



USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

USE OF CURCUMA AS AN ADJUVANT IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

USO DE LA CÚRCUMA COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Renata Farias de Araujo¹, Wilibran Candido de Barros², Emersom Silva Lima³

e4104127

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4127>

PUBLICADO: 10/2023

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde mundial que atingiu níveis alarmantes, onde quase meio bilhão de pessoas vivem com a doença atualmente. Diversos tratamentos são usados para o controle do DM, seja a monoterapia ou associações terapêuticas, dentre estes inclui-se o uso de antidiabéticos orais e fitoterápicos. Nesse contexto a cúrcuma surge como uma alternativa terapêutica potencial como adjuvante no tratamento do DM. Com suas ações antioxidantes, anti-inflamatórias e hipoglicêmicas, a cúrcuma longa demonstra atividade não só no controle do diabetes mellitus tipo 2, mas também em suas complicações como a nefropatia diabética. A biodisponibilidade por via oral da cúrcuma enfrenta dificuldades por conta da sua baixa absorção, distribuição tecidual limitada, meia-vida curta e rápida velocidade de biotransformação hepática, sendo este um fator limitante para aprovação clínica. O artigo faz uma revisão atual sobre os principais aspectos do uso da cúrcuma como adjuvante no tratamento do DM e conclui que esta planta apresenta propriedades benéficas aos pacientes diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. Cúrcuma longa. Controle glicêmico.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a global health problem that has reached alarming levels, with nearly half a billion people currently living with the disease. Various treatments are used for the control of DM, including monotherapy or therapeutic combinations, among which the use of oral antidiabetic agents and herbal medicines is very common, with turmeric emerging as a potential ally. With its antioxidant, anti-inflammatory, and hypoglycemic actions, long turmeric demonstrates activity not only in the control of type 2 diabetes mellitus but also in its complications such as diabetic nephropathy. The oral bioavailability of turmeric faces adversities due to its low absorption, limited tissue distribution, short half-life, and rapid hepatic biotransformation rate, thus being a limiting factor for clinical approval. The article provides a current review of the main aspects of the use of turmeric as an adjuvant in the treatment of DM and concludes that this plant has beneficial properties for diabetic patients.

KEYWORDS: Diabetes mellitus. Long Turmeric. Glycemic control.

RESUMEN

La diabetes mellitus es un problema de salud mundial que ha alcanzado niveles alarmantes, con casi medio billón de personas que actualmente viven con la enfermedad. Se utilizan diversos tratamientos para el control de la DM, ya sea monoterapia o combinaciones terapéuticas, entre las cuales el uso de agentes antidiabéticos orales y fitoterapéuticos es muy común, y la cúrcuma se presenta como un aliado potencial. Con sus acciones antioxidantes, antiinflamatorias e hipoglicémicas, la cúrcuma larga demuestra actividad no solo en el control de la diabetes mellitus tipo 2, sino también en sus complicaciones, como la nefropatía diabética. La biodisponibilidad oral de la cúrcuma enfrenta adversidades debido a su baja absorción, distribución tisular limitada, corta vida media y rápida velocidad de biotransformación hepática, lo que la convierte en un factor limitante para la aprobación

¹ Discente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas-UFAM.

² Discente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas-UFAM.

³ Laboratório de Atividade Biológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

clínica. El artículo presenta una revisión actual de los principales aspectos del uso de la cúrcuma como coadyuvante en el tratamiento de la DM y concluye que esta planta tiene propiedades beneficiosas para los pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus. Cúrcuma. Control glucémico.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é um importante problema de saúde que atingiu níveis alarmantes, onde quase meio bilhão de pessoas vivem com diabetes na atualidade. O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é responsável pela grande maioria dos casos de diabetes, e pode ser efetivamente gerenciado através da educação, apoio e adoção de estilos de vida saudáveis, combinados com medicamentos, quando necessário (IDF, 2019).

Na atualidade existem diversas opções terapêuticas as quais podem ser utilizadas isoladamente ou em associações para o tratamento do DM2 (Abdul-Ghani; Defronzo, 2008; SBD, 2015). Diversas espécies vegetais são citadas na literatura como adjuvantes no tratamento do DM2, atenuando os sintomas e os possíveis danos causados ao organismo (Cecílio *et al.*, 2008). Na composição dessas espécies vegetais com propriedades hipoglicemiantes, existem diversos compostos bioativos responsáveis por melhorar a resistência insulínica e a sua produção, como glicosídeos, alcalóides, terpenos, flavonóides e carotenóides (Marmitt *et al.*, 2015).

A curcumina, um polifenol hidrofóbico, é o principal constituinte ativo da Cúrcuma longa (açafrão). Além da curcumina, a cúrcuma também contém outros constituintes denominados curcuminóides: a desmetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina e a ciclocurcumina (Kiuchi *et al.*, 1993). Estudos mostram que a curcumina tem como alvo múltiplas moléculas de sinalização, além de apresentar atividade a nível celular, o que demonstrou seus diversos benefícios à saúde (Gupta; Patchva; Aggarwal, 2013).

Os curcuminóides no diabetes podem atenuar a hiperglicemia (NA *et al.*, 2013; RAHIMI *et al.*, 2016) e exercer múltiplos efeitos nas complicações macro e microvasculares ocasionadas pelo DM2, (Zheng *et al.*, 2018), além disso inibem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) protegendo o organismo de danos ocasionados pelo estresse oxidativo (Balasubramanyam, 2003), nefropatia (Tu *et al.*, 2019) retinopatia (Maugeri *et al.*, 2018) e disfunção endotelial (Kadam *et al.*, 2018).

Apesar dos antidiabéticos orais e a insulina serem eficazes na terapêutica do DM, estudos desenvolvidos nos últimos anos confirmam que citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo desempenham um papel na patogênese do DM2 (Sathyapalan; Atkin, 2011) e a combinação dos medicamentos antidiabéticos com a cúrcuma tem aparecido como uma estratégia promissora para gerenciar a hiperglicemia e outros distúrbios do DM2 (Gutierrez *et al.*, 2018).

A presente revisão analisa os estudos da combinação da *Curcuma longa* L. (açafrão) com agentes antidiabéticos orais na doença diabetes *mellitus* tipo 2, enfatizando mecanismos peculiares pelos quais a curcumina pode melhorar o controle e suas complicações.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

1. MÉTODOS

Os estudos selecionados abordaram uma ampla gama de tópicos relacionados à curcumina, um composto natural encontrado na cúrcuma, e suas propriedades bioativas. Foram exploradas as propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas da curcumina, bem como seu potencial efeito na prevenção e tratamento de doenças como diabetes, síndrome metabólica, doenças renais e oculares. Além disso, houve investigações sobre as interações da curcumina com outros compostos e seus efeitos no metabolismo e resposta imune.

Os estudos também abordaram a caracterização química da cúrcuma, buscando compreender a composição química da planta e sua relação com as propriedades terapêuticas da curcumina. Foram investigados aspectos relacionados à absorção e farmacocinética da curcumina, visando compreender sua biodisponibilidade e possíveis estratégias para melhorar sua eficácia terapêutica.

Além disso, alguns estudos incluídos nesta revisão exploraram o uso de outros compostos naturais em conjunto com a curcumina, investigando seu potencial terapêutico sinérgico ou complementar. Essas pesquisas ampliam a compreensão sobre a utilização de compostos naturais na saúde e destacam a importância da abordagem integrativa no desenvolvimento de terapias mais eficazes.

2. COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia persistente, ocasionada pela deficiência na produção de insulina ou sua ação, ou em ambos os mecanismos, causando complicações em longo prazo (SBD, 2018). Estima-se que há cerca de 463 milhões de portadores de DM mundialmente e a projeção global é que haverá 578 milhões de adultos com diabetes até 2030 e 700 milhões em 2045 (IDF, 2019).

A hiperglicemia e as alterações metabólicas decorrem da deficiência de insulina e/ou da resistência dos tecidos a esse hormônio, impedindo-o de exercer adequadamente a sua função. A classificação do Diabetes mellitus proposta pela *American Diabetes Association* (2013) inclui quatro classes clínicas: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, outros tipos específicos e diabetes mellitus gestacional.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD 2016), o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma mais presente e que mais acomete os pacientes portadores dessa patologia, sendo responsável por (90-95%) dos casos diagnosticados. As complicações tanto agudas como crônicas originadas pelo diabetes (DM2) estão associadas a fatores genéticos, obesidade, inatividade física e envelhecimento, que interferem na sensibilidade tecidual à insulina ou na reserva funcional das células betas ou em ambos os defeitos (Lopes *et al.*, 2012).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2021), por volta do ano de 2045, aproximadamente 1 em cada 8 pessoas adultas serão acometidas pelo diabetes, representando algo em torno de 783 milhões de doentes, ou seja, ocorrerá um aumento que ficará em torno de 46%. Em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

2021, aproximadamente 537 milhões de pessoas adultas na faixa etária de 20-79 anos conviviam com o diabetes, já em 2030 estima-se que ocorra um aumento que se aproximará de 643 milhões e 783 milhões em 2045, e, desse total aproximadamente 3 em cada 4 adultos vivem em países em desenvolvimento e que, e, aproximadamente 240 milhões de pessoas não são diagnosticadas com diabetes. Já no Brasil, em 2021 havia aproximadamente 15,8 milhões de pessoas diagnosticadas e que existe a previsão de que em 2030 esse número ultrapasse 40 milhões e em 2040 esses valores ultrapassem os 49 milhões de pacientes diagnosticados com diabetes.

A hiperglicemia persistente leva ao aumento na produção de espécies reativas do oxigênio (EROs) dentro das células endoteliais da artéria aorta, induz a ativação de isoformas de PK-C, o aumento na formação de derivados glicosilados e estimula o aumento no fluxo de glicose na via das aldose-redutases, resultando em um acúmulo de sorbitol (Rocha *et al.*, 2006). Estes seriam os principais mecanismos metabólicos pelos quais a hiperglicemia crônica leva ao progressivo comprometimento tecidual, que resulta em complicações severas como as neuropatias, retinopatias, nefropatias, vasculopatia e maior susceptibilidade às infecções, que respondem pela alta morbimortalidade da doença (Laurindo *et al.*, 2005).

2.1 Neuropatia

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) a neuropatia diabética é a complicação crônica mais comum e incapacitante relacionada a doença, estando diretamente ligada as alterações nos vasos sanguíneos e metabólicas. A neuropatia diabética segue paralela ao crescimento do diabetes, e desponta como a principal causa de neuropatia periférica em países desenvolvidos (Nascimento, 2016). Para um diagnóstico são realizados diversos exames e caracterização de quadro clínico, relacionando sinais e sintomas, as manifestações clínicas envolvem dormência ou sensação de formigamento em membros inferiores, perda da sensibilidade, desconforto ou dor ao toque. (Almeida, 2007).

2.2 Nefropatia

Uma das complicações associadas ao Diabetes Mellitus é a nefropatia diabética, que é a complicação microvascular mais comum (Soetikno *et al.*, 2014), sendo responsável pelo aumento do número de pacientes em diálise em países em desenvolvimento (Murussi, 2003).

A nefropatia causada pela diabetes é a principal causa de insuficiência renal crônica nos países desenvolvidos, e estudos indicam que uma vez diagnosticados com nefropatia diabética, a doença não pode ser contida, e irá evoluir para doença renal crônica terminal. (De Moraes, 2009)

2.3 Doença vascular periférica

Doença vascular periférica ou vasculopatia diabética está relacionada ao desenvolvimento de bloqueios ou oclusões das artérias devido ao diabetes. Apresentam os seguintes sintomas: visão



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

embaçada, pontos flutuantes na visão, edema na face ou membros, comumente membros inferiores. (IVV, 2022); exemplos comuns de vasculopatias em pacientes diabéticos são:

A Retinopatia diabética, que está relacionada à hiperglicemia crônica, leva a alterações circulatórias como a perda do tônus vascular, alteração do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e evoluindo para o descolamento da retina (Bosco *et al.*, 2005). O termo doença arterial periférica se refere à aterosclerose da aorta abdominal e artérias dos membros inferiores, diminuindo luz arterial e causando isquemia tecidual (Schaan, 2004)

2.4 Infecções

Pacientes diagnosticados com diabetes que não mantêm um bom controle glicêmico estão propensos a desenvolver diversos tipos de infecções, isso ocorre porque a hiperglicemia crônica afeta os leucócitos (MS, 2022), reduzindo a mobilização dos leucócitos polimorfonucleares, diminuindo assim sua quimiotaxia e atividade de fagocitose, reduz também a atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase aumentando a apoptose dos leucócitos PMN, linfócitos CD4+ também estão em disfunção em pacientes com hemoglobina glicada acima de 8%. (Timerman, 2017). Infecções essas que acometem áreas como: boca, gengiva, pulmões, pele, pés, genitais e locais de incisões cirúrgicas. (MS, 2022).

A atividade comprometida dos leucócitos, depressão dos sistemas antioxidantes, comprometimento da imunidade humoral e redução na produção das interleucinas é a cascata de eventos que é responsável pela gravidade de infecções comuns em pacientes diabéticos (Timerman, 2017).

Apesar das infecções acometerem diversas áreas e órgãos do corpo, as infecções de pele são as mais comuns, dentre elas: infecção plantar, popularmente conhecida como pé diabético, se caracteriza por lesões ulcerativas que muitas vezes resultam em amputações; fascíte necrotizante, potencialmente fatal, acomete pele partes moles com um processo necrotizante da fáscia; otite média externa maligna, infecção invasiva no canal auditivo externo; eritrasma, infecção bacteriana comum de pele em pacientes com DM e infecções fúngicas superficiais (Rodrigues, 2010).

2.5 Estresse oxidativo

De acordo com estudos, o estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos de defesa antioxidantes, está envolvido na patogênese de várias doenças, incluindo doenças cardiovasculares, carcinogênese e diabetes. (Oguntibeju, 2019).

No diabetes, a hiperglicemia crônica leva à produção aumentada de EROs por várias vias, incluindo a via do poliol, a formação de produtos de glicação avançada (AGEs) e a ativação da proteína cinase C (PKC). O aumento do estresse oxidativo pode causar danos às biomoléculas e perturbações na funcionalidade das membranas, macromoléculas e organelas, contribuindo para o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

desenvolvimento de complicações diabéticas secundárias, como doença cardiovascular, neuropatia, nefropatia e retinopatia diabética. (Ratliff *et al.*, 2016; Ishii *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 2002).

As células possuem sistemas de defesa que atuam para prevenir ou eliminar o acúmulo de espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo. Esses sistemas incluem enzimas antioxidantes, que são substâncias capazes de inibir ou retardar a oxidação de moléculas biologicamente importantes. Essas enzimas atuam através da eliminação de radicais livres ou da quelação de metais redox (Valko *et al.*, 2006). Os antioxidantes mais comuns incluem as vitaminas A, C e E, glutathione e as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase e glutathione redutase. Outros incluem ácido lipóico, carotenóides mistos, coenzima Q10, vários bioflavonóides, minerais antioxidantes (cobre, zinco, manganês e selênio) e os cofatores (ácido fólico, vitaminas B1, B2, B6, B12) (Maritim; Watkins, 2002).

Essas enzimas agem por meio de mecanismos de prevenção, eliminando e/ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicaais, envolvidos com a iniciação das reações em cadeia que culminam com propagação e amplificação do processo e, conseqüentemente, com a ocorrência de danos oxidativos (Barbosa *et al.*, 2010). Estudos em modelo animal diabético mostrou alterações no sistema de defesa antioxidante em estado diabético como uma diminuição significativa na atividade da SOD nos glóbulos vermelhos (Hamden *et al.*, 2009).

Portanto, parece que as plantas, em particular aquelas com altos níveis de compostos antioxidantes têm um papel importante na melhoria de distúrbios que envolvem estresse oxidativo, como o diabetes mellitus.

3. CÚRCUMA LONGA (AÇAFRÃO DA TERRA)

A Cúrcuma Longa, conhecida popularmente como açafrão da terra, é um tempero indiano que pertence à família do gengibre (Aggarwal; Sung, 2009). É usado como tempero, conservante de alimentos e corante, além de ser utilizado tradicionalmente na medicina ayurvédica para o tratamento de várias doenças (Singh, 2007).

Quanto aos componentes químicos já descritos na droga vegetal, pode-se citar os constituintes denominados curcuminóides: curcumina, desmetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina e ciclocurcumina (Kiuchi *et al.*, 1993). Também foram encontrados elementos inorgânicos, incluindo: potássio, cálcio, sódio, magnésio, zinco, ferro, cobre e manganês (Tian *et al.*, 2008).

A curcumina é o principal polifenol encontrado no rizoma da *Curcuma longa* (Figura 1). Foi isolada pela primeira vez em 1815 do rizoma da planta *Curcuma longa* L., e obtida em forma cristalina em 1870, é um pó amarelo-laranja, insolúvel em água e éter, mas solúvel em etanol e acetona (Goel; Kunnumakkara; Aggarwal, 2008). Consiste em uma molécula de dibenzil-metano (1,7bis (4-hidroxi-3- metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5diona) e dois grupos metoxila (OCH₃) (Anand *et al.*, 2007). A importância de *Curcuma longa* L. mudou desde a descoberta da propriedade antioxidante (Leon; Araújo, 2001), os quais inibem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) protegendo o organismo de danos ocasionados pelo estresse oxidativo (Sreejayan, 1994).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima



Figura 1: Principais ações da curcumina

(Fonte: Autoral)

3.1 Biodisponibilidade da curcumina

A *Curcuma longa* é uma espécie de natureza hidrofóbica, sendo lipossolúvel, além de ser eliminada do organismo rapidamente, sendo assim, diversos estudos estão sendo realizados para viabilizar formas de potencializar sua absorção (Ministério da Saúde, 2015).

Um estudo realizado por Wahlang, Pawar e Bansal (2011), demonstrou através de células Caco-2 que no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) essa espécie foi classificada como classe IV, ou seja, baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Segundo Di Silvestro e colaboradores (2012), a utilização de extrato de cúrcuma juntamente com lipídio em doses de 80mg, administradas em pessoas saudáveis, é absorvida pelo organismo. A formulação de cápsulas contendo curcumina em soluções lipídicas aumenta sua biodisponibilidade, comprovado por análise plasmática após a utilização (Sunagawa *et al*, 2015).

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a baixa biodisponibilidade oral é devido a molécula possuir fraca absorção traduzida pelos baixos níveis do fármaco no sangue, limitada distribuição pelos tecidos, rápido metabolismo hepático, rápida eliminação pela biliar e tempo de meia-vida reduzido, o que encurta drasticamente a concentração disponível para exercer efeito terapêutico no organismo (Aggarwal *et al.*, 2007; Anand *et al.*, 2007; Pan; Huang; Lin, 1999; Prasad; Tyagi; Aggarwal, 2014).

3.2 Uso clínico da cúrcuma

A *Curcuma longa* L. apresenta diversas propriedades farmacológicas, dentre elas, destacam-se a sua ação antidiarreica, diurética, antiescorbútica, antiespasmódica, hepatoprotetora (Grandi, 2014), anti-HIV, antiparasitário, inibidor da carcinogênese (Araujo; Leon, 2001), anti-inflamatória,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

antibacteriana, antiviral, antifúngica e antitumoral (Bastos; Rogero; Arêas, 2009; Pacheco, 2015), além de suas propriedades anticonvulsivantes (Alonso, 2016), antiartrítico, redutor do nível de colesterol (Almeida, 2006), sedativa e ação no sistema imune (Yu; Kong; Chen, 2002), antioxidante e neuroprotetora (Kim M; Kim S; Yang, 2014). A tabela 1 apresenta alguns desses estudos.

Tabela 1: Atividades biológicas da Curcumina

Propriedade Farmacológica	Mecanismo de ação	Referência
Anti-inflamatória	Sequestro de radicais livres, inibição da ativação do fator de transcrição AP-1, atuação em etapas que precedem a fosforilação do IKB- α , bloqueio do NF-Kb	Góngora <i>et al.</i> , 2002; Rahman; Biswas; Kirkham, 2006
Antioxidante	Redução da peroxidação lipídica, aumento da atividade de enzimas antioxidantes, neutralização de radicais livres	Manikandana <i>et al.</i> , 2009; Alcalde; Del Pozo, 2008
Neuroprotetora	Controle da liberação da proteína β -amiloide, atuação sobre a Monoamina Oxidase (MAO), aumento dos níveis de glutathione, redução da peroxidação lipídica nas membranas neuronais, inibição da disfunção mitocondrial, inibição de peroxidases, atuação sobre os receptores de adenosina A1, promoção da melhoria da memória, proteção de comprometimento cognitivo, prevenção e proteção contra a morte celular	Kim; Kim; Yang, 2014; Yu; Kong; Chen, 2002; Rajakrishnan <i>et al.</i> , 1999; Rastogi <i>et al.</i> , 2014; Muniz <i>et al.</i> , 2012; Akula; Kulkarni, 2014

3.3 Efeitos adversos associados ao uso da curcumina

Vários estudos realizados com a curcumina, pré-clínicos e clínicos, permitiram inferir que é uma molécula extremamente segura e potencialmente efetiva, considerada pela *Food and Drug Administration* como “*Generally Regarded As Safe*” (GRAS), e cuja dose de 0.1-3 mg/kg de peso corporal foi classificada como aceitável pela *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* em 1996 (“Clinical development plan: curcumin.” 1996; Shatadal Ghosh *et al.*, 2015).

Em estudos clínicos de segurança realizados com a curcumina não se verificaram efeitos tóxicos graves com administração de doses moderadamente elevadas, indicando que o polifenol é bem tolerado pelo organismo (Aggarwal; Kumar; Bharti, 2002; Chainani-Wu, 2003; Cheng *et al.*, 2001). Contudo, foram identificados alguns efeitos adversos menos graves tais como diarreia, dores de cabeça, erupções cutâneas, fezes de cor amarelada e náuseas (Lao *et al.*, 2006; Sharma *et al.*,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

2004). Adicionalmente, em doses extremamente altas, Prasad e os seus colaboradores (1979) relataram que a curcumina provocou efeitos ulcerogênicos, onde se verificou a ocorrência de ulceração gástrica.

4. CÚRCUMA E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

Em relação ao DM, os efeitos benéficos da curcumina sobre a glicemia foram relatados pela primeira vez em 1972 (Srinivasan, 1972) e a partir daí seus efeitos e/ou mecanismos de ação têm sido amplamente estudados na fisiopatologia do DM, demonstrando diversos benefícios, principalmente na redução da hiperlipidemia, resistência à insulina, estresse glico-oxidativo, entre outros, e desta forma surge como uma opção promissora para prevenir as complicações da doença (Zhang *et al.*, 2013; Mohammed; Islam, 2018).

Estudos *in vitro* em modelos animais diabéticos mostraram que a curcumina pode suprimir a produção hepática de glicose ativando a proteína quinase AMP ativada (AMPK) (Ruderman *et al.*, 2013). Além disso, este composto polifenólico também pode inibir as principais enzimas reguladoras para a gliconeogênese hepática, como a glicose-6-fosfatase e a fosfoenolpiruvato - carboxiquinase (PEPCK) (Kim *et al.*, 2009).

Outro importante efeito regulador da curcumina é no metabolismo glicídico e lipídico no músculo esquelético mediada pela via de sinalização hepática quinase B1- (LKB1)- AMPK, sugerindo que a AMPK poderia servir como um alvo potencial da curcumina para aumentar a sensibilidade à insulina no músculo esquelético (Kang; Kim, 2010). Evidências indicam que um defeito na via de sinalização da insulina a nível do substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1) resultaria em resistência à insulina do músculo esquelético (Araki *et al.*, 1994). Estudos em roedores resistentes à insulina demonstraram que a curcumina tem um efeito positivo na sinalização da cascata da insulina aumentando a fosforilação da tirosina IRS-1 (Maithilikarpagaselvi; Sridhar; Swaminathan, 2016).

De acordo com os estudos moleculares, a curcumina inibe a via de sinalização do NF- κ B, que poderia regular a produção de citocinas e influenciar a resposta imune (Rahimi *et al.*, 2015).

Na e colaboradores (2013) utilizaram a curcumina em indivíduos com DM2 com sobrepeso e obesidade e observaram que ela reduziu os níveis plasmáticos de glicose em jejum, HbA1C, ácidos graxos livres, triglicerídeos, Proteína C Reativa (PCR), TNF α , IL-6 e proteína de ligação a ácidos gordos de adipócitos. Um outro em estudo usando nanomicela de curcuminoide em indivíduo com DM2, evidenciou a diminuição dos níveis de HbA1C, os níveis plasmáticos de glicose em jejum, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e o índice de massa corporal (IMC) (Rahimi *et al.*, 2016).

4.1 Curcumina e a nefropatia diabética

As ações da curcumina passam por aumentar a depuração de ureia e creatinina e diminuir os níveis urinários de albumina e de algumas enzimas como a lactato desidrogenase, N-acetil-D-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

glicosaminidase, aspartato-aminotransferase, alaninaaminotransferase e fosfatases alcalina e ácidas (Zhang *et al.*, 2013)

Um estudo realizado em modelo animal por Soetikno *et al.* (2011), demonstrou que o tratamento com curcumina protege contra o desenvolvimento de nefropatia diabética em ratos, por meio da redução da infiltração de macrófagos em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), droga que destrói seletivamente as células β do pâncreas, as quais produzem insulina.

4.2 Curcumina e suas ações anti-inflamatórias

Essa espécie vegetal apresenta uma potente ação anti-inflamatória (Araújo; Leon, 2001) que ocorre através de diferentes mecanismos, principalmente os que afetam a cascata do ácido araquidônico (Alonso, 2016; Bastos; Rogero; Arêas, 2009; Chainani-Wu, 2003), agem inibindo diferentes moléculas envolvidas na inflamação, são elas: fosfolipase A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – cicloxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF- α , MCP-1 (Chainani-Wu, 2003), óxido nítrico, colagenase, elastase, hialuronidase (Chainani- -Wu, 2003; Rosa, 2009).

Para Lu, Inbaraj e Chen (2017) o açafrão possui diversos componentes funcionais como: os curcuminóides composto de responsável por 80% de sua composição, desmetoxicurcumina (DMC) 18% e bisdesmetoxicurcumina (BDMC) 2%.

Costa e Hoefel (2019) afirmam que a curcumina “é conhecida no meio científico pela sua capacidade de poder modular inúmeras vias de sinalização na inflamação, pois possui substâncias comparadas à ação de corticoides devido às suas propriedades anti-inflamatórias. De acordo com Sueth-Santiago *et al.* (2015) esta modulação provocada pela curcumina, interfere na ativação de células imunitárias e, até inibindo sinalizadores moleculares da resposta inflamatória.

Zhang (2017) realizou um estudo junto com colaboradores onde evidenciaram a ação anti-inflamatória da curcumina por meio da regulação negativa da expressão de citocinas inflamatórias COX-2 e TNF- α , foram isolados diferentes compostos no sentido de avaliar o poder de ligação com as COX-2. A COX-2 pode sofrer inibição da sua atividade através da inibição competitiva ou por ligação dos inibidores a locais alostéricos. As estruturas diversas da COX-2 mostraram similaridade numa avaliação tridimensional. Foi observado e confirmado neste estudo que a curcumina tem uma ligação semelhante ao local ativo da COX-2 tal como o substrato ácido araquidônico, demonstrando a curcumina como um inibidor competitivo deste ácido, provocando a síntese de prostaglandina E2 pela COX-2 (Zhang *et al.*, 2017).

Há duas formas de curcumina: a ceto e a enol. O celecoxib apresentou uma frequência de ligação de 96,8% ao local ativo da COX-2 que apesar de ocorrer é energeticamente desfavorável. Todavia, a forma ceto da curcumina para além de se ligar ao local ativo, liga-se preferencialmente também aos dois locais alostéricos. Já a forma enol apresentou ligação preferencial para um local alostérico, sem ligação ao local ativo (Zhang *et al.*, 2017).

Observa-se então que a curcumina pode possuir um efeito sinérgico com o celecoxib na inibição das COX-2 e assim atingir resultados melhores quando se utiliza concomitante destes dois



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

compostos, permitindo assim pelo menos, não ser necessário um aumento de dose de celecoxib para potencializar os resultados terapêuticos (Zhang *et al.*, 2017).

Neste estudo observou-se que a tetrahidrocurcumina (THC) é capaz de normalizar os níveis de glicose no sangue de ratos STZ, e de aumentar a insulina plasmática, podendo assim prevenir a peroxidação lipídica e modulando os níveis de enzimas metabólicas hepáticas e enzimas antioxidantes no fígado, músculo e cérebro, além de normalizar algumas das disfunções renais, como os níveis alterados de creatinina (Zhang *et al.*, 2017).

Ressalta-se que o bis (curcumina) oxovanádio é capaz de restaurar a pressão arterial, diminuir os níveis de glicose no sangue e os lipídeos séricos apresentando assim efeitos antidiabéticos e hipolipidêmicos, em ratos diabéticos STZ.

As formulações de derivados têm como principais objetivos aumentar a sua biodisponibilidade. Neste sentido foi desenvolvido o NCB-02. Este derivado por conta de seus mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes provou ter um efeito satisfatório acerca da disfunção endotelial num ensaio clínico com diabéticos tipo 2 no qual a sua atividade foi comparada com a da atorvastatina (Zhang *et al.*, 2017). Todavia são necessários mais estudos para avaliar os potenciais efeitos a longo prazo do NCB-02.

4.3 Efeito da curcumina nas células β pancreáticas

Os análogos da curcumina reduzem de maneira significativa o aumento dos níveis da glicose sérica, através da ativação da enzima PPAR- γ . Os curcuminoides demetoxi-curcumina (DMC) e o bis-demetoxi-curcumina (BDMC), são capazes de aumentar a síntese de glutathione, composto este muito importante na gestão do estresse oxidativo celular, e o NAD(P)H, que possui igual importância já que é um cofator utilizado na síntese da glutathione. Estes dois análogos além de serem capazes de reduzir a glicemia sérica, também conseguem induzir a heme-oxigenase (Zhang *et al.*, 2013).

O análogo do BDMC, bis-1,7- (2-hidroxifenil) -hepta-1,6-dieno-3,5-diona, tem a capacidade de reduzir a hiperglicemia em ratos tratados com STZ e nicotina, ou seja, ratos com DM1. Um análogo de ocorrência natural do curcuminóide BDMC, o bis-o-hidroxicinamoilmetano, elimina a produção de ROS e protege as células β -pancreáticas em condições de hiperglicemia.

Curcumina sofre o efeito do metabolismo hepático antes mesmo de alcançar a circulação sistêmica, e, ainda sofre o metabolismo intestinal, fazendo reduzindo de maneira drástica a fração biodisponível nos órgãos-alvo (Ozawa *et al.*, 2017).

Os compostos fenólicos, de maneira geral, são metabolizados no fígado por conjugação, sendo empregado nessa reação o ácido glicurônico ou o ácido sulfúrico, portanto, quando a molécula de curcumina atinge a corrente sanguínea não é evidenciada em sua fração livre no plasma, em decorrência dessa reação. Em virtude da redução de sua biodisponibilidade e metabolização a elucidação de seus mecanismos de farmacocinéticos tornam-se mais laboriosos (Ozawa *et al.*, 2017).

Zhang e colaboradores (2013) ressaltam ainda que além do estresse oxidativo provocado pela curcumina, o BDMC é capaz de inativar a α -amilase pancreática humana, uma enzima que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

hidrolisa polissacarídeos originando oligossacarídeos de 6-7 unidades de glicose e posteriormente açúcares redutores. Portanto, possui efeitos satisfatórios na disfunção das células pancreáticas.

4.4 Curcumina e suas ações antioxidantes

Diante da fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, a curcumina apresenta-se sob a forma tautomérica, a forma cetônica e a forma enólica, das quais a última é a mais estável tanto em fase sólida quanto em solução. De acordo com Anjomshoa *et al.*, (2016) em pH básico, a forma enólica está presente em maior quantidade, atuando principalmente como um doador de elétrons, o que caracteriza sua atividade antioxidante.

Em sua maioria, as pesquisas que avaliam as atividades antioxidantes são realizadas através de tratamentos das amostras com extratos aquosos ou etanólicos. Para se obter a fração ativa são empregados os métodos: Maceração estática e dinâmica da planta, decocção, infusão, percolação, extração por Soxhlet refluxo, extração através e turbólise, ultrassom e hidrodestilação para os óleos essenciais.

O metabolismo ou a biotransformação da curcumina depende da forma como é administrada. Estudos apresentam que a curcumina tem uma disponibilidade baixa, limitando assim sua utilização clínica. Isto pode estar relacionado a questão da redução da solubilidade em água, em razão de sua característica lipofílica, tornando-a pouco absorvível, além da rapidez na metabolização e sua eliminação do organismo.

Muitos estudos, com a finalidade de aumentar a biodisponibilidade da curcumina, utilizam várias estratégias para inserir mais resistência ao composto, pode-se citar a associação da piperina ao fracionamento das nanopartículas, lipossomas micelas ou aos complexos fosfolipídicos e a curcumina- β -D-glucuronida (curcumina monoglucuronida) (Ozawa *et al.*, 2017). Shoji (2014) ressalta que a curcumina- β -D-glucuronida é o principal metabólito da curcumina, mas, vale ressaltar que após sua administração pela via intravenosa em animais ela foi convertida em curcumina na forma livre, ou seja, na forma ativa do composto. Contudo, com a administração oral, esses mesmos níveis atingidos anteriormente não puderam ser alcançados, limitando assim o seu uso pela via oral. Diante destes resultados, observa-se que a curcumina monoglucuronida pode ser utilizado como um pró-fármaco, da curcumina livre, viabilizando a utilização terapêutica do composto, principalmente em doenças crônicas não-transmissíveis, as quais tem principal barreira a redução da biodisponibilidade no organismo.

5. COMBINAÇÃO DA CURCUMA COM ANTIDIABÉTICOS ORAIS

A curcumina é um polifenol e o principal curcuminóide pertencente à cúrcuma. Quimicamente a curcumina é uma diferuloilmetano (1,7-bis (4-hidroxi-3- methoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona)). Esta possui dois anéis aromáticos ligados por dois grupos carbonilas, conferindo características lipofílicas a molécula e conseqüentemente baixa solubilidade em água de acordo com definição de Gowthamarajan *et al.* (2015).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

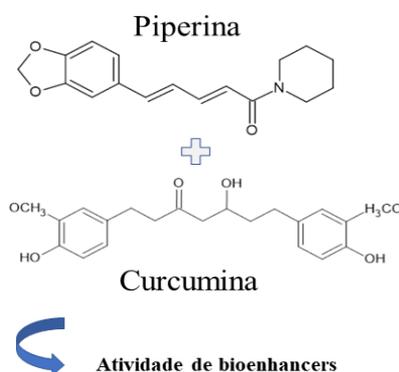
USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

Aggarwal (2008) ressalta que devido as suas inúmeras propriedades benéficas, tais como antioxidante, antidiabética, anticancerígena, anti-inflamatória e antibacteriana, ela tem sido estudada como uma opção promissora para o tratamento de diversas doenças, inclusive o Diabetes.

Best e colaboradores (2007) ressaltam que a curcumina é capaz de reduzir a hiperglicemia por diversos mecanismos: aumento da secreção de insulina via estimulação direta da atividade elétrica das células beta pancreáticas. Abdel-aziz e colaboradores (2010) vão além e ressaltam que o aumento da expressão e atividade da heme oxigenase 1 em ilhotas de Langerhans leva a um aumento na ativação (fosforilação em serina-473) da Akt, um intermediário da sinalização da insulina, aumento na translocação dos transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT 4) e diminuição da intolerância à glicose em músculos esqueléticos; aumento da captação de glicose pela musculatura esquelética, via ativação das vias proteína quinase dependente adenosina monofosfato; inibição da produção hepática de glicose via gliconeogênese e aumento na sensibilidade periférica ao hormônio.

Apesar das variadas atividades atribuídas a curcumina, esta quando administrada pela via oral a situação de sua eficácia é alterada, Pan *et al.*, (2015) afirmam que ela, quando administrada por esta via, apresenta baixa absorção, distribuição tecidual limitada, meia-vida curta e rápida velocidade de biotransformação no fígado e intestino, seguida de rápida excreção, sendo este um fator limitante para sua aprovação clínica. Diante disso, a curcumina tem como principal obstáculo sua baixa biodisponibilidade e conseqüentemente dificuldade em atingir níveis circulantes adequados e atingir sua eficácia terapêutica.

Diante disso, várias estratégias têm sido empregadas: o uso de nanopartículas (Shaik *et al.*, 2009); lipossomas (Chen *et al.*, 2009) e ainda micelas (Letchford; Liggins; Burt, 2007), complexos de fosfolípidos (Maiti *et al.*, 2007) e associação com adjuvantes que possuem atividade de bioestimuladores tal como a piperina (Shoba *et al.*, 1998; Moorthi; Kathiresan, 2013). A Figura 2 apresenta um esquema de como a curcumina e a piperina trabalham conjuntamente.



**PIPERINA + CURCUMINA = AUMENTO DA ATIVIDADE DA
CURCUMINA PELO AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE**

Figura 2: Associação da Piperina com a Curcumina
(Fonte: Autoral)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

Diversos estudos laboratoriais demonstraram o potencial antidiabético da curcumina e a possibilidade do uso de iogurte como veículo para a administração de fitoterápicos. De acordo com Gutierrez *et al.* (2012), o estudo realizado no tratamento de ratos diabéticos durante 31 dias com iogurte enriquecido com 90 mg/kg de curcumina, promoveu uma redução na ingestão alimentar, ingestão hídrica e no volume urinário, redução da hiperglicemia, hipertrigliceridemia e das atividades das enzimas aspartato (AST) e alanina (ALT) aminotransferases, redução da glicosúria, ureia urinária e proteinúria, e aumento no conteúdo de glicogênio hepático. Um dos mecanismos pelos quais a curcumina possui efeito antihiper-glicêmico parece estar relacionado ao aumento na captação de glicose, uma vez que ratos diabéticos tratados com curcumina em iogurte e submetidos à sobrecarga oral de glicose apresentaram maior eficiência na redução da hiperglicemia e aumento na translocação de GLUT 4 para a membrana plasmática da musculatura esquelética, associado ao aumento na ativação (fosforilação em serina-473).

Já Arcaro e colaboradores (2014) afirmam que o tratamento de ratos diabéticos com iogurte enriquecido com 90 mg/kg de curcumina durante 45 ou 50 dias diminuíram também o estresse oxidativo hepático, ainda a redução nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, marcador de LPO) e de PCO; além do aumento nas atividades das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GSH-Px no fígado, quando comparados aos ratos diabéticos tratados somente com iogurte.

Ainda há demonstração que a curcumina possui a capacidade de diminuir o estresse glicoxidativo pelo fato de influenciar nas etapas de formação de AGE (sequestro de metilglicoxal e eliminação de ERO), tanto em modelos *in vivo* quanto em modelos *in vitro*, e ainda apresenta a capacidade de interferir nos eventos desencadeados pelos AGE, tais como a regulação diferencial da expressão gênica de dois receptores de AGE, sendo o receptor RAGE inibido e o receptor AGE-R1 estimulado, em células estreladas hepáticas (Tang; Chen, 2014; Alizadeh; Kheirouri, 2019). Houve, portanto a observação da prevenção do acúmulo de AGE no colágeno (Wu *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2012) e no coração (Yu *et al.*, 2012) de ratos diabéticos tratados com curcumina.

6. CONSIDERAÇÕES

A curcumina demonstrou possuir propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, hipoglicemiantes e hipolipidêmicas, o que a torna uma substância promissora no tratamento e no desenvolvimento do diabetes mellitus (DM). No entanto, devido à sua baixa biodisponibilidade oral e baixa solubilidade em água, as aplicações clínicas da curcumina ainda são limitadas a testes experimentais em modelos animais e ensaios clínicos em pacientes com diabetes tipo 2.

Estudos promissores mostram que a cúrcuma em forma de suplemento alimentar, associada a alimentos, pode contornar os desafios relacionados à baixa biodisponibilidade oral da curcumina. A administração oral é a via mais comum e aceita para a administração de suplementos, e a ampla gama de atividades terapêuticas desempenhadas por esse fitoterápico é extremamente importante.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emersom Silva Lima

A necessidade de continuar esses estudos é urgente, a fim de explorar plenamente o potencial terapêutico do princípio ativo da cúrcuma no tratamento da DM e na prevenção de suas complicações ao longo do tempo. Complementarmente, o uso do açafrão como um composto promissor abre caminhos para intervenções terapêuticas eficazes no manejo da DM e de suas complicações.

Ainda há desafios a serem superados em relação à biodisponibilidade oral da curcumina, mas os resultados promissores obtidos até o momento sustentam a necessidade de futuras pesquisas para explorar o potencial terapêutico e a utilização adequada do açafrão como um composto valioso no tratamento e prevenção da DM e suas complicações, a revisão bibliográfica desses estudos contribui para uma melhor compreensão do potencial terapêutico da curcumina e sua aplicação em diversas doenças, bem como para a exploração de estratégias complementares baseadas em compostos naturais.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, Anil K. *et al.* **New Insight into the Molecular Drug Target of Diabetic Nephropathy.** Indonesia: University of Indonesia, 2014.

AGGARWAL, B. B.; SUNG, B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2009.

ALBERTI, K. G. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Diabetes Care**, v. 29, n. 7, p. 1860-1866, 2006.

ALCALDE, M. T.; DEL POZO, A. Nuevos despigmentantes cutâneos (XII). Tetrahydrocurcuminóides. **OFFARM**, v. 27, n. 5, p. 130-131, 2008.

ALMEIDA, L. P. **Caracterização de pigmentos da Curcuma longa, L., avaliação da atividade antimicrobiana, morfogênese in vitro na produção de curcuminóides e óleos essenciais.** 2006. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

ALMEIDA, T.; CRUZ, S. C. Neuropatia diabética. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 23, n. 5, p. 605-613, 2007.

ALONSO, J. Curcuma. *In*: ALONSO, J. **Tratado de Fitofarmácios e Nutracêuticos.** São Paulo: A C Farmacêutica, 2016. p. 364-373.

ANJOMSHOA, S.; NAMAZIAN, M.; NOORBALA, M. R. The Effect of Solvent on Tautomerism, Acidity and Radical Stability of Curcumin and Its Derivatives Based on Thermodynamic Quantities. **Journal of Solution Chemistry**, v. 45, p. 1021, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10953-016-0481-y>

ARAÚJO, C. A. C.; LEON, L. L. Biological activities of Curcuma longa L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 5, p. 723-728, 2001.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

AZIMI-NEZHAD, M. *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in Iran in comparison with France: what are the components that explain this? **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 10, n. 2, p. 181-188, 2012.

AZIZ, M. T. *et al.* The effect of curcumin on insulin release in rat-isolated pancreatic islets. **Angiology**, v. 61, n. 6, p. 557-566, 2010.

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. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics - Update: Chapter 10. A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, e157a 177a, 2019.

BOSCO, A. *et al.* Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 217-227, 2005.

CHEN, C. *et al.* An in vitro study of liposomal curcumin: Stability, toxicity and biological activity in human lymphocytes and Epstein-Barr virus-transformed human B-cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 366, p. 133-139, 2009.

CHEN, Fang-Pei *et al.* The Metabolic Syndrome Is Associated with an Increased Risk of Colorectal Polyps Independent of Plasma Homocysteine. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, p. 106-112, 2014.

CHOI, B. H.; KANG, K. S.; KWAK, M. K. **Effect of Redox Modulating NRF2 Activators on Chronic Kidney Disease**. Korea: MDPI, 2014. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/8/12727/html#B191-molecules-19-12727>. Acesso em: 20 jul. 2022.

CHUENG SAMARN, S. *et al.* Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 35, p. 2121-2127, 2012.

DE MORAES, C. A.; COLICIGNO, P. R. C.; SACCHETTI, J. C. L. Nefropatia diabética. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 13, n. 1, p. 133-143, 2009.

DI SILVESTRO, R. A. *et al.* Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle-aged people. **BMC**, v. 11, n. 79, 2012.

GHASEMIAN, Mona; OWLIA, Mohammad Bagher; OWLIA, Sina. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. **Advances in Pharmacological Sciences**, p. 11. 2016. ISSN 1687-6342.

GOLDENBERG, Ronald; PUNTHAKEE, Zubin. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 37, p. S8-S11, 2013.

GÓNGORA, L. *et al.* Effects of caffeoyl conjugates of isoprenyl-hydroquinone glucoside and quinic acid on leukocyte function. **Life Sciences**, v. 71, n. 25, p. 2995-3004, 2002.

GOWTHAMARAJAN, K.; KARRI, V. V. S. R.; MN, S. K.; MALAYANDI, R. Multiple Biological Actions of Curcumin in the Management of Diabetic Foot Ulcer Complications: A Systematic Review. **Tropical Medicine and Surgery**, v. 3, p. 1-6, 2015.

GRANDI, T. S. M. **Tratado das plantas medicinais**: Mineiras, Nativas e Cultivadas. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014, p. 1076-1077.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, p. 629-636, 2008.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 26, p. 364-373, 2016.

GUTIERRES, V. O. *et al.* Curcumin pharmacokinetic and pharmacodynamic evidences in streptozotocin-diabetic rats support the antidiabetic activity to be via metabolite(s). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2015.

HARDING, J. *et al.* The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? **Diabetes & Metabolism**, 2015.

HERNÁNDEZ-CAMACHO, J. D.; HERNÁNDEZ-CAMACHO, M. Clinical update on metabolic syndrome. **Rev Esp Nutr Hum Diet**, v. 21, p. 94-102, 2017.

ISMAIL, N. A. *et al.* Effect of oral curcumin administration on insulin resistance, serum resistin and fetuin-A in obese children: randomized placebo-controlled study. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, 2014.

KHAJEHDEHI, P. *et al.* Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. **Shiraz University of Medical Sciences**, 2011.

KIM, M. H.; KIM, S. H.; YANG, W. M. Mechanisms of action of phytochemicals from medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease. **Planta Medica**, v. 80, n. 15, p. 1249-1258, Oct 2014.

KONG, L. D.; CHEN, Y.; YU, Z. F. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, n. 1-2, p. 161-165, Nov 2002.

LAKKA, H. M. *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, 2002.

LIRA NETO, J. C. G. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its components in people with type 2 diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 2, p. 265-270, 2017.

LX, Na *et al.* Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, p. 1569-1577, 2013.

MAITI, K. *et al.* Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 330, n. 1-2, p. 155-163, 2007.

MAJITHIYA, J. B. *et al.* Effect of bis[curcumino] oxovanadium complex on nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 18, n. 3, p. 211-217, 2005.

MALDONADO-ROJAS, W.; OLIVERO-VERBEL, J. Potential interaction of natural dietary bioactive compounds with COX-2. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 30, p. 157-166, 2011.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

MANIKANDAN, R. *et al.* Anti-cataractogenic effect of curcumin and aminoguanidine against selenium-induced oxidative stress in the eye lens of Wistar rat pups: An in vitro study using isolated lens. **Chimico-Biological Interactions**, v. 181, p. 2002-2009, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monografia da espécie Curcuma longa L. (CURCUMA)**. Brasília: Anvisa, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fitoterapicos/dados-gerais/sistema-de-apoio-a-monografias-de-fitoterapicos>. Acesso em: 22 jun. 2023.

MURUSSI, M. *et al.* Nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 3, p. 207-219, 2003.

NASCIMENTO, O. J. M.; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Revista Dor**, v. 17, p. 46-51, 2016.

OZAWA, H. *et al.* Curcumin β -D-Glucuronide Plays an Important Role to Keep High Levels of Free-Form Curcumin in the Blood. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 9, p. 1515-1524, 2017.

PACHECO, Danillo dos Reis *et al.* **Avaliação da atividade antifúngica de Curcuma longa sobre Candida parapsilosis**. [S. l.: s. n.], 2015. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/38022/19145>

PAIS, R. *et al.* Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 41, p. 5141-5148, 2009.

PAN, M. H.; HUANG, T. M.; LIN, J. K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, n. 4, p. 486-494, 1999.

RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRKHAM, P. A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1439-1452, 2006.

RAHMANI, A. H. *et al.* Curcumin: A Potential Candidate in Prevention of Cancer via Modulation of Molecular Pathways. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 15, 2014.

RATLIFF, B. B. *et al.* Oxidant mechanisms in renal injury and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 25, p. 119-146, 2016.

REUNANEN, A. *et al.* Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, n. 2, p. 89-93, 1998.

RODRIGUES, T. C. *et al.* Infecções no paciente com Diabetes Melito. **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, 2010.

RUSSO, A. *et al.* Metabolic syndrome and cancer risk. **European Journal of Cancer**, v. 44, p. 293-297, 2008.

SABRY, D.; HASSOUNA, A. A.; ABDEL-AZIZ, A. T. The effect of curcumin on insulin release in rat-isolated pancreatic islets. **Angiology**, v. 61, p. 557-566, 2010.

SATHYAPALAN, T.; ATKIN, S. L. Is there a role for immune and anti-inflammatory therapy in type 2 diabetes? **Minerva Endocrinologica**, v. 36, n. 2, p. 147-156, 2011

SCHAAN, B. D.; MANDELLI, N. C. B. Conduta na doença arterial periférica em pacientes diabéticos. **Rev Soc Cardiol RGS**, 2004.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
 Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

SHARMA, S.; KULKARNI, S. K.; CHOPRA, K. **Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats.** India: University Institute of Pharmaceutical Sciences, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1681.2006.04468.x>

SHIN, D.; KONGPAKPAISARN, K.; BOHRA, C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. **Int J Cardiol.**, v. 259, p. 216–219, 2018. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.139

SHOJI, M. *et al.* Comparison of the effects of curcumin and curcumin glucuronide in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. **Food Chemistry**, v. 151, p. 126–32, 2014.

SINGH, S. From exotic spice to modern drug? **Cell**, v. 130, p. 765-8, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol.**, v. 84, Supl 1, p. 1-28, 2005.

SOETIKNO, V. *et al.* **Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic nephropathy.** Japan: [s. n.], 2011. Disponível em: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-8-35>. Acesso em: 29 jul. 2021.

SOETIKNO, V.; AROZAL, W.; LOUISA, M.; SETIABUDY, R. **New Insight into the Molecular Drug Target of Diabetic Nephropathy.** Indonesia: University of Indonesia, 2014.

SOLER, Gisele Lima Nogueira *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease: association with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. **Revista da SOCERJ**, v. 21, n. 2, p. 94-100, 2008.

SRINIVASAN, M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. **Indian Journal of Medical Sciences**, v. 26, n. 4, p. 269–270, 1972.

SUNAGAWA, Y. *et al.* Colloidal submicron-particle curcumin exhibits high absorption efficiency: A double-blind, 3-way crossover study. **J Nutr Sci Vitaminol**, v. 61, n. 1, p. 37–44, 2015.

TANG, Y.; CHEN, A. Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergent regulation of gene expression of receptors of AGEs by interrupting leptin signalling. **Laboratory Investigation**, v. 94, n. 5, p. 503–516, 2014.

TIAN, Y. M.; ZHOU, D.; ZHANG, W.; CHENG, C. G. Comparison and correlative analysis of trace elements in five kinds of *Radix curcumae*. **Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. Spectroscopy and Spectral Analysis**, v. 28, n. 9, p. 2192-2195, 2008.

TIMERMAN, A. Infecções comuns no paciente com diabetes. **Veja**, 2017. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/coluna/letra-de-medico/infeccoes-comuns-no-paciente-com-diabetes/>. Acesso em: 20 jul. 2022.

USHARANI, P. *et al.* **Effect of NCB02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study.** Índia: Nizam's Institute of Medical Sciences, 2008.

VALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 1, p. 1-40, 2006.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

USO DA CÚRCUMA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS*: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Renata Farias de Araujo, Wilibran Candido de Barros, Emerson Silva Lima

VENKATESH, Sama et al. Influence of piperine on ibuprofen induced antinociception and its pharmacokinetics. **Arzneimittel-Forschung**, v. 61, n. 9, p. 506-509, 2011. ISSN 0004-4172.

WAHLANG, B.; PAWAR, Y. B.; BANSAL, A. K. Identification of permeability-related hurdles in oral delivery of curcumin using the Caco-2 cell model. **Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 2, p. 275-282, 2011.

YU, Z. F.; KONG, L. D.; CHEN, Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, n. 1-2, p. 161-165, Nov 2002.

ZHANG, D. W.; FU, M.; GAO, S. H.; LIU, J. L. **Curcumin and Diabetes: A Systematic Review** - Marco Leont. [S. l.: s. n.], 2013.

ZHANG, L. et al. Avaliação da composição e bioativos de óleos essenciais de *Curcuma longa* L coletados na China. **Culturas e Produtos Industriais**, v. 109, p. 60-73, 2017.