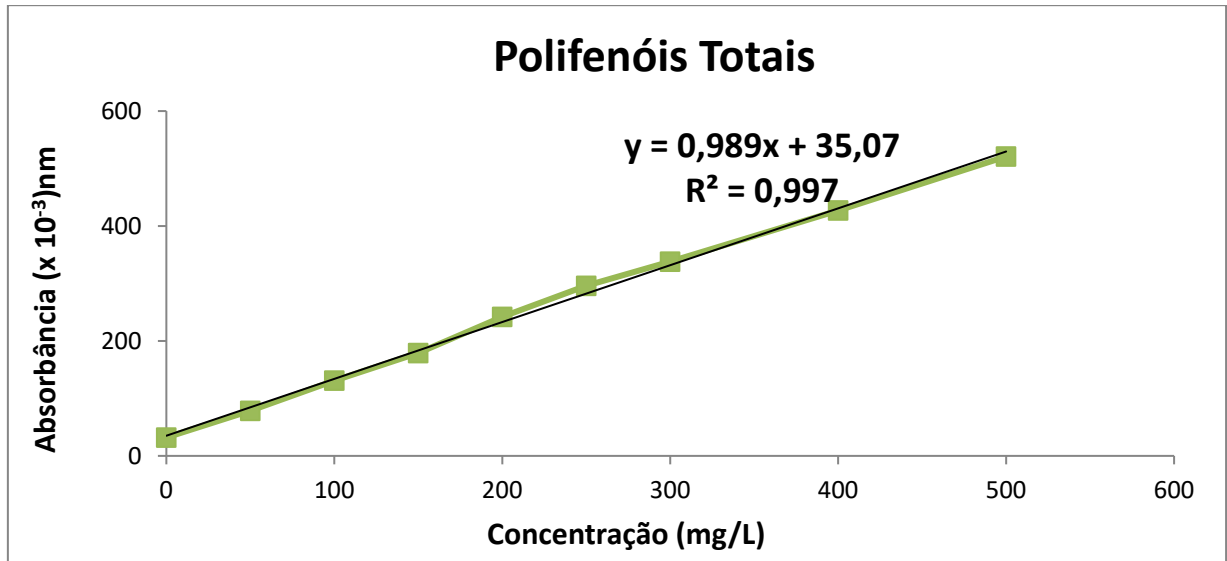
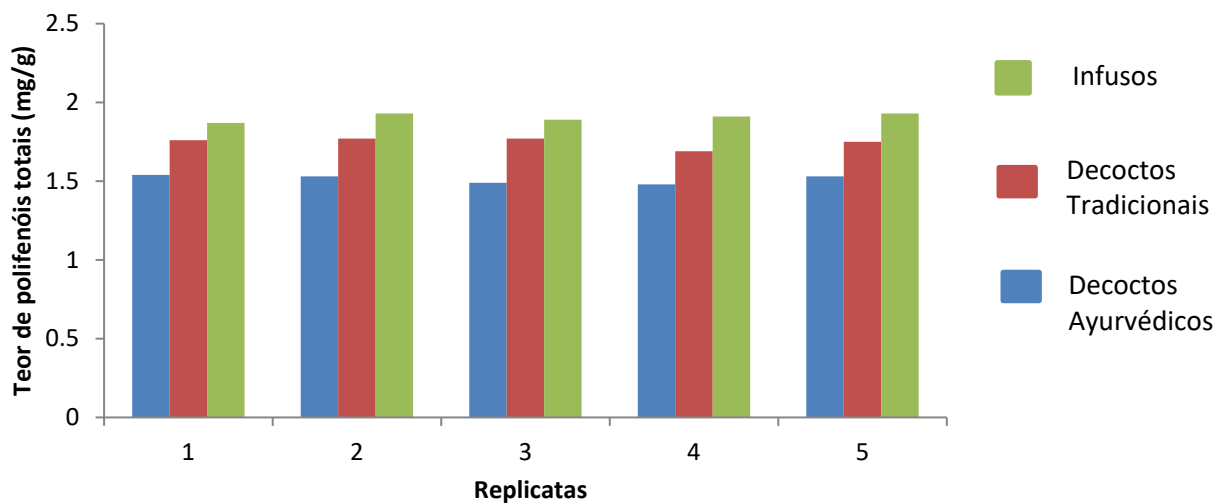


Figura 22. Resultado do teor de polifenóis totais em equivalente ácido gálico (EAG) mg/g em diferentes extratos de *Curcuma longa* L.



De acordo com os resultados expressos na Tabela 4, os infusos apresentaram maior concentração de polifenóis totais com valores de $1,91 \pm 0,02$ mg/g e os decoctos obtidos por decocção tradicional $1,75 \pm 0,03$ mg/g e por decocção ayurvédica $1,51 \pm 0,03$ mg/g.

Lako et al. (2007) ao analisar propriedades antioxidantes da cúrcuma, obteve extratos fervidos em água por 20-25 minutos e alcançou teores de polifenóis totais maiores que os obtidos neste trabalho com valor de 3,20 mg/g.

Chan et al (2011) ao produzir extratos aquosos (100°C) sob agitação por 15 minutos chegou a um teor de polifenóis totais de aproximadamente 10 mg/g. Diferentemente Gomes (2018) ao caracterizar extratos, usando extrator soxhlet com etanol e hexano como solvente, obteve valores de 196 ± 6 e 20 ± 3 mg/g para os extratos em etanol e em hexano, respectivamente.

Ao comparar os diferentes valores de rendimento de polifenóis obtidos por diversos métodos empregados na extração dos curcuminóides, três fatores exercem forte influência: a natureza do solvente utilizado, a temperatura e o tempo de extração (XU, CHANG, 2007). Conforme Oliveira (2014), metanol, acetona, etanol e a água são os solventes usados com maior frequência na extração de polifenóis devido sua propriedade polar, em que por consequência há afinidade com compostos fenólicos.

Diversos trabalhos também buscam compreender a termolabilidade dos compostos fenólicos (BENNEMANN et al.2018; DUTRA et al.2012; TOMAINO et al. 2005). Beloti (2019) explica que o calor torna as paredes das células permeáveis, ocasionando o aumento da solubilidade e da difusão dos compostos a serem extraídos, facilitando a extração. Todavia, é crucial destacar que temperaturas extremas podem levar a degradação dos compostos fenólicos.

Dessa forma, acredita-se que a temperatura é um agente de relevância nos valores rendimento de polifenóis encontrados nesse trabalho (PINELO et al., 2005). Conforme a Tabela 4, a extração por infusão foi a que apresentou maior média de polifenóis, nesse método a água foi vertida a 98 °C sobre o pó, com tempo de abafado de 15 minutos, reduzindo a degradação dos polifenóis, pois o tempo de exposição ao calor foi menor que nos métodos de extração por decocção tradicional e ayurvédica.

A decocção ayurvédica apresentou teor de polifenóis menor que a decocção tradicional, um dos fatores relacionados a essa diferença pode ser o tempo de extração, pois na decocção ayurvédica o decocto deve ser reduzido a 1/4 do volume inicial a temperatura de (50 – 60 °C) e tempo de extração aproximado de duas horas, ocasionando maior tempo de extração e maior tempo sob ação do calor quando comparada a decocção tradicional, sendo esse fator uma importante diferença que pode influenciar no rendimento de polifenóis das duas formas de decocção.

Mesmo diante do longo tempo de exposição ao calor é possível que os curcuminóides como a curcumina tenham sido preservados, pois conforme Chassagnez et al. (1997), a degradação desta molécula é acelerada a temperaturas acima de 75° C.

5.3.5 Quantificação de curcumina por espectrofotometria UV-Vis

A curva-padrão da curcumina foi elaborada a partir dos parâmetros absorvância (nm) e concentração (mg/mL). A linearidade foi avaliada com a análise de sete soluções de curcumina com concentrações variando de 0,0025 mg/mL – 0,05 mg/mL.

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2017) é recomendado coeficiente de correlação (r^2) superior a 0,990 para que seja garantido uma associação linear entre os parâmetros, de acordo com os resultados expostos na Figura 23, o coeficiente de correlação foi 0,996 indicando uma boa linearidade.

Figura 23. Curva de calibração da curcumina para quantificação em diferentes extratos de *Curcuma longa*.

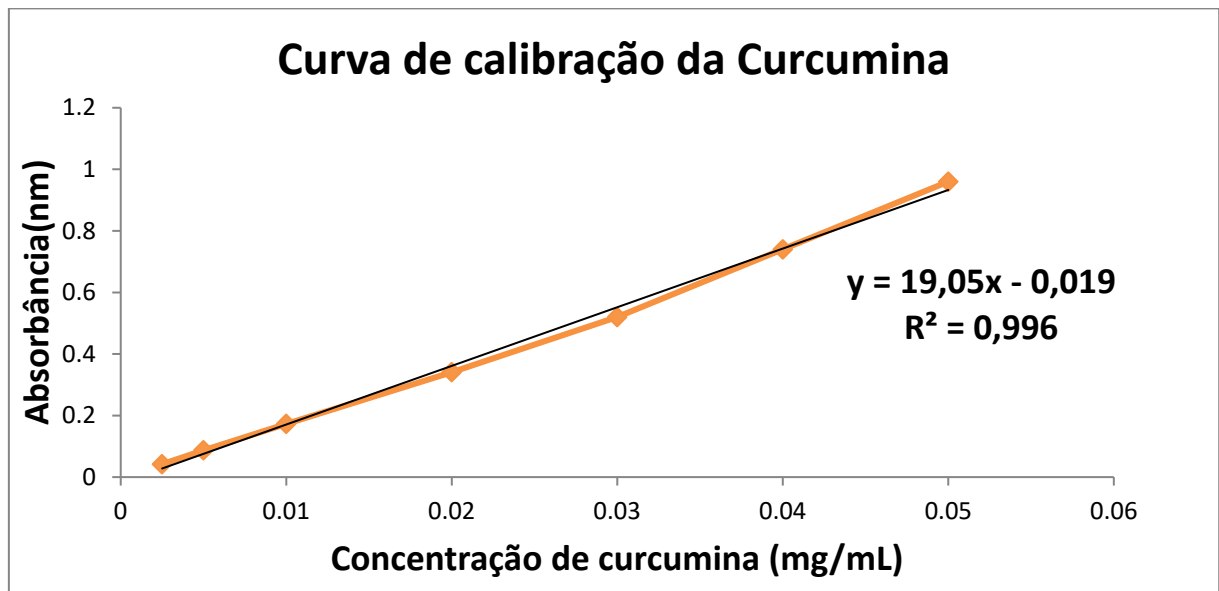
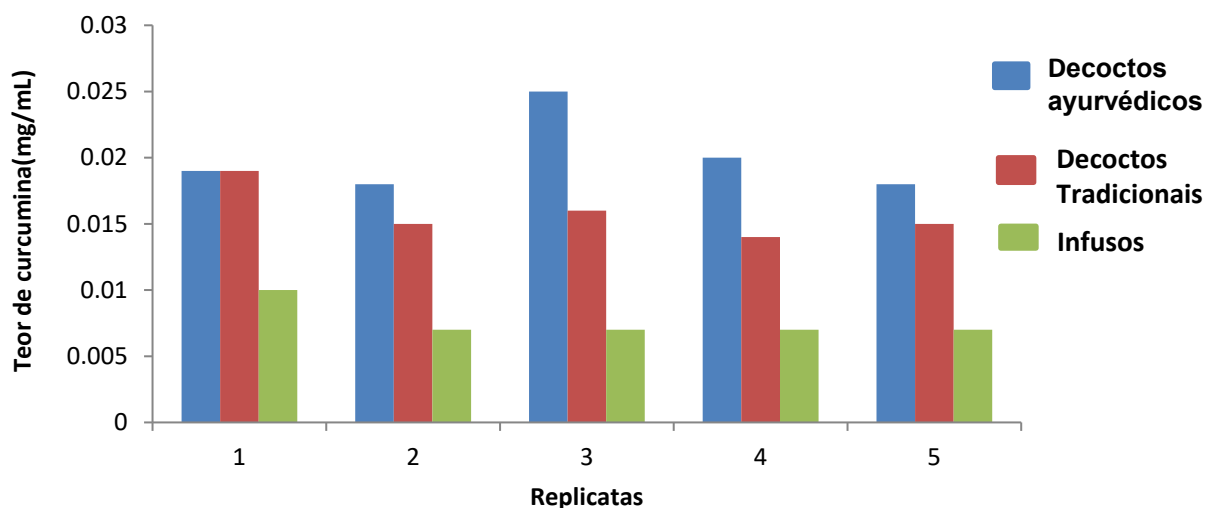


Figura 24. Resultado do teor de curcumina (mg/mL) em diferentes amostras de extratos.



Segundo os resultados mostrados na Tabela 4, os extratos obtidos por decocção ayurvédica foram os que apresentaram a maior média de teor de curcumina, com valores de $0,020 \pm 0,003$ mg/mL, já os infusos foram os que apresentaram os menores teores com média de $0,008 \pm 0,001$ mg/mL e os decoetos obtidos por decocção tradicional exibiram valores intermediários de $0,016 \pm 0,002$ g/mL.

Quando analisou os teores de curcumina em rizomas de cúrcuma oriundos de Mara Rosa, Custódio (2014) encontrou teores de curcumina na faixa de 1,24% e 1,83% em extratos obtidos por percolação em etanol, através do método de espectrofotometria, tais valores são inferiores ao obtidos neste trabalho para decocção ayurvédica que apresentou média de $0,020 \pm 0,003$ mg/mL, teor de 2%.

Filho et al (2009) também avaliou o teor de curcumina por UV-vis (425 nm), no método foi utilizada acetona na proporção de (1:6) e destilação a vácuo, os resultados sugeriram conteúdo de curcumina maiores aos conseguidos pelo presente trabalho, com média de $9,11 \pm 0,01$ %.

Ao se comparar os valores de teor de curcumina encontrados na literatura e os obtidos neste trabalho, não se pode deixar de destacar que diferentes métodos

extrativos apresentam diferentes rendimentos de teor dos princípios ativos e a natureza do solvente utilizado também exerce influência nos resultados.

Estudos de Spagnuolo e Baldo (2009) com e 703 famílias no município de Cambé – PR, mostraram que 50% das famílias utilizavam o chá, por meio de infusão e 30% pela fervura (decocção), demonstrando que esses métodos são comuns para população.

Dentre os métodos citados, as extrações por decocção e infusão podem possuir menor rendimento de curcuminóides quando comparadas a outras metodologias, no entanto, são mais acessíveis ao ambiente doméstico, pois não necessitam de equipamentos especiais e exigem um solvente de amplo acesso da população, a água potável (BRASILEIRO et al. 2008).

5.4 Ensaios Biológicos

5.4.1 Avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos tradicionais e ayurvédicos.

Os testes para avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos foram realizados em cepas Gram positivos de *Staphylococcus aureus* e cepas Gram negativos de *Escherichia coli*. Os resultados dos testes para *E. coli* não foram satisfatórios.

Almeida et al. (2008) observaram não haver atividade antimicrobiana dos extratos etanólicos da cúrcuma em pó e da curcumina comercial para os microrganismos testados (entre eles *E.coli*). O trabalho de Adamczak et al. (2020) mostrou uma atividade significativa maior da curcumina purificada contra Gram – positivas que bactérias Gram – negativas.

Araújo et al. (2015) ao avaliarem a atividade antibacteriana de óleo essencial de *Curcuma longa* em *E.coli* não observaram inibição bacteriana. Similarmente, Cikrikci e colaboradores (2008) não obtiveram resultados satisfatórios ao isolarem e avaliarem a atividade biológica da cúrcuma e curcumina frente à micobactérias e às bactérias como *E. coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*.

Para Franco et al. (2007) a falta de atividade antimicrobiana de curcumina em *E. coli* e a atividade antimicrobiana frente a *S.aureus* pode sugerir atividade específica em bactérias Gram positivas. Essa atividade pode estar relacionada às diferenças

estruturais entre as Gram negativo e Gram positivo, pois as bactérias de Gram positivo apresentam uma parede celular espessa, homogênea, normalmente não estratificada e formada principalmente por peptidoglicano. Já nas bactérias de Gram negativo, a parede é mais complexa e estratificada, e uma das camadas é constituída por peptidoglicano e a outra – membrana exterior – constituída por lipopolissacarídeos, proteínas e fosfolípidos, logo há maior empecilho da entrada do ativo através da parede celular. (RIBEIRO, 2017).

Assim, a permeabilidade dessa membrana reside na presença de proteínas especiais, as *porinas*, que estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula (ANVISA, 2021).

As porinas, são proteínas capazes de formar canais constituídos de água em seu interior, o que permite a difusão passiva de solutos polares através da membrana externa, ou seja, é possível que moléculas apolares como as dos curcuminóides apresentem dificuldade em passar através desses canais para o citoplasma bacteriano, tal fato pode ser uma das causas dos resultados não apresentarem efeito antimicrobiano dos extratos contra *E.coli* (NEVES et al., 2011).

Diferentemente do desfecho para *E. coli*, os testes em *S. aureus* apresentaram-se sensíveis (Tabela 5). Este trabalho trouxe como resultado que o extrato obtido por decocção tradicional apresentou a melhor atividade antimicrobiana em *S. aureus*, com CIM de 0,05315 mg/mL, dentre os métodos de extração analisados, o método de decocção ayurvédica apresentou maior CIM com valor de 2,657 mg/mL , já os infusos trouxeram resultado de CIM de 0,6072 mg/mL .

Tabela 5.Resultados da IC50 em *Staphylococcus aureus*.

Método Extrativo	IC50 / CIM (mg/mL)	Intervalo de Confiança (mg/mL)
Decocção Tradicional	0,05315	0,8144 -1,568
Decocção ayurvédica	2,657	2,131 - 3,313
Infusão	0,6072	0,3034 - 1,215

Diferença estatística $p < 0,05$.

Ao investigar classificações de CIM (Concentração Inibitória Mínima), observa-se que não há uma concordância sobre a classificação dos valores de CIM, dessa maneira Aligiannis et al. (2001) exibiram a seguinte classificação: CIM até 0,5 mg/mL são inibidores potentes; CIM entre 0,6 e 1,5 mg/mL são inibidores moderados; CIM acima de 1,6 mg/mL são inibidores fracos. Adotando a classificação de Aligiannis e colaboradores, o decocto tradicional, pode ser considerado um inibidor potente, dado que apresentou CIM = 0,05315 mg/mL para *S. aureus*.

Era previsto que os decoctos ayurvédicos apresentassem melhor valor de CIM, pois conforme a (Tabela 4), mostraram maior concentração de curcumina - a curcumina é a fração mais importante da cúrcuma e é responsável pela atividade biológica (CIKRIKCI et al., 2008).

De acordo com o Tópico 4.4, os decoctos ayurvédicos foram submetidos por mais tempo ao calor, quando comparados aos extratos obtidos pelos demais métodos. Assim é possível que os compostos bioativos como polifenóis, antocianinas, flavonoides, miricetina, fisetina, quercetina, e canferol e terpenos voláteis podem ter sido degradados ou evaporados pela ação do calor (LAKO et al., 2005; SINGH et al., 2002)

Resultados na literatura indicam que os flavonoides não apenas são agentes antimicrobianos como também aumentam a atividade dos antibióticos, reduzindo a concentração inibitória mínima (CIM) dos antibióticos em diferentes bactérias, desta maneira, os estudos mostram que a atividade sinérgica não é atribuída a apenas um composto, mas sim a diferentes compostos utilizados que contribuem para esse efeito, em maior e em menor extensão, portanto o efeito é multi-objetivo (SILVA et al., 2020; FLAMBÓ, 2013).

Ao testar o efeito antibacteriano da cúrcuma contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, Afrose et al. (2015) verificou CIM de 800 µg/mL contra *S.aureus* e CIM de 2.000 µg/mL contra *E.coli*. Gunes et al. (2016) testou a atividade da curcumina purificada frente ao *S. aureus* e observou CIM 217 µg/mL. Essa regularidade foi observada em um estudo anterior de Mun et al. (2015) que testou a atividade antibacteriana da curcumina purificada, obtida pela técnica de extração com álcool etílico a partir do rizoma seco pulverizado de cúrcuma, contra 10 cepas de *S. aureus*, os resultados demonstram que a curcumina purificada apresentou CIM entre 125 a 250 µg /mL.

Este estudo observou que a CIM - 0,05315 mg/mL (53,14 µg/mL) para *S. aureus* utilizando decocto tradicional foi mais potente que a CIM da substância ativa isolada da cúrcuma – curcumina, conforme alguns estudos citados. Sousa (2007) explica que extratos brutos de espécies vegetais podem apresentar atividade antimicrobiana mais eficiente contra microrganismos devido ao sinergismo entre os componentes, visto que substâncias isoladas podem modificar suas propriedades na presença de outras substâncias.

Mesmo não apresentando potente inibição contra *S. aureus*, os infusos poderiam ser utilizados no tratamento de outras doenças. Há indicações terapêuticas nos casos de distúrbios gastrointestinais. E estudos também mostram que podem atuar no aumento do fluxo biliar, no alívio de sintomas dispépticos (como sensação de plenitude) e possuem recomendação como agente anti flatulento (Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, 2021).

Já Gonçalves et al. (2019) recomendam o uso de decocto de cúrcuma como agente hipolipemiante, antitumoral e hipoglicemiante, seguindo a dose 1 a 3 gramas para uma xícara de água (150mL) e posologia de 1 a 3 vezes ao dia. Também há a recomendação o uso do extrato seco como hepatoprotetor, 400 mg/dia e como anti-inflamatório, 760 mg/dia (BRASIL, 2021, GONÇALVES, 2019).

O presente trabalho também evidenciou a possibilidade da aplicação da cúrcuma no tratamento de feridas, pois além de reduzir o quadro inflamatório e induzir a cicatrização das feridas (KUMAR et al., 2018; KULAC et al., 2013). Sua atividade antimicrobiana frente ao *S. aureus* pode ajudar na cura de feridas, pois o *S. aureus* faz parte da microbiota da pele humana e quando há comprometimento das barreiras naturais, da pele e das mucosas, o *S aureus* pode se alojar no tecido e provocar lesão local (SANTOS et al., 2007). De acordo com Santos e colaboradores (2016), o *S. aureus* pode ser encontrado em 39,3% de feridas cirúrgicas e é o agente mais frequentemente isolado nas infecções de pé em pacientes diabéticos e pode estar associado ao tempo de cicatrização de feridas (LIMA et al., 2011).

6. CONCLUSÃO

As amostras de *Curcuma longa* doadas pela Cooperaçãofrão apresentaram características organolépticas e perfil de qualidade em concordância com as normas preconizadas pela Farmacopeia Brasileira. A metodologia de extração mostrou influência nos resultados dos testes físico-químicos dos extratos, de modo que os infusos exibiram maior teor de polifenóis totais e os decoctos ayurvédicos maior rendimento em curcumina. Os extratos de cúrcuma não exibiram atividade antimicrobiana contra *E. coli*, no entanto os decoctos tradicionais mostraram-se potentes inibidores de *Staphylococcus aureus*.

Dessa maneira, outros estudos deverão ser realizados utilizando outros solventes e outros métodos extrativos para melhor entendimento do processamento adequado da espécie, assim como estudar estes extratos em modelos farmacológicos anti inflamatórios e antineoplásicos.

7. REFERÊNCIAS

ADAMCZAK, A. Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. **Pharmaceuticals**, n.13, v.153, p.1-12,2020.

AFROSE, R., Antibacterial Effect of Curcuma longa (Turmeric) Against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. **Mymensingh Med J.** n.24, v. 3,p. 506-515.

ALIGIANNIS, Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of Two Origanum Species. **J Agric Food Chem.**n.49, v.9, p.4168-4170, 2001.

ALMEIDA, L. P. et al . Atividade antimicrobiana in vitro do rizoma em pó, dos pigmentos curcuminóides e dos óleos e dos essenciais da Curcuma longa L. **Ciênc. agrotec.**, Lavras ,n.3, v. 32, p. 875-881, 2008.

ANVISA, **Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos**. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mec_permeabilidade.htm. Acesso em 6.mai. 2021.

ARARUNA, S.M. **Desenvolvimento e Padronização(HPLC-DAD) do extrato seco por spray-dryer de Amburana cearensis A.C SMITH(CUMARU)**.125f.2008. Dissertação(Mestrado em ciências Farmacêuticas).Universidade Federal do Ceará.Fortaleza.2008.

ARAUJO, R.G.M. et al. Estudo de caso: Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial do açafrão (*Curcuma longa*). **Estudos**. n. 42, v. 4,p. 425-431, 2015.

AZOUBEL, P.M; CIPRIANI, D.C; EL-AOUAR, A, A; ANTONIO, G.C; MUR, F.E.X. Effect of concentration on the physical properties of cashew juice . **Journal of Food Engineering**, vol. 66, p. 413–41, 2005.

BARANKEVICZ, G.B.**Poder antioxidante da Cúrcuma (*Curcuma longa L.*)nos parâmetros neuroquímicos em ratos induzidos a depressão**.Dissertação(Mestre em ciências).2015.54 f. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba,2015.

BARROS,N.A.;ASSIS, A.R.;MENDES, M.F.. Extração do óleo de manjeriço usando fluido supercrítico: análise experimental e matemática. **Ciência Rural**, n.8,v.44, p.1499-1505, 2014.

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

BELOTI,G.M.**Caracterização in vitro de compostos bioativos de partes aéreas da cana-de-açúcar e sua capacidade antioxidante**.69 f.2019.Dissertação(Mestrado em Ciências).USP, Piracicaba, 2019.

BENNEMANN,G.D. et al. Bioactive compounds and antiradical activity in grape pomace flours from different cultivars dehydrated in a freeze dryer and in an oven. **Braz. J. Food Technol.**, v. 21,2018.

BORGES, M. S. **Análise das mudanças sócio-econômicas, tecnológicas e ambientais no APL do Açafrão em Mara Rosa e região – Goiás (1997-2009)**.2009,151f.Dissertação(Mestre em Agronegócio), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

BORGO, J.; XAVIER, C. A.G;RICHTER, M. F. Influência dos processos de secagem sobre o teor de flavonoides e na atividade antioxidante dos extratos de *Baccharis articulata* (Lam.) Pers., Asteraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, n.20, v.1, p. 12-17, 2010.

BRAGA, M. E. M.; LEAL, P. F.; CARVALHO, J. E.; M. MEIRELES, A. A. Comparison of yield, composition, and antioxidant activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts obtained using various techniques. **Journal Agricultural Food Chemistry**,v. 51, p. 6604-6611, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos.**Uso de Medicamentos e Medicalização da vida: recomendações e estratégias**, ed. 1,Brasília, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde.Portaria nº 849, de 27 de março de 2017.**Inclui a Ayurvedaà Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares**.Brasília,2017.

BRASIL, Ministério da Saúde.RDC nº 166, de 03 de julho de 2017.**Dispõe sobre a validação de métodos analíticos**.Brasília,2017.

BRASIL,**Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**. 2ª edição, Primeiro Suplemento.2021.

BRASIL,Ministério da Agricultura, Pecuária e abastecimento.**Açafrão da região de Mara Rosa, em Goiás, é o primeiro do país com indicação geográfica**.Brasil,2016.

BRASIL,Ministério da Saúde e ANVISA. **Monografia da espécie *Curcuma longa* L.(Curcuma)**.Brasília,2015.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 e 2. 6ª Ed. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**, Brasília, 2006.

CAMPOS, M.T.G.; LEME, F.O.P. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **PUBVET**, v.12, n.1, v.10, p.1-8, 2018.

CARVELLI, J. et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a–C5aR1 axis. **Nature**, n. 588, p.146–150, 2020.

CHAKRAVARTY, A.K; YASMIN, H. Alcoholic turmeric extract simultaneously activating murine lymphocytes and inducing apoptosis of Ehrlich ascitic carcinoma cells. **International Immunopharmacology**. v 5., n.10, p. 1574-1581, 2005.

CHAN, K.W et al. Preparation of deodorized antioxidant rich extracts from 15 selected spices through optimized aqueous extraction. **Journal of Medicinal Plant Research**. n.5, v.25, p. 6067-6075, 2011.

CHANDEL, HS; PATHAK AK; TAILANG M. Standardization of some herbal antidiabetic drugs in polyherbal formulation. **Pharmacognosy Research**. n.3, v.1, p. 49–56, 2011. **Chem**. v.13, n.11, p.3811-3820, 2005.

CHASSAGNEZ, A. et al. Extração de Oleoresina de Curcuma (*Curcuma longa* L), com CO₂ supercrítico. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, n.4, v.17, pp.399-404, 1997.

CHOZE, Rafael. **Técnicas de separação e identificação empregadas na análise de produtos naturais de plantas**. 2004. 40f. Monografia (Trabalho de conclusão no curso de química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

CHUSRI, S. et al. Thai herbal formulas used for wound treatment: a study of their antibacterial potency, antiinflammatory, antioxidant, and cytotoxicity effects. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**. v. 19, n.7. p. 671-676, 2013.

CIKRIKCI,S. et al. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma longa*. **Rec. Nat.** n.2,v.1 p.19-24, 2008.

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard**, 30th Edition. CLSI document M02-A1, Wayne, Pennsylvania, USA, 2019.

COLLINO,S. **“Curcumina: de Especiaria à Nutracêutico”**.2014.88 f. Monografia(Apresentada para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista. Araraquara, SP,2014.

CUSTÓDIO, H. N. **Estudo do processo de extração das frações volátil e fixa de oleoresina de cúrcuma (*Curcuma longa* L.)**. 2014. 63 f. Dissertação (Mestrado Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Goiás. Goiás, 2014.

DEVASSY, J.G et al. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. **Nutr Rev**;v.73, n.3, p.155-165,2015.

DIAS, M.J.L.E. et al. COVID-19 e Nutrição . **ULAKES J Med**, n.1, p.106-117, 2020.

DUTRA, A. S. et al. Efeito do tratamento térmico na concentração de carotenoides, compostos fenólicos, ácido ascórbico e capacidade antioxidante do suco de tangerina murcote. **Braz. J. Food Techno**, n.3,v. 15, p. 198-207, 2012.

FAEG.Federação da Agricultura e Pecuária-Goiás,**Região de Mara Rosa e entorno garantem reconhecimento a Goiás**,Goiás,2018.

FANCHIOTTI, B.G.**Estudo da Estabilidade de Curcumina em Qitosanas Comercial e Anfifílica**.f.66, 2019.Dissertação (Mestrado em Ciências).USP.São Carlos,SP, 2019.

FERREIRA, P.P.**Extração, Caracterização e Aplicação de Fécula de Açafrão((*Curcuma longa* L.), no desenvolvimento de biscoito**.64. f.

2014.Dissertação(Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Escola de Agronomia da Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, 2014.

FIGUEIRA, L.W.2017.**Efeito dos extratos de Curcuma longa L. sobre infecções in vitro por Staphylococcus aureus, Pseudomonasaeruginosa e Candidaalbicans em macrófagos (RAW 264.7).** 2017.48f.Dissertação(Mestrado BIOPATOLOGIA BUCAL), Universidade Estadual Paulista (Unesp), São José dos Campos,2017.

FILHO, C. et al. Cúrcuma:planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Cienc. Rural**, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2000.

FLAMBO, D.F.A.L.P. **Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana.**43.f.2013.Dissertação(Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2013.

FRANCO, A.L.P. Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de Aloysia gratissima (Gillies & Hook) Tronc. (Alfazema), Ocimum gratissimum L. (Alfavaca-Cravo) e Curcuma longa L. (Açafrão). **Revista Eletrônica de Farmácia.** n.4, v.2, 2007.

FRANICISCONI, L.S.**Determinação dos Constituintes Inorgânicos em Plantas Medicinais e seus Extratos.**2014.144 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear).IPEN, Autarquia Associada a Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,2014.

GARLET, T.M.B. **Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul,** Universidade Federal de Santa Maria(UFSM), p.5, Rio Grande do Sul , 2019.

GERALDE, C.M.**Avaliação do tempo de Incubação do fotossensibilizador curcumina em Sthaphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa na Inativação Fotodinâmica.**58 f.2013.Dissertação(Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de São Carlos, SP, 2013.

GODGE, V.M.**AyurvedicPharmacology&Therapeutic Uses od Medicinal Plants.**Bharativa Vidya Bhavan.KulapatiMinshiMarg.Mumbai, p.841, 2000.

GOEL,A; AJAIKUMAR, B.K; AGGARWAL, B.B. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to **clinic. biochemical pharmacology** , v. 75, p.787–809, 2008.

GOMES, M.M. **Obtenção e caracterização de extratos de Curcuma Longa e aplicação na estabilidade oxidativa da manteiga.**f 28. 2018.Monografia(Bacharel em Engenharia de Alimentos). Universidade Federal da Fronteira Sul.Laranjeiras do Sul, 2018.

GONCALVES, G. M. S. et al. Uso de Curcuma longa em cosméticos: extração de pigmentos curcuminóides, desenvolvimento de formulações e estudos de permeação cutânea in vitro. **Braz. J. Pharm. Sci.** , São Paulo, v. 50, n. 4, pág. 885-893, 2014.

GONÇALVES, J.S. Manual de prescrição de fitoterápicos pelo nutricionista. **Editora Atheneu.** 2019.

GOTO, R. **Épocas de plantio, adubação fosfatada e unidades térmicas em cultura de açafrão (Curcuma longa L.).**1993. 93 f. Tese (Doutorado em Produção Vegetal),Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, São Paulo,1993.

GOVINDARAJAN, V. S. Turmeric-Chemistry, Technology and Quality. **Food Science Nutrition.** v.12, n.3, p.199-301, 1980.

GRYNKIEWICZ, G; SLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. **Acta Biochim Pol.**, v.59,n.2, p.201-212,2012.

GUNES, H. et al. Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study. **Toxicol Ind Health.** n.32, v.2, p.246-250, 2016.

HEGDE, M.H. Evaluation of Antimicrobial Activity of Aqueous and Hydro-Alcoholic Curcuma Longa Extracts against Endodontic Pathogens. **Journal of Pharmacy.** v. 2,n.2 p. 192-198, 2012.

HIMESH, S. et al. Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic extract of *Curcuma longa*, **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 180-184, 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **História de Mara Rosa**. Brasil, 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/biblioteca-catalogo.html?id=33517&view=detalhes>. Acesso: 10 nov. 2020.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. **O que é câncer**. Brasil, 2020 Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 4.abril.2021.

INDIA, **The Ayurvedic Pharmacopoeia of India**, v. 1, parte 1, p.61, 2006.

Instruction Manual DMA 4500/5000-Density/Specific Gravity/Concentration Meter. Anton Paar Austria, 2005. Disponível em: https://archive-resources.coleparmer.com/Manual_pdfs/DMA4500.pdf. Acesso em: 25.fev. 2021.

JOVANOVIC, S.V et al. How Curcumin Works Preferentially with Water Soluble Antioxidants. **Journal of the American Chemical Society**, v.123, n.12, p. 3064-3068, 2001.

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

KADRI, C. J. **Avaliação dos efeitos tópicos do extrato oleoso de Curcuma Longa L.(Curcumina) no conteúdo tecidual das proteínas claudina-3, ocludina, E-caderina e β -catenina e mieloperoxidases nas glândulas da mucosa cólica desprovida de trânsito intestinal**. 2015. 115 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) .Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2015.

KIM, I.S et al. Antioxidant activities of hot water extracts from various spices. **International Journal of Molecular Sciences**. v.12,n.6, p. 4120-4131, 2011.

KIM, K.J. et al. Antibacterial activity of *Curcuma longa* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Phytotherapy Research**. v.19,n.7, p. 599-604,2005.

KRISHNASWAMY, K. Traditional Indian spices and their health significance. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 17, n.1, p. 265-268, 2008.

KULAC, M et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. **Journal of Molecular Histology**. v.44, p.83–90, 2013.

KUMAR, A. et al. Essential oil from waste leaves of *Curcuma longa* L. alleviates skin inflammation. **Inflammopharmacology**,n.5, v.26, p.1245-1255, 2018.

LAKO, J. et al. Phytochemical flavonols, carotenoids and the antioxidant properties of a wide selection of Fijian fruit, vegetables and other readily available foods. **Food Chemistry**.n. 101, v.4, p.1727-1741, 2008.

LELLI, D. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives. **Pharmacol Res**,v.115, p.133-148.2017.

LI, J.; LEE, I. W.; SHIN, G. H.; CHEN, X.; PARK, H. J. Curcumin-Eudragit® E PO solid dispersion: a simple and potent method to solve the problems of curcumin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 94, p. 322-332, 2015.

LIMA,A.C. **Avaliação da atividade antioxidante do extrato de fungo endofítico**.38.f, 2017.Monografia(Graduação em Farmácia).Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2017.

LIMA, A. F. et al. Intervenções para cicatrização de feridas em pacientes diabéticos infectados por *Staphylococcus aureus*: uma revisão sistemática. **São Paulo Med. J.** n.3, v. 129, p. 165-170,2011.

LIN X. et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway.**PLoSOne**,v. 14, n.5,2019.

LOPES, I.A.P.S. **Os produtos de origem vegetal na inovação farmacológica. O caso da Oncologia**. 2017. 19.f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia. Lisboa. 2017.

LUZ, M. T. Cultura Contemporânea e Medicinas Alternativas: Novos Paradigmas em Saúde no Fim do Século XX. *PHYSIS, Rev. Saúde Coletiva*, 15 (Suplemento): 145-176, 2005.

MA, P.; ZENG, Q.; TAI, K.; HE, X.; YAO, Y.; HONG, X.; YUAN, F. Preparation of curcumin-loaded emulsion using high pressure homogenization: Impact of oil phase and concentration on physicochemical stability. **LWT-Food Science and Technology**, [s.l.], v. 84, p. 34-46, 2017.

MADHUSANKHA, GDMP et al. Analysis of curcumin content in Sri Lankan and Indian turmeric rhizomes and investigating its impact on the colour. **International Journal of Food Science and Nutrition**., v. 3, p.3-5, 2018.

MAIA, N. B.; BOVI, O. A.; DUARTE, F. R.; SORIA, L. G.; ALMEIDA, J. A. R. Influência de tipos de rizomas de multiplicação no crescimento de cúrcuma, **Bragantia**, v. 54, n. 1, p. 33 – 37, 1995.

MARCHI, J.P. et al. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, 2016.

MARMITT, D. J. et al. Revisão sistemática das plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde com potencial terapêutico cardiovascular. **Rev Cubana Plant Med**, Ciudad de la Habana, v. 21, n. 1, p. 108-124, 2016.

MARTINS, M.C.; RUSIG, O. **Cúrcuma :Um corante natural**. **Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 26, n. 1, p. 53-65, 1992.

MENDES, D.S. et al. Benefícios das práticas integrativas e complementares no cuidado de enfermagem. **Jour. Health NPEPS**, v. 4, n. 1, p. 302-318, 2019.

MISHRA, A.; DAS, B. C. Curcumin as an anti-human papillomavirus and anti-cancer compound. **Future Oncology**, v. n.11,v.18 p. 2487-2490, 2015.

MOGHADDAM, K. et al. The combination effect of curcumin with different antibiotics against *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 3, n.2,p.141-143, 2009.

MOHAMMAD, P. et al. The inhibitory effect of *Curcuma longa* extract on telomerase activity in A549 lung cancer cell line. **African Journal of Biotechnology**.v.9,n.6,p. 912-919,2010.

MOREIRA, L. M. et al . Influência de diferentes sistemas de solvente água-etanol sobre as propriedades físico-químicas e espectroscópicas dos compostos macrocíclicos feofitina e clorofila α . **Quím. Nova**, n.2 v. 33, p. 258-262, 2010.

MUKHERJEE,P.K et al. Plants of Indian origin in drug. *Expert Opinion in Drug, Discovery* ,v.2,n.5,p.633-657,2016.

Mukund Nagarnaik,Caracterização de constituintes ativos em pó de cúrcuma e validação de método para curcumina em amostras. **Asian J. Research Chem.** n.8, v.10,p. 643-647, 2015.

MUN, S.H. et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Phytomedicine**. n.20, v.8-9, v.714-718,2013.

MUN,S.H. et al. Curcumin reverse methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* . **Molecules**,v. 19, n.11, p.18283–18295, 2014.

MURNIGSIH, T. et al. Evaluation of Indoheesion traditional medicinal plants agains *Plasmodium falciparum* and *Babesia gibsoni*. **JournalofVeterinary Medical Science**, v. 67, n. 8, p. 829-931, 2005.

NAGHETINI, C. D. C. **Caracterização Físico-química e atividade antifúngica dos óleos essenciais da Cúrcuma**. 2006. 61f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2006.

NASCIMENTO, N.M.; FILHO, J.E.P.C. Controle de Qualidade de Amostras de Harpagophytum Procumbens (Garra do diabo) comercializadas na cidade de Santos, SP, Brazil. **Unisanta Health Science**, n. 1, v.2, p. 85-96, 2018.

NASCIMENTO, N.M.; FILHO, J.E.P.C. Controle de Qualidade de Amostras de Harpagophytum Procumbens (Garra do diabo) comercializadas na cidade de Santos, SP, Brazil. **Unisanta Health Science**, n. 1, v.2, p. 85-96, 2018.

NERY, D. R. **O Ayurveda na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC): análise do material didático do Sistema Único de Saúde (SUS)**. 2019, 195f. Monografia (Especialização em Ensino em Biociências e Saúde), Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2019.

NEVES, P. R. et al. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, n.4, v. 47, p. 409-420, 2011.

NOVAES, G.R. et al. Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro. **Revista Fitos**, Ed. Especial, p. 80-89, 2018.

OLIVEIRA, T.F.P. **Características Químicas e Microbiológicas do Açafrão-da-terra (Curcuma longa)**. 62 f. 2017. Monografia (Graduação Licenciatura em Química). Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Câmpus Apucarana. Apucarana. 2017.

OLIVEIRA, D. S. **Nova metodologia para extração de compostos fenólicos de vinho tinto e avaliação da estabilidade dos extratos obtidos**. 150 f. 2014. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2014.

OMS. Organização Mundial da Saúde. [Internet]. WHO **Monographs on Selected Medicinal Plants** - Volume 1. Rhizoma Curcumae Longae. 1999. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>, acesso em 11.fev.2021.

OTONI,E.S.B.;NARDIN, J.M.Evaluation of Cytotoxicity of curcuminoids in normal lymphocyte Cells. **Cadernos da Escola de Saúde(UNIBRASIL)**, n.11, p. 34-45, 2014.

PACHU, C.O.**Processamento de Plantas Medicinais para Obtenção de Extratos Secos e Líquidos**.2004, 117.Tese(Apresentada para obtenção do Grau de Doutora em Engenharia de Processos). Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande – Paraíba, 2007.

PANDA, A.K. et al. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. **Journal of Experimental Pharmacology**, n.9, 2017.

PARTHASARATHY V. A.; CHEMPAKAM, B.; ZACHARIAH, T. J. **Chemistry of spices**.1 ed.Londres,CABI. p. 97– 98, 2008.

PAULUCCI, Viviane P. et al. Otimização da extração de curcumina de rizomas de Curcuma longa. **Rev.bras. farmacogn.** , v. 23, n. 1, p. 94-100, 2013.

PAVIANI, L.C.**Extração com CO2 a altas pressões e fracionamento do óleo essencial de capim-limão utilizando peneiras moleculares**.f.92.2004.Dissertação(Mestrado em engenharia de alimentos). Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões.RS BRASIL, 2004.

PINELO,M. et al.Effect of solvent, temperature, and solvent-to-solid ratio on the total phenolic content and antiradical activity of extracts from different components of grape pomace. **J Agric Food Chem.** n.23, v.6, p.2111-2117.2005.

PINTO, M.A.S.**Técnicas de separação e identificação aplicadas a produtos naturais**.52f.2005.Monografia(Trabalho de conclusão no Curso de Química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

QUEIROZ, S. C. N.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. **Quím. Nova**, , n. 1,v.24 p. 68-76,2001.

RAJKUMAR,R.P. Ayurveda and COVID-19: Where psychoneuroimmunology and the meaning response meet. **Brain Behav Immun.** v.87, p.8-9, 2020.

RAMACHANDRAN,C. et al. Potentiation of gemcitabine by Turmeric Force™ in pancreatic cancer cell lines,Oncology Reports, v. 23, p. 1529-1535, 2010.

RAMOS, R.S.**Influência de diferentes tipos de extração aquosa na composição dos extratos de Lippia alba (Mill.) N.E. Brown.**56 f.2015.Monografia(Apresentada para obtenção do grau de Farmacêutico), a Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2015.

REIS, P.C.D.S.G.**Desenvolvimento, caracterização, atividade antimicrobiana e estabilidade de microcápsulas de oleoresina de Cúrcuma.**2013. 89f .Dissertação(Mestrado em Tecnologia e Ciência de Alimentos),Universidade Federal de Goiás,Goiânia.GO,2013.

REZENDE, L.C. **Avaliação da Atividade Antioxidante e Composição Química de seis frutas Tropicais consumidas na Bahia.**118. f. 2010.Tese(Doutorado em Química Orgânica). Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

RIBEIRO, A.M.F. **Farmacologia dos Antibióticos Aminoglicosídeos.**72.f.2017. Dissertação (Mestrado em em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde.Porto, 2017.

RODRIGUES, A.S. et al. Beneficial effects of the use of curcuma longa l. In oncological treatment: A review. **Braz. J. Hea. Rev.**,n. 3, v. 3, p.6579-6591,2020.

RODRIGUES, R.R. **Eletrossíntese e Caracterização de Poli(2-hidroxietilmetacrilato) contendo curcuminóides.** f.90.2016.Dissertação(Mestrado em Materiais para Engenharia). UNIFEI, ITAJUBÁ. MG. 2016.

SANTIAGO, S. et al. Curcumina, o pó dourado do Açafreão-da-terra: Inspecções sobre química e atividades Biológicas, **Química Nova**, v.38, n.4, p.538-552, 2015.

SANTOS, A.L. et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Bras Patol Med Lab**, n.6, v.43, p. 413-423, 2007.

SANTOS, W.B. et al. Microbiota Infectante de Feridas cirúrgicas. Análise da Produção Científica Nacional e Internacional. **REV. SOBECC**, n.21, v.1, p. 46-51, 2016.

SAVRIKAR, S.S; RAVISHANKAR, B. "Bhaishajya Kalpana - the Ayurvedic pharmaceuticals - an overview. **African journal of traditional, complementary, and alternative medicines**, v. 7, n.3, p. 174-184, 2010.

SCHAROVSKY, O. G. Paradigmas, dosis y controversias en la terapéutica oncológica, **Medicina Buenos Aires**, v.74, n.4, p.337-339, 2014.

SILVA, A.D. Antimicrobial Activity of flavonoids: A literature Review. *Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas*, n.4, v.1, p.51-65, 2020.

SILVA, F. et al. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, n.4 v. 19, p. 919-923, 2009.

SIMÕES, O.C.M et al. **Farmacognosia, da planta ao medicamento**, 5ª ed., Porto Alegre, Editora da Universidade UFRGS, p.467- 495; 2003.

SINGH, G et al. Curcuma longa: chemical, antifungal and antimicrobial investigations of rhizome oil. **Indian Perfumer**, v.47, n.2, p. 173-178, 2003.

SINGH, R. et al. Antibacterial activity of Curcuma longa rhizome extract on pathogenic bacteria. **Current Science**, Bangalore, n.6, v. 83, p. 737-740, 2002.

SINGLETON, VL e Rossi, JA "Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents". **American Journal of Enology and Viticulture** ,v.16 ,p.144-158, 1965.

SOUSA, J.A. **Avaliação da Atividade Antimicrobiana do Extrato de IPÊ Roxo(Handroanthus Impetiginosus) em Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa.f.** 39.2017.Monografia(Graduação em Farmácia). Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.Brasília, 2017.

SOUZA, S.A.**Produtividade Agroeconômica e Bromatologia das Plantas de Açafrão da Terra em Função do Cultivo com diferentes números de fileiras e de Amontoas. 71 f. 2019.**Tese(Doutorado em Agronomia). Universidade Federal da Grande Dourados. Mato Grosso do Sul, 2019.

SPAGNUOLO, R.S.; BALDO, R.C.S. Plantas Medicinais e Seu Uso Caseiro: o Conhecimento Popular. UNOPAR Cient., **Ciênc. Biol. Saúde**, n. 1, v.11, p.31-34, 2009.

STANIC,Z.Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge - A Review. **Plant Foods for Human Nutrition**, v.72, n.1, 2017.

SUMAZIAM, Y. et al. Antioxidant activities, flavonoids, ascorbic acid and phenolic contents of Malaysian vegetables. **Journal of Medicinal Plants Research**. V.4, n.10,p. 881-890, 2010.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed. 2009.

TEIXEIRA, C.C.C. **Desenvolvimento tecnológico de fitoterápico a partir de rizomas de Curcuma longa L. e avaliação das atividades antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral.**2009.183f.Tese(Apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2009.

TEOW, Y.S. Antibacterial Action of Curcumin against Staphylococcus aureus: A Brief Review. **Journal of Tropical Medicine**, v.2016, 2016.

TESSER C.D. Práticas integrativas e complementares e racionalidades médicas no SUS e na atenção primária à saúde: possibilidades estratégicas de expansão. **J ManagPrim Health Care**.v. 8, n.2,p. 216-232. 2018.

TESSER, C. D.; SOUSA, I. M. C. Atenção primária, atenção psicossocial, práticas integrativas e complementares e suas afinidades eletivas. **Saudesoc**. v. 21, n. 2, p. 336-350, 2012.

TOMAINO, A. et al. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils. **Food Chemistry**, n.89,p. 549–554.2005.

TRUJILLO, J. et. al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. **Redox Biol** ; v.1, n.1, p.448-456.2013.

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

YU, Y. et al. Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Microglial Cells. **Front. Pharmacol**, v.9,p.386-396,2018.

YUE, Y. et al. The application of natural drug-curcumin in detection hypochlorous acid of real sample and its bioimaging. **Sensors and Actuators B:Chemical**, v.202,p 551-556, 2014.