

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

LUDIMILA RIBEIRO DOS SANTOS
LUTHIANA DA PAIXÃO SANTOS

**PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM COLITE
ULCERATIVA EM USO DE *CÚRCUMA LONGA***

Goiânia
2017

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS MONOGRAFIAS ELETRÔNICAS
NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DE MONOGRAFIAS DA UFG – RIUFG**

1. Identificação do material bibliográfico: monografia de GRADUAÇÃO

2. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso

Autor (a):	Ludimila Ribeiro dos Santos e Luthiana da Paixão Santos
E-mail:	ludimilaxx@gmail.com e luthiana13@hotmail.com
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
Título:	PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM COLITE ULCERATIVA EM USO DE <i>CÚRCUMA LONGA</i>
Palavras-chave:	Colite Ulcerativa, <i>Cúrcuma longa</i> e Inflamação
Título em outra língua:	Inflammatory profile of patients with Ulcerative Colitis in use of curcumin
Palavras-chave em outra língua:	Ulcerative Colitis, Curcumin and Inflammation
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	26/06/2017
Graduação: Nutrição	
Orientador (a)*:	Profª Drª Patrícia Resende Alo Nagib
Co-orientador (a):	Profª Drª Maria Luiza Ferreira Stringhini

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O referido autor: Ludimila Rbeiro das Santos e Luthiana da Paixão Santos

a) Declara que o documento em questão é seu trabalho original, e que detém prerrogativa de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento em questão contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à Universidade Federal de Goiás os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento em questão.

Termo de autorização

Na qualidade de titular dos direitos do autor do conteúdo supracitado, autorizo a Biblioteca Central da Universidade Federal de Goiás a disponibilizar a obra, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional de Monografias da UFG (RIUFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data, sob as seguintes condições:

Permitir uso comercial de sua obra? (x) Sim () Não

Permitir modificações em sua obra?

() Sim

() Sim, contando que outros compartilhem pela mesma licença .

(x) Não

A obra continua protegida por Direito Autoral e/ou por outras leis aplicáveis. Qualquer uso da obra que não o autorizado sob esta licença ou pela legislação autoral é proibido.

Local e Data: Goiânia, 11/07/2017

Ludimila Ribeiro dos Santos *Luthiana da Paixão Santos*

Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

LUDIMILA RIBEIRO DOS SANTOS
LUTHIANA DA PAIXÃO SANTOS

**PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM COLITE
ULCERATIVA EM USO DE *CÚRCUMA LONGA***

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Goiás como exigência para obtenção do título de graduação no curso de Nutrição.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Resende Alo Nagib

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Luiza F. Stringhini

Goiânia
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM COLITE
ULCERATIVA EM USO DE CÚRCUMA LONGA [manuscrito] / ,
Ludimila Ribeiro dos Santos, Luthiana Paixão Santos. - 2017.
34 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Patrícia Resende Alo Nagib; co-orientador
Maria Luiza Ferreira Stringhini.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição (Fanut) , Nutrição, Goiânia,
2017.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas.

1. Colite Ulcerativa. 2. Cúrcuma longa. 3. Inflamação. I. Ribeiro dos
Santos, Ludimila . II. Paixão Santos, Luthiana . III. Resende Alo Nagib,
Patrícia , orient. IV. Ferreira Stringhini, Maria Luiza, co-orient. V. Título.

CDU 612.017

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de
NUTRICIONISTA

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Patrícia Resende Alo Nagib
(Orientadora)

Profa. Dra. Andréa Sugai Mortoza

Profa. MSc. Adriana de Moraes Costa Crespo

Goiânia, 26 de junho de 2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à DEUS, por ter nós fortalecido durante essa longa caminhada de 5 anos de graduação; à minha família que foi meu tripé essencial para essa conquista; aos amigos que conquistei durante esse percurso, que trouxeram alegria, aprendizado e companheirismo, e que são peças necessárias para manter nosso bem-estar psicossocial na universidade.

Aos professores que foram fundamentais para a construção do nosso conhecimento, principalmente nossa orientadora Patrícia Nagib que despertou nosso interesse pela Imunologia, durante as suas aulas maravilhosas e super didáticas, as quais utilizava de prendedores de roupas para nos ajudar no entendimento dos Lócus, à blocos de montar para alcançar a compreensão da estrutura dos receptores dos linfócitos T e B e que, desde então, deu-nos oportunidade de conhecer o universo da pesquisa, ao abrir as portas do Laboratório de Imunologia do Instituto de Patologia Tropical (IPTSP). À você professora Patrícia, minha eterna gratidão pela paciência, amor e carinho.

À Andréa Sugai Mortoza, exemplo de profissional e pessoa que levarei para toda a vida. Deu-me a oportunidade de ser sua aluna PIBIC e instruiu-me da melhor forma possível, o que culminou em um grande aprendizado. Passei a admirá-la ainda mais depois de descobrir que compartilha dos mesmos pensamentos políticos e sociais e luta pela efetivação da democracia nesse país.

À professora Maria Sebastiana Silva por dar a oportunidade de aprimorar minha prática de atendimento nutricional, por meio do Lafins, e por ter esse olhar materno e sempre acolhedor aos seus alunos.

À Maria Luiza Ferreira Stringhini, por aceitar ser nossa co-orientadora e viabilizar a nossa pesquisa, em conjunto com o Hospital das Clínicas – UFG.

Aos mestrandos, doutorandos e alunos de iniciação científica do laboratório 328 (Paulo, Fernanda Dias, Jacy, Fernanda Feitosa, Aline, Paula e Maingredy) pelos ensinamentos e risadas perante os desesperos.

A minha parceira, amiga e grande companheira Luthiana, que esteve presente comigo nesses longos 5 anos, os quais compartilhamos muitas tristezas,

desespero, transportes coletivos, caronas, conversar, alegrias e conquistas. Sem você esse TCC não teria sido o mesmo. Gratidão por tudo!

Ludimila Ribeiro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus por ter me fortalecido e me guiado até aqui; à minha mãe, Ana Lúcia, por todo apoio, educação, sensibilidade e exemplo na minha vida; à minha avó e avô por toda a sabedoria, paciência e amor dedicados todos esses anos; à minha madrinha, Feliciano, pelo ombro amigo e por ter me acompanhado a vida toda como uma segunda mãe e a minha irmã Luthiele que está caminhando comigo desde do início das nossas vidas.

Agradeço muito à professora Patrícia Nagib, pelas aulas maravilhosas que despertaram o meu interesse pela imunologia, por ter me orientado esses últimos 2 anos, onde tive a oportunidade de aprender tantas coisas e conhecer pessoas maravilhosas. O sentimento de gratidão, carinho e respeito são imensos.

Às minhas colegas de laboratório Fernanda Feitosa, Jacy, Paula e Nayche, Aline, Maingredy e Paulo e, em especial à Fernanda Dias, que compartilhou comigo um pouco do seu conhecimento e sempre me auxiliou quando precisei. À professora Simone, pelo apoio para a realização dessa pesquisa e à professora Maria Luiza Ferreira Stringhini, por cooperar para que esse trabalho acontecesse.

Saio da universidade com alegria e também amizades que foram necessárias durante esses 5 anos para a minha construção acadêmica, mas principalmente pessoal. Agradeço à Camila, Nara Rúbia, Poliana, Ana Paula, Hevelise, Suelen e Joyce pelos momentos de alegria, sorrisos, alívio emocional e apoio nessa jornada que não foi fácil, porém teria sido impossível sem a presença de vocês! Eu tenho muito orgulho de saber que daqui a pouco tempo vamos fazer parte da mesma classe profissional. Obrigada!

À Ludimila, que muito mais que uma amiga, nesses últimos anos virou uma verdadeira irmã, que quero levar para a vida toda. Obrigada pelas caronas, pelas horas de sono sem dormir compartilhando o “desespero”, tristezas, sustos, alegrias e pela construção desse trabalho. Muito obrigada!

Luthiana da Paixão Santos

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação da *Cúrcuma longa* nos marcadores inflamatórios de pacientes com Colite Ulcerativa. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico, tipo placebo-controlado, duplo cego, realizado no Hospital das Clínicas de Goiânia (HC/EBSERH/UFG), no período de 8 semanas, em doses exclusivas de mesalazina e ingestão de 3 cápsulas por dia de extrato seco de *Cúrcuma longa*. A amostra foi composta por 8 pacientes em fase ativa de Retocolite Ulcerativa, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos. Verificou-se, pelo método de ELISA, a concentração plasmática das citocinas IL-10, IL-6 e TNF- α antes e após a suplementação com cúrcuma. O grupo intervenção (n=4) recebeu três cápsulas por dia, contendo 500mg extrato seco da *Cúrcuma longa* e o grupo controle (n=4), celulose microcristalina em mesma quantidade. **Resultados:** Apenas dois participantes reduziram as concentrações de TNF- α (pré: 57 pg/ml e pós: 30 pg/ml), (pré: 11pg/ml e pós; 9pg/ml) e dois apresentaram aumento dessa citocina (pré: 1 pg/ml e pós: 10pg/ml) e (pré: 8pg/ml e pós: 28 pg/ml). Em relação à IL-6 três pacientes apresentaram aumento dos níveis plasmáticos (pré: 0,104 pg/ml e pós: 0,108 pg/ml), (pré: 0,123 pg/ml e pós: 0,209 pg/ml) e (pré: 0,118 pg/ml e pós: 0,151 pg/ml) e um paciente teve uma redução importante (pré: 0,289 pg/ml e pós: 0,084 pg/ml). Em relação a IL-10 três pacientes apresentaram um leve aumento na concentração dessa citocina (pré: 0,108 pg/ml e pós: 0,109 pg/ml), (pré: 0,099 pg/ml e pós: 0,116 pg/ml) e (pré: 0,192 pg/ml e pós: 0,0,098 pg/ml), sendo que um participante apresentou uma redução expressiva dessa citocina (pré: 0,192 pg/ml e pós: 0,098 pg/ml). No entanto nenhum desses dados demonstraram significância estatística, provavelmente devido ao n° baixo de participantes e ao não controle das variáveis, como: dieta, estilo de vida, tempo de exposição à doença, genética e dose da mesalazina. **Conclusão:** Este estudo não comprovou que a *Cúrcuma Longa* é capaz de reduzir a inflamação de pacientes com Retocolite Ulcerativa, porém, novos estudos devem ser realizados analisando outras variáveis.

Palavras-chave: Colite ulcerativa, *Cúrcuma longa*, Inflamação.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.....	13
2.2	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	15
2.3	<i>CÚRCUMA LONGA</i> E COLITE.....	15
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL.....	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4	METODOLOGIA	19
	..	
4.1	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	19
4.2	COLETA DE DADOS.....	20
4.3	PROCESSAMENTO E COLETA DO SORO.....	21
4.4	DOSAGEM DE CITOCINAS PELO MÉTODO ELISA.....	21
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5	RESULTADOS	23
5.1	DOSAGEM DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α)....	23
5.2	DOSAGEM DE INTERLEUCINA 6 (IL-6).....	24
5.3	DOSAGEM DE INTERLEUCINA 10 (IL-10).....	25
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são um grupo de doenças inflamatórias que acometem o trato gastrointestinal. Podem ocorrer por meio de duas formas principais, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI). Ambas as doenças são de etiologia ainda pouco conhecida. Acredita-se que fatores ambientais, genéticos, microbiológicos e imunológicos estejam envolvidos na progressão e manutenção dessas doenças. Os principais sintomas são a diarreia muco-sanguinolenta, a fadiga, a dor abdominal e a má nutrição (VASOVIC et al., 2016; AKIHO et al., 2015; MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015; ROSA; SILVA-JUNIOR; ROSA, 2014).

O aumento da incidência e a prevalência da DII no mundo estão relacionados com o estilo de vida moderno, com o consumo de alimentos ultraprocessados e com o estresse. O Brasil ainda possui baixa prevalência da doença. Contudo, a incidência vem aumentando anualmente (SANTOS et al., 2015).

A RCUI e a DC contêm características fisiopatológicas e imunológicas distintas. O processo inflamatório da RCUI ocorre de maneira inespecífica e difusa, limitada ao cólon e reto. Também atinge a parede do trato gastrointestinal (TGI) na região da mucosa e submucosa, podendo provocar erosões e úlceras, com separação entre as áreas afetadas e de tecido normal. Não há manifestações intestinais como o surgimento de fístulas, de lesões descontínuas, de doenças perianais e do acometimento do intestino delgado (MARANHÃO et al., 2015; MELO et al., 2016; STROBER; FUSS; BLUMBERG, 2002).

O processo inflamatório na DC transcorre em todas as camadas da mucosa e serosa. Ou seja, todas as partes do TGI são atingidas, principalmente o intestino delgado na porção final e no colón, as lesões são interceptadas, intercalando-se entre as regiões afetadas e as normais. A reação inflamatória é mediada principalmente por células Th2, mas também pelas células Th1 e Th17, sendo comum o surgimento de fístulas, estenoses e doenças perianais. A presença de dor abdominal, emagrecimento e diarreia, seja com presença ou ausência de sangue e muco, é frequente em ambas as patologias (SALVIOLI et al., 2011; OMOIGUI, 2007).

As DII não têm cura, mas podem ser tratadas com medicamentos que têm como propósito levar à remissão da doença, diminuir os sintomas, minimizar o processo inflamatório e assim, propiciar melhor qualidade de vida aos pacientes (HABR-GAMA et al., 2011). Os protocolos de tratamento convencionais para esse agravo incluem o uso de anti-inflamatórios como sulfasalazina e mesalazina (forma ativa da sulfasalazina), utilizados em forma de enemas, supositórios ou comprimidos revestidos para liberação intestinal. Entretanto, o custo da medicação e os efeitos colaterais, como a nefrotoxicidade, podem ser limitantes ao paciente (KARAGOZIAN; BURAKOFF, 2007; UMA MAHADEVAN, 1970).

Vale ressaltar que os mecanismos moleculares desses compostos ainda não foram devidamente elucidados. Além disso, o uso de corticoides e imunobiológicos também são utilizados exclusivamente ou de forma complementar, em casos onde a resposta ao tratamento convencional não foi obtida de forma satisfatória ou quando o paciente apresenta comorbidades que limitem o tratamento. O uso crônico de corticosteroides e imunobiológicos apresentam graves danos à saúde do indivíduo, além de levar à imunossupressão (KARAGOZIAN; BURAKOFF, 2007; UMA MAHADEVAN, 1970).

A cúrcuma (*Cúrcuma longa*) tem sido citada como tratamento anti-inflamatório fitoterápico, por possuir substâncias farmacológicas como a curcumina, que possibilitam a mesma ação proposta pelos medicamentos alopáticos mais utilizados nesses agravos (MARMITT et al., 2015).

Com propriedades medicinais importantes, a *Cúrcuma longa* produz efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidantes, anti-microbianos e anticancerígenos. A sua ação anti-inflamatória é decorrente da inibição de moduladores inflamatórios, atuando na cascata do ácido araquidônico, inibindo algumas moléculas, como a fosfolipase A, LOX-lipoxigenase, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, óxido nítrico, entre outras, regulando assim a intensidade e a duração da resposta inflamatória (JOBIN et al., 1999; HOLT; KATZ; KIRSHOFF, 2005; MARCHI et al., 2016).

Com a alta incidência de DII e a complexidade de seu processo patológico, que pode ser também controlado por substâncias naturais que não acarretam prejuízos à saúde, é necessária a realização de um estudo experimental para melhor compreender a ação da *Cúrcuma longa* no tratamento da colite ulcerativa e

descrever os seus benefícios para saúde dos pacientes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de doenças inflamatórias que acometem o trato gastrointestinal, podendo também apresentar sintomas extra intestinais. Dor abdominal, diarreia com sangue, perda de peso e anemia são os principais sintomas das DII. A etiologia dessas doenças é multifatorial, compreendendo fatores ambientais, genéticos, microbiológicos e imunológicos. A Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) são as duas principais manifestações clínicas das DII (AKIHO et al., 2015; MARANHÃO, VIEIRA, CAMPOS, 2015; VASOVIC et al., 2016).

Considerando que essas doenças afetam principalmente os jovens e adultos e podem levar a incapacidade e, até contribuir para a morbidade à longo prazo além de causar problemas sociais, psicológicos e econômicos, as DII vêm obtendo maior atenção e são consideradas um problema de saúde pública em alguns países. Estima-se que 4 milhões de pessoas no mundo possuem DC ou RCUI, com 1,4 milhões de casos nos Estados Unidos. Apesar do aumento da incidência de casos na literatura, o Brasil é considerado um país de baixa prevalência dessas comorbidades (BARROS; SILVA; NETO, 2014).

A RCUI e a DC possuem características fisiopatológicas distintas (Tabela 1). Na primeira, a inflamação é difusa e inespecífica, afetando a mucosa e submucosa, sendo a divisão do tecido acometido pela inflamação e tecido normal bem nítida. O tecido comprometido se apresenta contínuo, podendo ocorrer erosões na mucosa nas formas mais leves da doença e, nas mais graves, até úlceras e comprometimento da camada muscular. Em microscopia é possível observar infiltrado de neutrófilos na mucosa e na submucosa, linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos, sinalizando uma resposta crônica da doença na lâmina própria (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015; LOGANES et al., 2016).

Diferente da RCUI, a DC afeta todas as camadas da mucosa até a serosa, podendo comprometer qualquer parte do trato gastrointestinal. Porém, na maioria

dos casos, acomete a porção final do intestino delgado e o colón. As lesões são descontínuas, com áreas afetadas intercalando com as áreas de tecido saudável, com presença de úlceras transversais ou longitudinais e também fissuras. Na microscopia, ao contrário da RCUI, é possível observar granulomas epitelióides sem necrose caseosa, agregados linfocitários na submucosa e no exterior da camada muscular própria (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015; LOGANES et al., 2016).

Tabela 1. Doenças Inflamatórias Intestinais*

Características	RCUI	DC
Comprometimento contínuo	Sempre	Nem sempre
Distribuição	Simétrica	Assimétrica
Áreas preservadas (intercalado)	Não	Sim
Sangramento profundo	Comum	Raro
Dor	Ocasionalmente	Frequente
Vômitos	Raro	Frequente
Diarreia	Frequente	Frequente

*Adaptado do Livro Gastroenterologia Essencial (2001).

Existem fatores imunológicos distintos entre as duas doenças, na RCUI há mediação de Th2 e na DC existe uma maior participação de células Th1 e Th17 (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015). A inflamação intestinal, em ambas as doenças, está relacionada à vários fatores, entre eles a alteração na permeabilidade das células na mucosa intestinal, o aumento da expressão de Receptor Desencadeador Expresso nas Células Mielóides Tipo 1 (TREM-1) em macrófagos que estimulam a maior produção de citocinas pró-inflamatórias, a maior interação entre células Dendríticas e Linfócitos T e a maior presença de células NKT na mucosa intestinal de pacientes com DII (HUANG; CHEN, 2016).

As células reguladoras induzidas (iTreg) são geradas a partir de células T CD4+ convencionais *naive* durante uma resposta imune. A população de iTreg reside principalmente na lâmina própria do intestino e no tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (GALT). A ativação de células Treg *naive* depende da presença

do Fator de Transformação do Crescimento beta (TGF- β). Estudos têm mostrado que os pacientes com DII possuem número reduzido de células Treg em relação aos pacientes saudáveis e um número maior de Th17, assim como as citocinas IL-17, IL-1 e IL-6, levando a um desequilíbrio entre células responsáveis pelo reparo dos tecidos (Treg) e citocinas pró-inflamatórias causando acentuação da inflamação. (HUANG; CHEN, 2016; YAMADA et al., 2016).

Outra citocina relacionada com o desenvolvimento de DII é o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α). Já foi documentado que os anticorpos monoclonais contra TNF- α , imunobiológicos comerciais, são eficientes para diminuir a inflamação em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, sendo usado como uma alternativa de tratamento nessas doenças. A literatura relaciona alelos polimórficos dos genes de TNF na patogênese das DII e outras doenças inflamatórias crônicas (AL-MEGHAISEEB et al., 2016; BILLMEIER et al., 2016).

2.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os fármacos com maior eficácia no tratamento da RCUI são as sulfasalazinas. O tipo e a dose são determinados pela localização e pela gravidade da doença. Podem ser administrados por via oral, tópica e retal por supositórios. Acredita-se que a mesalazina (composto ativo da sulfasalazina) é utilizada tanto para controlar a forma ativa da doença como para evitar a sua remissão. Estudos demonstram que o fármaco que utiliza esse componente reverte a ação antiproliferativa do TNF- α , por cessar a atividade dessa e das demais citocinas, limitando a transcrição de células intestinais e mediadores inflamatórios, bem como por inibir a ciclooxigenase e as vias de lipoxigenase, reduzindo a formação de prostaglandinas, leucotrienos e de tromboxanos (KARAGOZIAN; BURAKOFF, 2007; UMA MAHADEVAN, 1970).

2.3 CÚRCUMA LONGA E COLITE ULCERATIVA

A *Cúrcuma longa* é uma planta oriunda da cultura asiática, pertencente à família *zingiberaceae* e é conhecida popularmente como: açafrão, cúrcuma,

turmérico, gengibre amarelo ou açafrão-da-índia. Apresenta-se com uma cor amarelo-alaranjado vibrante, sendo utilizada principalmente como especiarias em preparações culinárias. No entanto, estudos têm demonstrados que existem compostos derivados da planta denominados pigmentos curcuminóides que possuem polifenóis, com propriedades medicinais importantes (2012; MATA et al., 2004; ZHOU et al., 2012).

A curcumina é um dos pigmentos curcuminóides, que tem ação farmacológica e age modulando várias vias de sinalização celular, produzindo efeitos anti-inflamatórios, anti-tumorais e imunomodulador. Estes efeitos podem contribuir para o tratamento de doenças degenerativas, metabólicas, cardiovasculares, neurológicas e cancerígenas (ZHOU et al., 2012; GUPTA et al., 2012; GUL et al., 2004; PRASAD et al., 2014; AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009).

Acredita-se que a curcumina regula fatores de transcrição entre eles o NF-Kb via central do sistema imunológico, responsável por regular a expressão de genes envolvidos no processo inflamatório, e conseqüentemente inibindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL- 1, IL- 6, e TNF), produzidas por macrófagos, células somáticas, Células Apresentadoras de Antígeno (APC) e células TH2, que são mediadoras da resposta imunológica desencadeada na colite (MARANHÃO, DÉBORA DAVALOS DE ALBUQUERQUE; VIEIRA, ANDREA; CAMPOS, 2015)

Dentre as vias de ação da curcumina estão os fatores de transcrição, as enzimas, os mediadores inflamatórios, os receptores, as proteínas reguladoras do ciclo celular e as moléculas de adesão. A ação da curcumina sobre essas vias se dá por ligações covalentes, hidrofóbicas, não covalentes, e por mecanismos de adaptação de conformação estrutural da curcumina, na qual facilita a sua interação hidrofóbica com o composto de ligação, aumentando a ligação com as macromoléculas alvo (GUPTA et al., 2012; PRASAD et al., 2014).

A ação anti-inflamatória deste composto está relacionada à ligação direta que exerce com as moléculas pró-inflamatórias. A de maior interesse TNF- α , produzido principalmente por macrófagos, mas também por inúmeros tipos de células, e se configura como sendo um elemento importante do sistema imune, agindo como mediador inflamatório e contribuindo com a formação de doenças autoimunes, tais como artrite reumatoide, DII, lúpus, diabetes tipo I e esclerose múltipla. A curcumina

age bloqueando a ligação entre o TNF- α e o seu receptor, evitando a proliferação da inflamação causada por essa citocina (BASTOS et al., 2009; AGGARWAL & HARIKUMAR, 2009; KHALAF et al., 2010).

Outras substâncias que contribuem para o aumento da inflamação também têm sua ação inibida pela curcumina entre eles a resistina, a leptina, e a proteína quimiotática de monócitos-1 (GUPTA et al., 2012).

O efeito anti-inflamatório obtido pelo consumo da *cúrcuma longa* tem sido relatado em alguns estudos experimentais realizados com portadores de DC e RCUI, demonstrando que há uma redução significativa de células mediadoras da inflamação e da inibição de expressão de citocinas inflamatórias TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 e IL-21 (HANAI et al., 2006; JOBIN et al., 1999).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação do extrato bruto de *Cúrcuma longa*, nos marcadores inflamatórios de pacientes com Colite Ulcerativa.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Quantificar os níveis séricos de citocinas IL-6, TNF- α e IL-10 dos pacientes antes e após o tratamento com cápsulas contendo extrato de *Cúrcuma longa*.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Participaram da pesquisa 8 pacientes em acompanhamento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, em fase ativa da RCUI de ambos os sexos. Desta maneira, a amostra foi de conveniência.

Os critérios usados para a seleção foram: alteração no exame de calprotectina fecal, ter mais de 18 anos, ter sido diagnosticado com colite ulcerativa pelo escore de Truelove (1955) ou de Mayo, estar em atendimento ambulatorial, clinicamente estável, não institucionalizado, que tenham realizado biópsia e retossigmoidoscopia, no período de um ano, confirmando o diagnóstico.

Os critérios de exclusão foram: ser alérgico a *Cúrcuma longa*, serem cardiopatas, hepatopatas, apresentarem leucopenia, trombocitopenia, pancreatite, cálculo biliar, doença renal, diabetes descompensada, pneumonia, sepse ou infecção, gestantes, nutrízes ou aqueles que apresentassem problemas de deglutição.

Os pacientes que possuíam os critérios de inclusão foram informados do projeto durante a consulta clínica nutricional. Os que manifestaram interesse em participar foram contactados por telefone e foi agendada a reunião para a apresentação da pesquisa, cujo número do protocolo é 1.745.720/2016, e foi dada explicação detalhada sobre a pesquisa. Também foi realizada a coleta do consentimento de participação, por meio das assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram garantidos, pelas pesquisadoras, o total sigilo aos pacientes quanto a suas identidades, os dados do prontuário e a anamnese, e foi garantido a possibilidade de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, e a disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas, caso necessário.

Posteriormente, os pacientes foram selecionados, aleatoriamente, em dois grupos: grupo controle (n=4) e grupo cúrcuma (n=4), os quais receberam três cápsulas de placebo por dia, e três cápsulas com 500 mg de extrato seco de

cúrcuma padronizado, contendo mais de 96% de curcuminoides, por dia, respectivamente. As cápsulas foram ingeridas em jejum, uma hora antes das refeições (desjejum, almoço e jantar). Além disso, os pacientes estavam em tratamento com Mesalazina com até 3 mg/dia.

4.2 COLETA DE DADOS

As reuniões para a coleta de dados ocorreram no Laboratório de Investigação em Nutrição Clínica e Esportiva (LABINCE), da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil, onde foi coletado o sangue, para as primeiras análises (T0). Foram entregues as cápsulas e ocorreu a realização da anamnese. Após dois meses de intervenção, o sangue foi coletado novamente (T1), para posteriores análises e uma nova anamnese foi realizada.

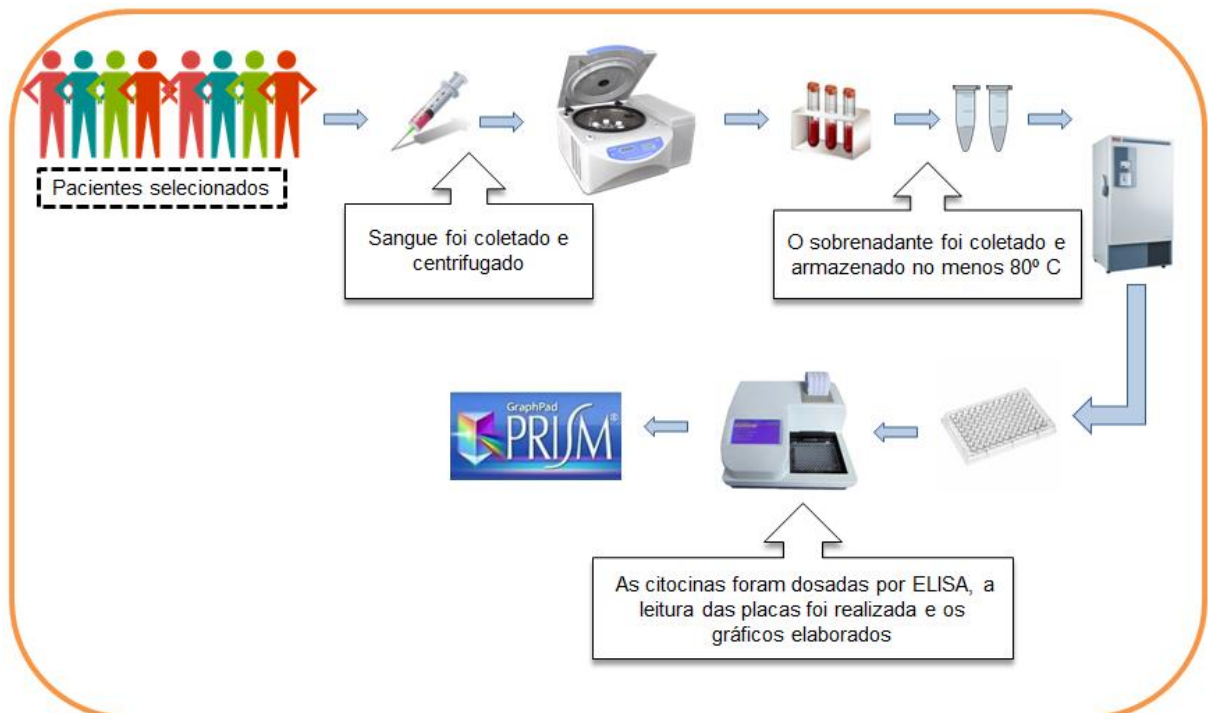


Figura 1. Delineamento experimental e protocolo de experimentos da primeira fase das análises (T0).

4.3 PROCESSAMENTO E COLETA DO SORO

Após a coleta de sangue, os tubos foram armazenados em uma caixa de isopor contendo gelo e transportados para o Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP/UFG), onde foi centrifugado a 2000 rpm por 10 minutos a 10° C. Em seguida o soro foi coletado em fluxo laminar e armazenado em *ependorfs* de 1 ml no freezer - 80° C.

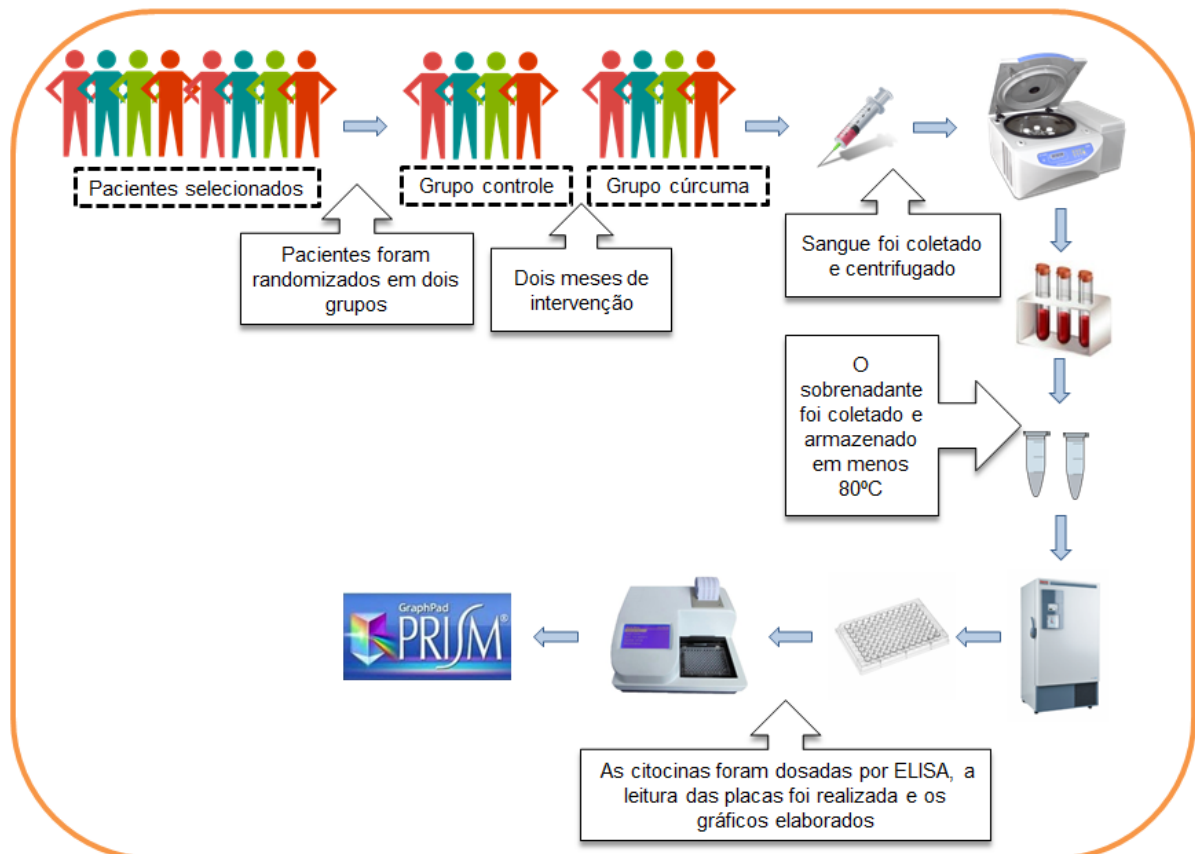


Figura 2. Delineamento experimental e protocolo de experimentos após dois meses de intervenção.

4.4 DOSAGEM DE CITOCINAS POR ELISA

As citocinas, IL-10, (BD Biosciences,) IL-6 (BD Biosciences,) e TNF- α (Peprotech), foram analisadas por ELISA seguindo as normas dos fabricantes.

As placas de ELISA foram sensibilizadas e incubadas por 14 horas com anticorpos específicos para cada citocina. Posteriormente as placas foram lavadas 4 a 5 vezes, seguindo as normas do fabricante. Em seguida, foram bloqueadas com

PBS 1x e soro fetal bovino a 1%, durante 1 hora. A placa foi lavada, e os padrões diluídos e as amostras, não diluídas, pipetadas em volume total de 100 μ L/poço, e incubadas de 1 a 2 horas. Após o tempo esperado, as placas foram lavadas e anticorpos secundários biotinilados foram incubados por 2 horas. Após nova lavagem, a estreptavidina conjugada com peroxidase foi adicionada e incubada por 30 minutos. A placa foi lavada e adicionada a solução da enzima H_2O_2 mais cromógeno (coloração) e interrompida em 20 minutos após incubação no escuro. Todas as etapas foram realizadas em temperatura ambiente.

Para a leitura das placas foi utilizado o leitor de ELISA e os cálculos das concentrações em planilha do Excel.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os gráficos e as análises estatísticas foram obtidos por meio do programa *GraphPadPrism 5.0*. Os dados foram analisados para checagem da normalidade da distribuição. Quando comparados os grupos pré e pós tratamento foram utilizados o teste de Wilcoxon. Para comparar o grupo placebo e o grupo *Cúrcuma longa*, foi realizado o teste de Mann-Whitney. Todos os resultados foram considerados significantes quando o p foi $<0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 DOSAGEM DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α)

Foi realizado o ELISA para a dosagem e a avaliação da concentração das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-10 no soro dos pacientes com RCUI que participaram dessa pesquisa.

Na Figura 3 é possível visualizar os níveis séricos de TNF- α nos pacientes do grupo placebo antes e após a intervenção. Observou-se que nos pacientes M.E.P. (pré: 22 pg/ml e pós: 18 pg/ml) e A.A.V. (pré: 14 pg/ml e pós: 9 pg/ml), respectivamente, os níveis de TNF- α caíram após a intervenção. Entretanto, os outros dois pacientes, A.C.R. (pré: 7 pg/ml e pós: 13 pg/ml) e F.F.C. (5 pg/ml e 7 pg/ml), apresentaram aumento da citocina.

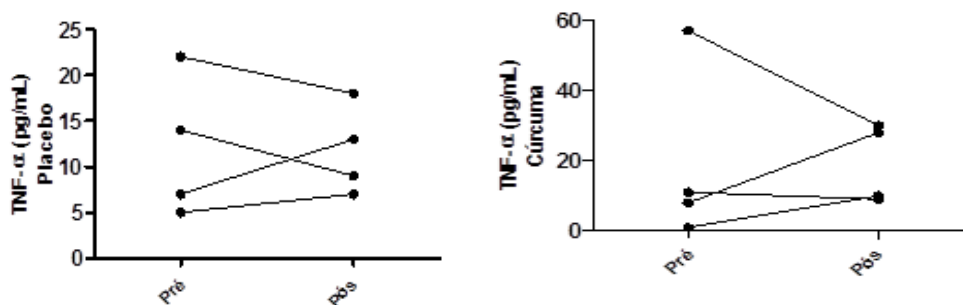


Figura 3. Níveis séricos de TNF- α dos pacientes com Retocolite Ulcerativa Idiopática, antes e após receberem placebo e *Cúrcuma longa*.

Dos quatro pacientes que ingeriram a *Cúrcuma longa* no período de dois meses (Figura 3), dois apresentaram redução dos níveis de TNF- α , sendo eles V.R.S. (pré: 57 pg/ml e pós: 30 pg/ml) e A.B.C. (pré: 11 pg/ml e pós: 9 pg/ml). Porém os pacientes C.R.R.F.D. (pré: 1 pg/ml e pós: 10 pg/ml) e C.M. (pré: 8 pg/ml e pós: 28 pg/ml), apresentaram aumento nos níveis da citocina.

Quando comparados os dois grupos (Figura 4), pode-se observar que os pacientes que ingeriram as cápsulas com extrato seco de *Cúrcuma longa* apresentaram elevado nível e variação de TNF- α , entre pacientes, em relação ao grupo placebo.

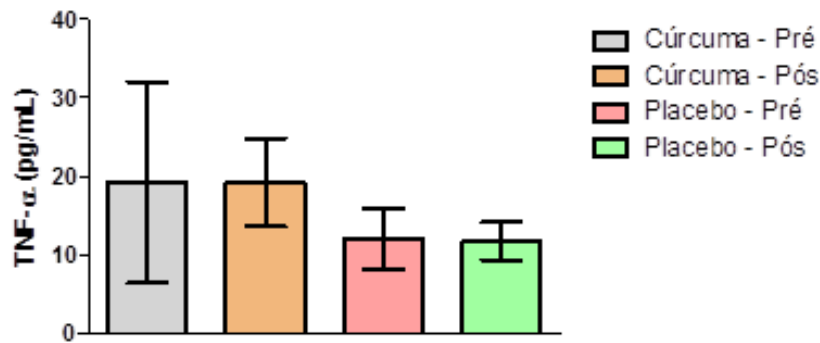


Figura 4. Comparação entre os níveis séricos de TNF- α dos grupos antes e após receberem *Cúrcuma longa* e Placebo.

5.2 DOSAGEM DE INTERLEUCINA 6 (IL-6)

A Figura 5 ilustra a dosagem dos níveis séricos de IL-6 dos pacientes, antes e após receberam as cápsulas de placebo e de *Curcuma longa*. É possível observar que os pacientes do grupo Placebo: F.F.C. (Pré: 0.101pg/ml e Pós: 0.099 pg/ml) e M.E.P (Pré: 0.135 pg/ml e Pós: 0.122 pg/ml) reduziram os níveis dessa citocina. Em contrapartida, nos dados dos pacientes do mesmo grupo: A.A.V. (Pré: 0.119 e Pós: 0.117) e A.C.R. (Pré: 0.115 e Pós: 0.151) apresentaram aumento de IL-6.

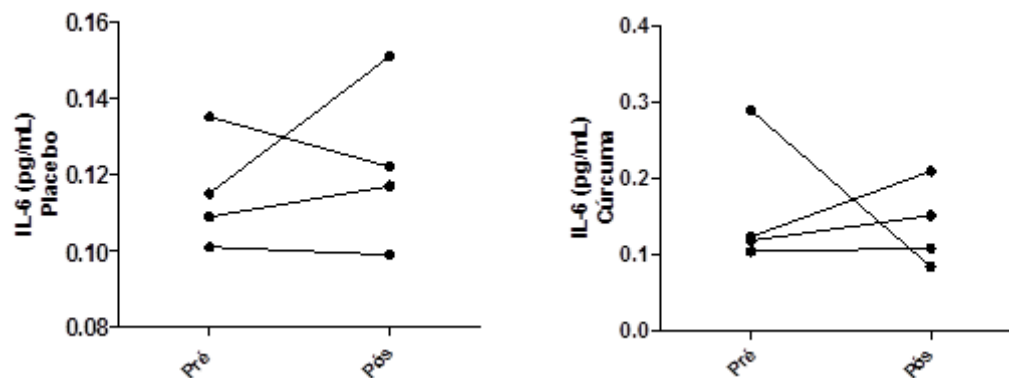


Figura 5. Dosagem dos níveis séricos de IL-6 pg/ml dos pacientes com Retocolite Ulcerativa que receberam Placebo e *Cúrcuma longa*.

No grupo controle, três pacientes apresentaram aumento no nível de IL-6 (Figura 5), V.R.S. (Pré: 0.104 e Pós: 0.108), C.R.R.F.D. (Pré: 0,123 e Pós: 0.209) e

A.B.C. (Pré: 0.118 e Pós: 0.151). Entretanto o paciente C.M. (Pré: 0.289 e Pós: 0.084) teve uma redução importante nos níveis dessa citocina.

A Figura 6. relaciona os dois grupos, controle e placebo antes e após intervenção. Pode-se analisar que não houve grande variação de resultados no grupo placebo. Contudo, os participantes do grupo intervenção apresentaram maior variação e também maiores níveis de IL-6.

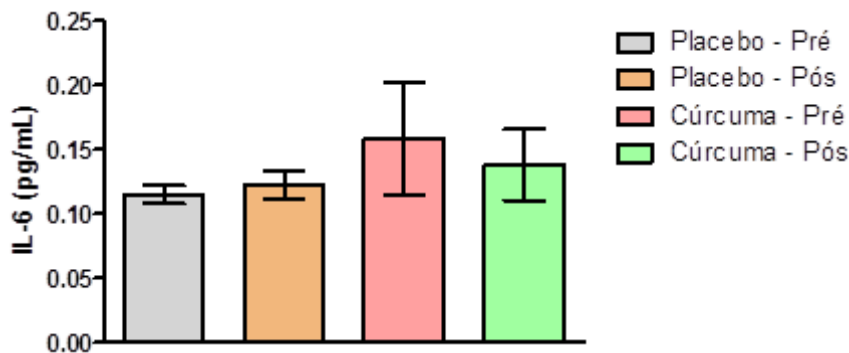


Figura 6. Comparação entre os níveis séricos de IL-6 dos grupos antes e após ingeriram *Cúrcuma longa* e Placebo.

5.3 DOSAGEM DE INTERLEUCINA 10 (IL-10)

Em relação à Interleucina 10 (IL-10), três pacientes do grupo placebo, A.A.V. (Pré: 0.166 e Pós: 0.156), A.C.R. (Pré: 0.138 e Pós: 0.105) e F.F.C. (Pré: 0.542 e Pós: 0.094) atenuaram a produção dessa citocina, sendo o paciente M.E.P. (Pré: 0.093 e Pós: 0.095) o único a apresentar concentração elevada desta (Figura 7).

Quando analisado o grupo controle (Figura 7) foi possível perceber que os participantes, V.R.S. (Pré: 0.108 e Pós: 0.109), C.R.R.F.D. (Pré: 0.099 e Pós: 0.116) e A.B.C. (Pré: 0.102 e Pós: 0.111) tiveram uma tendência de aumentar os níveis de IL-10. Porém, o paciente C.M. (Pré: 0.192 e Pós: 0.098) apresentou uma redução expressiva da citocina.

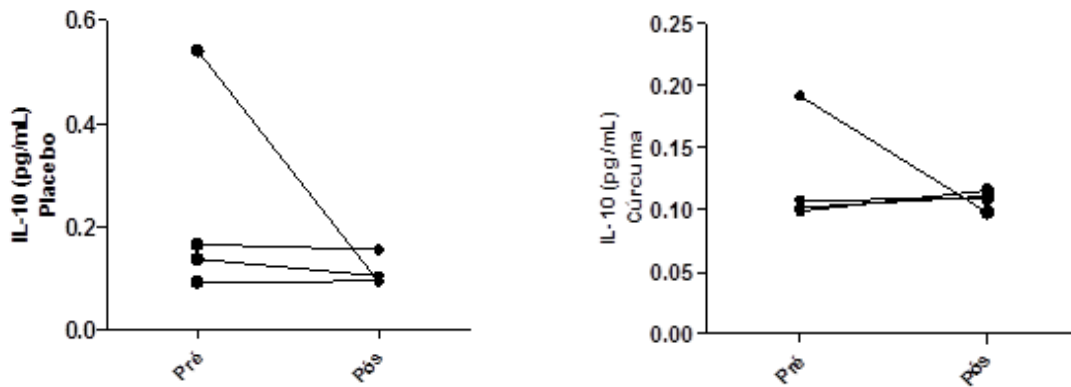


Figura 7. Níveis séricos de IL-10 pg/ml dos pacientes com Retocolite Ulcerativa que receberam Placebo e *Cúrcuma longa*.

Comparando o resultado dos dois grupos (Figura 8), notou-se que o grupo placebo variou de forma expressiva a quantidade de IL-10 em relação aos dois tempos e reduziu a variação entre pacientes. Após ingestão de placebo, o grupo controle não apresentou variação importante entre os tempos e entre pacientes.

Não houve diferença estatística significativa em nenhum dos marcadores inflamatórios avaliados neste trabalho.

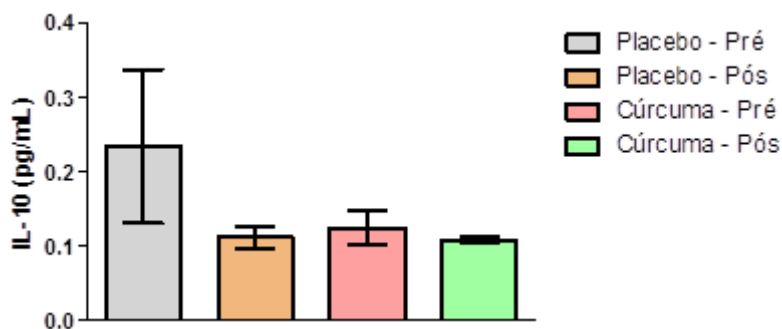


Figura 8. Comparação entre os níveis séricos de IL-10 dos grupos antes e após ingeriram *Cúrcuma longa* e Placebo.

6 DISCUSSÃO

As citocinas são mediadores solúveis responsáveis por controlar a interação entre as células de um organismo, atuando por ligação entre receptores específicos, podendo agir de forma parácrina ou autócrina e possuem diversas funções. Entre as principais funções estão a regulação da resposta inflamatória local e sistêmica, cicatrização e hematopoiese (PRADO et al, 2009).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), produzido principalmente por macrófagos ativados, tem como principais atividades provocar a diferenciação de células B, hematopoiese, estimula as APC, a fim de promover a ativação de células T e induz ativação de neutrófilos, macrófagos e estimular a expressão de outras citocinas responsáveis por induzir a inflamação (CAMBUI; NATALI, 2015).

Por ser uma das principais citocinas presentes no processo inflamatório, o TNF- α possui uma grande relevância na RCUI. No presente estudo foi observado que, do grupo intervenção, dois pacientes reduziram a expressão dessa citocina, sugerindo que a ingestão do extrato seco de *Cúrcuma longa* foi capaz de modular a produção de TNF- α desse grupo, o que corrobora com o estudo de Goel, Kunnumakkara e Aggaerwal (2008) que relatam a capacidade da *Cúrcuma longa* de inibir a ativação do NF-KB e a expressão de citocinas pró inflamatórias.

Entretanto, a maioria dos pacientes apresentaram Índice de Massa Corporal (IMC) elevado antes do tratamento (intervenção: $28,43 \pm 2,59$ e controle $27,11 \pm 2,40$) e após a intervenção continuou elevado (intervenção $28,43 \pm 2,58$ e controle $27,03 \pm 2,69$), o que pode ter contribuído para o aumento dos níveis de TNF- α , pois os adipócitos além de serem responsáveis por armazenar gordura, são capazes de produzir adipocinas como, leptina, IL-2, IL-10, TNF- α e IL-6. Essas últimas possuem concentração plasmática equivalente a massa corporal (WAJCHENBERG, 2000; PRADO et al, 2009; JELLEMA, 2004).

Estudos relacionam que a redução de peso é capaz de reduzir a concentração circulante dessas citocinas (PRADO et al, 2009; JELLEMA, 2004), sugerindo que o sobrepeso dos participantes do presente estudo pode ter influenciado nos níveis séricos dessas citocinas.

Em relação a IL-6, três pacientes do grupo controle apresentaram ligeiro aumento dessa citocina, apesar de não apresentar significância estatística. Supõe-se que esse aumento se deve pela IL-6 apresentar efeitos sinérgicos com a TNF e a IL-1 sobre células T auxiliaadoras. Por conter múltiplos estímulos para a sua produção, entre eles IL-1, fator de crescimento derivado de plaquetas, agentes que ativam linfócitos T e B e macrófagos (BARBOSA et al., 2015), a execução de uma simples atividade de rotina pode resultar em uma maior produção de IL-6 pelos músculos esqueléticos e por adipócitos. Sendo assim, avaliar a sua redução é de difícil controle (BARBOSA et al., 2015).

A Interleucina 10 é secretada principalmente por células Th2, T CD8, linfócitos B ativados e macrófagos. É a principal citocina responsável pelo balanço a favor do perfil Th2, sabe-se que essa citocina é importante na prevenção da inflamação mediada por linfócitos Th1 e Th17 na mucosa gastrointestinal (BINDO-SIMÕES et al, 2003; IMUNOLOGIA MÉDICA, 2000).

No presente estudo, 3 participantes do grupo controle demonstraram um pequeno aumento nos níveis de IL-10, sem significância estatística. Devido as características metodológicas deste estudo não foi possível corroborar os dados com a ação da curcumina relatada por outros estudos, que sugerem que a ação da mesma é capaz de aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias em pacientes com DII (MUÑOZ et al., 2008 & MCCANN et al., 2014). Em relação ao paciente que apresentou diminuição na concentração dessa citocina, pode-se sugerir que seja também devido a maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias, provenientes tanto da RCUI como das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo. Segundo Barbosa et al. (2015), quando há uma maior quantidade de citocinas inflamatórias irá ocorrer redução plasmática de citocinas com ação anti-inflamatória e o participante que teve essa redução de IL-10 também apresentou aumento de TNF- α .

Outro fator que pode ter influenciado esses resultados é a composição da dieta dos pacientes. Estudos demonstram que os hábitos alimentares podem influenciar no desenvolvimento de DII. E, atualmente, com o consumo excessivo de açúcares refinados, *fastfoods*, alimentos industrializados e gorduras saturadas, essa associação tem sido mais comum. Esses alimentos modulam a microbiota e

exercem papel importante na instalação da inflamação (LEE et al., 2004; LUCENDO; REZENDE, 2009; REIF et al., 1997).

Entretanto não houve controle sobre a alimentação desses pacientes, e nem nas variáveis genéticas, estado psicossocial e o excesso de peso. Todos esses fatores podem ter influenciado diretamente para os resultados desse trabalho, pois esses são fatores importantes na fisiopatologia e manutenção da doença.

7 CONCLUSÃO

Devido à baixa quantidade de participantes e a falta de análise de algumas variáveis nesse estudo, não foi possível atestar que a *Cúrcuma longa* é capaz de reduzir a inflamação gerada pela RCUI. Porém, devido à grande quantidade de artigos que relatam tal efeito, sugere-se a realização de novos estudos que contenha um número maior de indivíduos, por um tempo maior de tratamento com *Cúrcuma longa* e que analise as variáveis, dieta, estilo de vida, quantidade de mesalazina em uso e tempo de diagnóstico da doença e dose de tratamento.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, B. B.; HARIKUMAR, K. B. Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Antiinflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40–59, 2009.
- AL-MEGHAISEEB, E. S.; AL-ROBAYAN, A. A.; AL-OTAIBI, M.M.; ARFIN, M.; AL-ASMARI, A.K. Association of tumor necrosis factor- α and- β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. **Journal of Inflammation Research**, Auckland, v. 9, p 133-140, 2016.
- BARBOSA, J. T. C.; VETTORI. T. N. B.; SALDANHA. B. L.; MOREIRA. R.R.; BRAGA. A. L. S.; ANDRADE. M. Sisprenatal Como Ferramenta Facilitadora Da Assistência À Gestante: Revisão Integrativa Da Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde - USCS**, v. 12, n. 42, p. 48–56, 2015.
- BARROS, P. A. C.; SILVA, A. M. R.; NETO, M. Á. D. F. L. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p 131-135, 2014. **Based Complementary and Alternative Medicine**, n. 4, v. 2, p. 181-90. 2007.
- BASTOS, D. H. M. ROGERO. M. M.; ARÊAS. J. A.G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.
- BILLMEIER, U.; DIETERICH, W.; NEURATH, M.F.; ATREYA, R.; Mechanism faction anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 22, n.42, p 9300-9313, 2016.
- Death Processes: A Challenge for CAM of Age-Related Pathologies. **Evidence-GUL, N.; MUJAHID, Y.T.; JEHAN, N.; AHMAD, S.** Studies on the Antibacterial Effect of Different Fractions of Curcuma longa Against Urinary Tract Infection Isolates. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 12, p. 2055-2060, 2004.
- GUPTA, S. C.; SRIDEVI, P.; BHARAT, A. B. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.
- HABR-GAMA, A.; THADEU, C.; CERSKI, S.; PAULO, J.; MOREIRA.; CASERTA, N. M. G.; JÚNIOR, O. O.; EDUARDO, S.; ARAÚJO, A. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 10–13, 2011.

HANAI, H.; IIDA, T.; TAKEUCHI, K.; WATANABE, F.; MARUYAMA, Y.; ANDOH, A.; TSUJIKAWA, T.; FUJIYAMA, Y.; MITSUYAMA, K.; SATA, M.; YAMADA, M.; IWAOKA, Y.; KANKE, K.; HIRAISHI, H.; HIRAYAMA, K.; ARAI, H.; YOSHII, S.; UCHIJIMA, M.; NAGATA, T.; KOIDE, Y. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 12, p. 1502–1506, 2006.

HOLT, P. R.; KATZ, S.; KIRSHOFF, R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 50, n. 11, p. 2191–2193, 2005.

HUANG, Y.; CHEN, Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. **American Journal of Translational Research**, v. 8, n. 6, p. 2490-2497, 2016.

JELLEMA, A.; PLAT, J.; MENSONK, R. P. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. **Europe an Journal of Clinical Investigation**, v. 34, n. 2, p. 766-733, 2004.

JOBIN, C.; BRADHAM, C. A.; RUSSO, M. P.; JUMA, B.; NARULA, A. S.; BRENNER, D. A.; SARTOR, R. B. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and pro-inflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. **Journal of Immunology**, v. 163, n. 6, p. 3474–3483, 1999.

KHALAF, H.; JASS, J.; OLSSON, E. P. Differential cytokine regulation by NF-kB and AP-1 in Jurkat T-cells. **BMC Immunology**, v.11, p. 26, 2010.

LEE, J. Y. et al. Saturated Fatty Acid Activates but Polyunsaturated Fatty Acid Inhibits Toll-like Receptor 2 Dimerized with Toll-like Receptor 6 or 1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 17, p. 16971–16979, 2004.

LOGANES, C.; PIN, A.; NAVIGLIO, S.; GIRANDELLI, M.; BIANCO, A. M.; MARTELOSSI, S.; TOMMASINI, A.; PISCIANZ, E. Altered Pattern Of tumor necrosis factor-alpha production in peripheral blood monocytes from Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 22, n. 41, p 9117-9126, 2016.

LUCENDO, A. J.; DE REZENDE, L. C. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 17, p. 2081–2088, 2009.

MARANHÃO, DÉBORA DAVALOS DE ALBUQUERQUE; VIEIRA, ANDREA; CAMPOS, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **J. bras. med**, v. 103, n. 1, p. 9–15, 2015.

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I.; SILVA, A. C. Plantas Medicinais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas. **Revista Fitos**, v. 9, n. 2, p. 129–144, 2015.

MATA, A. R. NELSON, L. DD.; AFONSO, F. C. J. R.; GLÓRIA, A. B. A.; JUNQUEIRA, G. R. Identificação de compostos voláteis da cúrcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 24, n. 1, p. 151-157, 2004.

MCCANN, J.M.; JOHNSTON, S.; REILLY, K.; XUEJING, H.; BURGESS, E.J.; PERRY, N.; ROY, C.N.; The Effect of Turmeric (*Curcuma longa*) Extract the functionality Solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with IBD. **Nutrientes**, v. 6, n. 10, p. 4178-4190, 2014.

MELO, M. DO C. B. DE et al. Intestinal Inflammatory disease in childhood. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, n. Supl 2, p. 35–44, 2016.

MUÑOZ, F.S.; LOPEZ, A.D.; FURSHO, J.K.Y.; Role of cytokines in inflammatory bowel disease. **World Journal Gastroenterology**, v. 14, n. 27, p. 4280-4288, 2008.

OMOIGUI, Sota. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging – Role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. **Immunity & Ageing**, v. 4, n.1, mar. 2007.

PRADO, W. V.; LOFRANO, M. C.; OYAMA, L. M.; DÂMASO, A. R. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 298-303, 2009.

PRASAD, S.; TYAGI, A.; AGGARWAL, B. B. et al. Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice. **Cancer Research Treatment**, v. 46, n. 1, p. 2–18, 2014.

SALVIOLI, S.; SIKORA, E.; COOPER, E. L.; FRANCESCHI, C. Curcumin in Cell VASOVIC, M.; GAJOVIC, N.; BRAJKOVIC, D.; JOVANOVIC, M.; ZDRAVKOVAIC, N.; KANJEVAV, T. The relations between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease a review. **Central European Journal of Immunology**, Poznań, v. 41, n. 3, p 302-310, 2016.

SOMMER, F.; BÄCKHED, F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 4, p. 227–238, 2013.

WAJCHENBERG, B, L. Tecido adiposo como uma Glândula Endócrina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 44, n1, p. 13-20, 2000.

ZHOU, H.; BEEVERS, S. C.; HUANG, S. Targets of curcumin. **Current Cancer Drug Targets**, v. 12, n. 3, p. 332–347, 2012.