

USO DA CÚRCUMA NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII): UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF CURCUMIN IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD): AN INTEGRATIVE REVIEW

Davila Alves Rocha¹
Adriana Rodrigues Ferraz²

RESUMO: Introdução: A Doença Intestinal Inflamatória (DII), é uma patologia de etiologia múltipla, envolvendo aspectos genéticos, alterações na composição da microbiota intestinal, fatores ambientais e de estilo de vida. Quando instalada, a DII gera uma hiperatividade da mucosa intestinal e, conseqüentemente, uma resposta imunológica exacerbada acompanhada de inflamação local. Nesse contexto, o uso de plantas fitoterápicas como tratamento coadjuvante para a DII tem sido alvo de estudos recentes. Entre elas está a cúrcuma com importante atividade anti-inflamatória e antioxidante devido ao seu princípio ativo chamado curcumina. Objetivo: o objetivo desta revisão de literatura é discutir os possíveis benefícios da cúrcuma para a DII. Métodos: esta é uma revisão integrativa da literatura com base nos dados eletrônicos (PubMed, Scielo e Google Acadêmico) entre os anos de 2016 e 2021. Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Resultados: Foram selecionados 30 artigos, dentre estudos em humanos e em animais, que investigaram o efeito da curcumina na inflamação em pacientes com DII. Esses estudos mostram que a curcumina diminui a produção de citocinas pro-inflamatórias, diminui a permeabilidade intestinal, e age principalmente atenuando os sintomas relacionados a DII. Conclusão: Conclui-se que a curcumina possui potencial terapêutico importante na DII como terapia adjuvante no tratamento, diminuindo a inflamação e amenizando os sintomas da doença.

2171

Palavras-chave: Doença Intestinal Inflamatória. Cúrcuma. Polifenóis. Curcumina.

ABSTRACT: Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a pathology of multiple etiology, involving genetic aspects, changes in the composition of the intestinal microbiota, environmental and lifestyle factors. When installed, IBD generates hyperactivity of the intestinal mucosa and, consequently, an exacerbated immune response accompanied by local inflammation. In this context, the use of herbal plants as a supporting treatment for IBD has been the subject of recent studies. Among them is turmeric with important anti-inflammatory and antioxidant activity due to its active ingredient called curcumin. Objective: The aim of this literature review is to discuss the possible benefits of turmeric for IBD. Methods: this is an integrative literature review based on electronic data (PubMed, Scielo and Academic Google) between 2016 and 2021. Articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria. Results: Thirty articles were selected from studies in humans and animals that investigated the effect of curcumin on inflammation in patients with IBD. These studies show that curcumin decreases the production of pro-inflammatory cytokines, decreases intestinal permeability, and acts primarily to alleviate IBD-related symptoms. Conclusion: It is concluded that curcumin has important therapeutic potential in IBD as an adjuvant therapy in the treatment, reducing inflammation and alleviating the symptoms of the disease.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease. Curcumin. Polyphenols.

¹Discente de graduação do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

²Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0067-2109>

1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é considerada um problema de saúde global com prevalência de 12 a 20% na população global, e incidência crescente entre 150–250 / 100.000 habitantes, especialmente em países desenvolvidos (Zhang et al., 2014).

As duas principais formas da DII são a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). que se caracterizam pela inflamação crônica do intestino, com o influxo de neutrófilos e macrófagos para essa região, e consequente produção de citocinas pro inflamatórias como interleucina (IL)-13, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), enzimas proteolíticas e radicais livres, que além da inflamação geram um quadro de estresse oxidativo (Guan et al., 2019).

As causas da DII são multifatoriais envolvendo aspectos genéticos dos pacientes, alterações na composição da microbiota intestinal, fatores ambientais e de estilo de vida, como alimentação, sedentarismo e estresse. Com isso, são comuns sintomas tais como: diarreia, dor abdominal e intestinal, fadiga, febre e a presença de sangue nas fezes (Oliveira et al., 2020).

O tratamento convencional indicado para a DII varia, além da dieta, aminossalicilatos, antibióticos, corticosteróides, imunossupressores e anticorpos de antifator de necrose tumoral são utilizados (Oliveira et al., 2020). Nos casos mais graves procedimentos cirúrgicos podem ser necessários, como no caso da presença de úlceras e outras lesões resultantes dessas doenças (Marton et al., 2020). Além disso, cada vez mais tem-se buscado possibilidades homeopáticas coadjuvantes, fitoterápicas e naturais de tratamento da DII e suas doenças correlacionadas (Gupta et al., 2013).

Nesse contexto, a *Cúrcuma Longa*, também conhecida como açafrão-da-índia, açafrão da terra, cúrcuma, dentre outros nomes regionais, tem sido amplamente utilizada em diversas culturas, principalmente oriental, como tempero em alimentos e até mesmo com aplicações terapêuticas, devido a sua potente atividade anti-inflamatória e antimicrobianas (Soleimani et al., 2018). A cúrcuma tem demonstrado eficácia na prevenção e no tratamento de doenças tais como: câncer, diabetes e processos inflamatórios. Das quais a ação anti-inflamatória pode estar associada ao tratamento de doenças como a DII (Gupta et al., 2013).

O principal benefício da cúrcuma para as questões inflamatórias relaciona-se com a presença de polifenóis naturais nessa planta, mais especificadamente ao curcuminóide

chamado de curcumina (Mazieiro et al. 2018). Polifenóis são compostos orgânicos que protegem determinadas plantas de insetos, da radiação solar e de infecções microbianas, e que, no corpo humano, atuam com ação antioxidante, antibiótica, anti-inflamatória e antifúngica (Midura-Kiela et al., 2012). Podendo ser usadas para uma infinidade de doenças e necessidades alimentares e fisiológicas (Gupta et al., 2013).

Diante disso, a hipótese desta revisão de literatura é que a cúrcuma pode ser utilizada no tratamento nutricional adjuvante para a DII, diminuindo a inflamação local e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste estudo é descrever e compreender a forma de ação da curcumina no sistema gastrointestinal de indivíduos com DII.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa foi realizada na Base de dados da *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), e pelo endereço eletrônico *scholar.google.com.br* (Google Acadêmico).

A estratégia de pesquisa utilizada para busca dos artigos foi: Doença Intestinal Inflamatória + Polifenóis (Descritor 1) e Doença Intestinal Inflamatória + Cúrcuma (Descritor 2), Inflammatory Bowel Disease + Polyphenols (Descritor 3), Inflammatory Bowel Disease + Curcumin (Descritor 4).

Para o resultado da busca bibliográfica da pesquisa foram apenas considerados os estudos em língua portuguesa e inglesa publicados nos últimos 5 (cinco) anos, ou seja, o período de 2016-2021. Os critérios de inclusão considerados foram: artigos que possuíssem os Descritores citados anteriormente; e artigos que relacionassem o potencial dos polifenóis para tratamentos inflamatórios do sistema digestivo e das possibilidades da cúrcuma no tratamento da DII. Após a utilização desses critérios foram localizados 120 artigos.

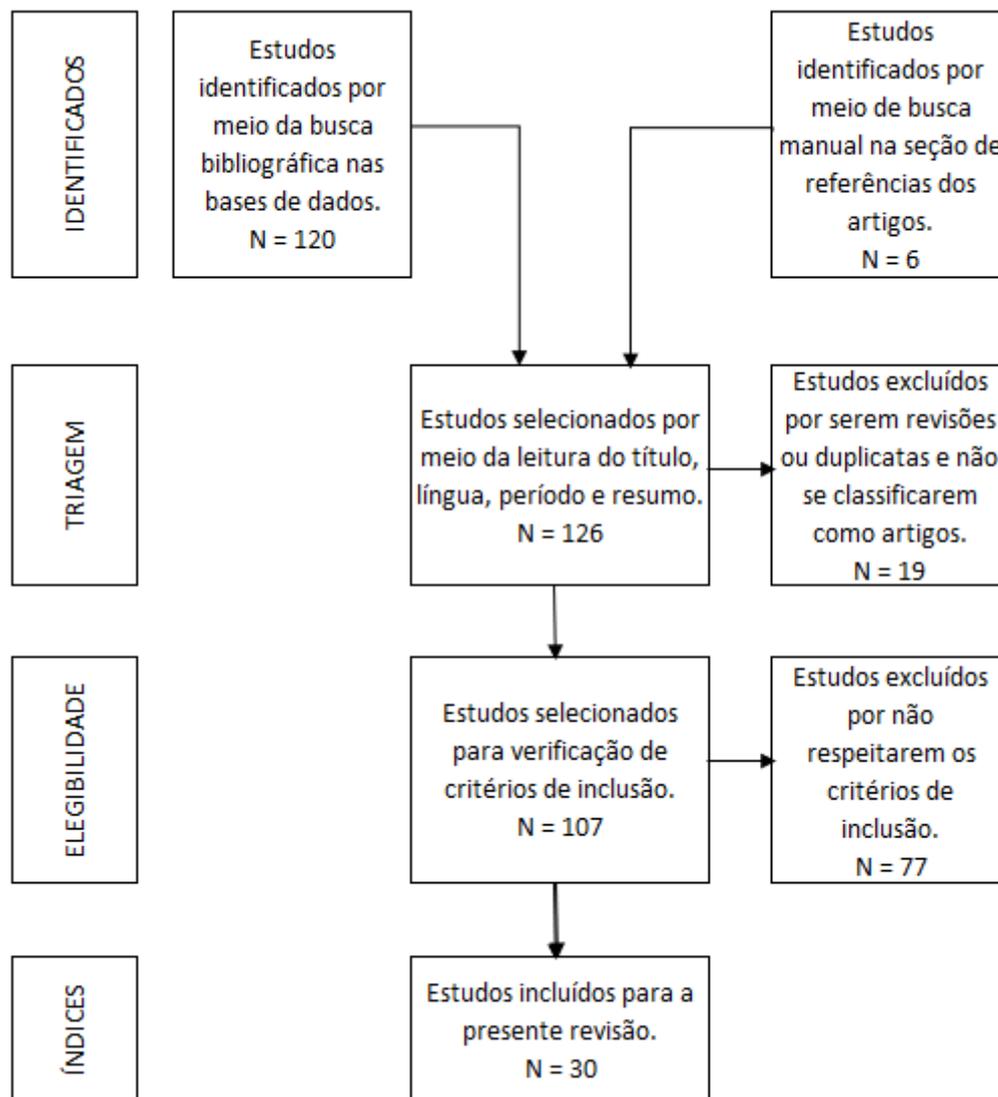
Além dos critérios citados anteriormente, ocorreu a inclusão da identificação de mais seis artigos publicados que através da verificação dos Artigos Relacionados foram localizados manualmente durante a leitura dos títulos e resumos dos artigos selecionados pelo processo descrito nesta seção.

Foram excluídos da presente revisão de literatura, estudos descritivos, qualitativos ou sem informações sobre a amostragem. Estudos realizados em serviços especializados, capítulos de livro ou livros, teses e dissertações também foram excluídos.

3. RESULTADOS

Na figura 1 encontra-se o fluxograma de seleção dos artigos incluídos nesta revisão, ao final da pesquisa bibliográfica foram incluídos 30 estudos.

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica



Fonte: A Autora (2021)

De acordo com os estudos selecionados a curcumina apresenta melhora significativa a sobrevivência e a morfologia do cólon, reduzindo a produção local de citocinas e quimiocinas, assim diminuindo a infiltração de neutrófilos na mucosa na DII. Ela exerce a modulação da inflamação ao reduzir os genes envolvidos no estresse oxidativo e nas vias de fibrogênese (Ali et al., 2012).

Verificou-se que a curcumina pode reduzir o estresse oxidativo e inibir a migração de neutrófilos e óxido nítrico sintase induzível no intestino além de melhorar lesões

micro e macroscópicas, prevenir a apoptose das células intestinais e também induzir a restauração da reação imune da proteína quinase ativada por mitógeno (Cunha Neto et al., 2018).

A curcumina modula a motilidade dos neutrófilos, inibindo a expressão e produção de moléculas quimioatraentes, proteína inflamatória de macrófagos 2, quimioatraente de queratinócitos, proteína inflamatória de macrófagos 1α e IL-1β por macrófagos peritoneais e células epiteliais do cólon (Larmonier et al., 2011; Grasso et al., 2017).

Analisando os 30 estudos incluídos, foi possível constatar que 23 deles falam do sistema gastrointestinal e das doenças desse sistema; e 27 falam especificamente das possibilidades da cúrcuma no tratamento de doenças do trato intestinal como a DII, sendo 5 desses, estudos clínicos realizados em humanos de forma randomizada que avaliaram por um período de tempo grupos em suplementação de derivados da cúrcuma.

Tabela 1 – Análises de estudos clínicos em humanos.

References	Sample/Design	Intervention	Results
In humans			
Sadeghi et al. (2019)	70 patients with mild to moderate UC were randomly assigned to intake of curcumin (1,500 mg/day) or placebo for 8 weeks	randomized double-blind clinical trial	↓ the serum concentration of hs-CRP and the levels of Complete ESR compared to the control group. No relevant changes in TNF-α levels were observed in either group.
Lang et al. (2015)	50 Patients randomly received curcumin capsules with mesalamine (3 g/day, n = 26) or an identical placebo (n = 24) / 1 month.	Randomized double-blind controlled trial	In all the groups had clinical remission rate (SCCAI ≤2) at week 4 ↓ of ≥3 points in SCCAI (65.3%) in the curcumin group and (12.5%) in the placebo group Endoscopic remission in the curcumin group (38%), compared with none of 16 patients evaluated in the placebo group.

Hanai et al. 2006	89 Patients randomly 45 received curcumin + <u>ulfasalazine</u> (SZ) or <u>mesalamine</u> and 44 patients received placebo + SZ or <u>mesalamine</u> for 6 months	Randomized double-blind controlled trial	43 patients, 2 relapsed (4.65%) in the curcumin group 39 patients, 8 relapsed (20.51%) in the placebo group
Singla et al. 2014	45 patients randomized to NBC-02 enema + oral 5-ASA or placebo enema + oral 5-ASA	Randomized double-blind controlled trial	↑ response in the NCB-02 group, in terms of clinical response 92.9% vs. 50%, clinical remission 71.4% vs. 31.3% Improvement in endoscopy 85.7% vs. 50%
Masoodi et al. 2018	56 patients received <u>curcuminoids</u> orally treatment group (80 mg 3 X / day + <u>mesalamine</u> (3 g / day) placebo + <u>mesalamine</u> placebo group (3 g/day) for a period of four weeks	Randomized double-blind controlled trial	↓ in score on SCCAI who received <u>curcuminoids</u> + <u>mesalamine</u> .

Abbreviations: **hs-CRP** => C-reactive protein / **ESR** => Erythrocyte sedimentation rate / **TNF-α** => tumor necrosis factor / **SCCAI** => simple clinical colitis activity Index / **NCB-02** => normalized extract of Curcuma longa / **5-ASA** => 5-aminosalicylic / **UC** => Ulcerative colitis / **SZ** => ulfasalazine

Fonte: A Autora (2021)

Em síntese a esses estudos, o primeiro desse modelo analisado nessa revisão, afirma que a suplementação de curcumina, coadjuvante a terapia medicamentosa, apresenta melhora significativa dos resultados clínicos, melhorando a qualidade de vida do paciente, e reduzindo valores de PCR-us e VHS em pacientes com CU leve a moderada (Sadeghi et al., 2020).

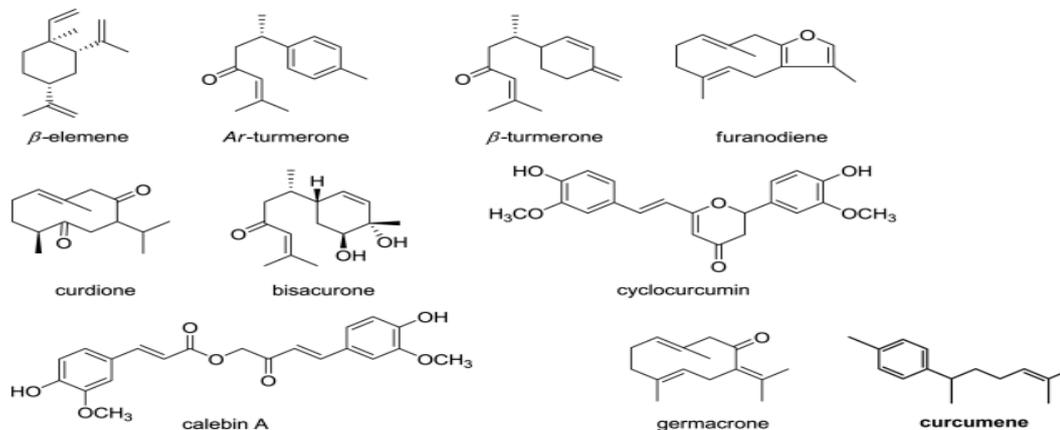
Um segundo estudo do mesmo modelo, sustenta a ideia que terapia de suplementação de curcumina em adição a mesalamina houve uma redução considerável da remissão clínica e endoscópica em pacientes com UC ativa leve a moderada, sem produzir efeitos adversos aparentes (Lang et al., 2015)

Um terceiro estudo analisado confirma a hipótese que a cúrcuma em seus componentes tem potencialmente um espectro mais amplo de efeitos antiinflamatórios em comparação com os aminossalicilatos usados no tratamento da DII (Hanai et al., 2006).

Um quarto estudo clínico também em humanos analisados, relata que o uso do enema NCB-02 pode resultar em melhorias na atividade da doença em pacientes com sintomatologia leve a moderada (Singla et al., 2014).

No último estudo desse modelo analisado chega a conclusão que a adição de nanomicelas de curcuminóides ao tratamento de rotina de pacientes com DII promoveu uma melhora significativa dos sintomas, reduzindo a frequência de defecação urgente, melhorando o bem-estar, informação essa coletadas por relatos dos próprios pacientes e redução da atividade clínica da doença (Masoodi et al., 2018). Todos esses estudos supracitados podem ser melhor compreendidos em seus resultados na tabela 2 anexada ao final deste trabalho.

Figura 2 – Estruturas químicas dos fotoquímicos mais comuns presentes na cúrcuma



4.DISCUSSÃO

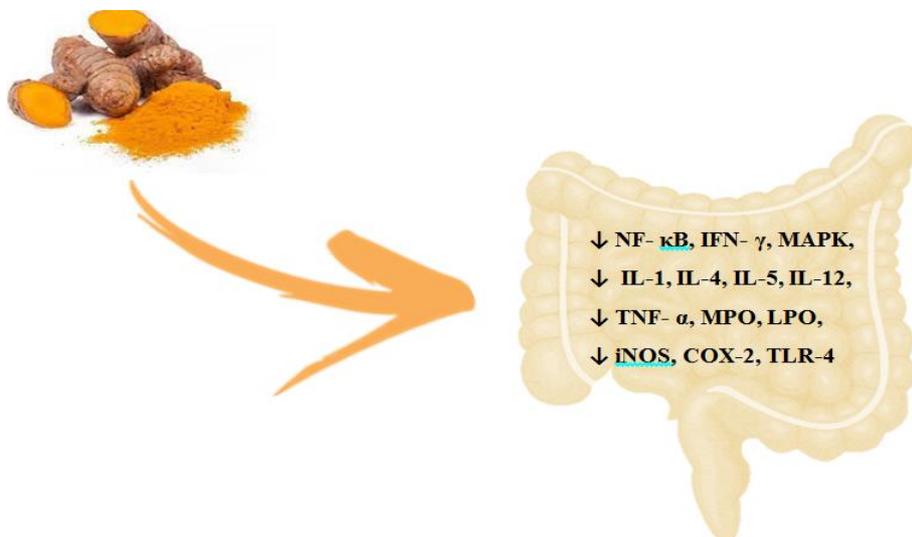
O presente estudo mostrou resultados promissores, de acordo com a literatura atual, em relação a utilização da cúrcuma no tratamento nutricional da DII. Desse modo, os autores (Ali et al., 2012; Cunha Neto et al., 2019) afirmam que a cúrcuma tem sido utilizada no tratamento das doenças inflamatórias há séculos, pela medicina *ayurvédica*, homeopática, fitoterápica e tradicional (Sreedahr et al. 2016). Todos os estudos analisados para comprovação científica, e que trataram especificamente do uso da cúrcuma para o tratamento de doenças inflamatórias, afirmam que o potencial dessa planta se deve a

existência de polifenóis nos seus curcuminóides, como a curcuminina (Grasso et al., 2017; Hanai et al., 2009).

A presença desses curcuminóides são responsáveis por sua cor amarelada, e sua composição constitui cerca de 3% a 5% de todos os componentes da cúrcuma. A constituição da cúrcuma, inclui três curcuminóides (curcuminina (80%), desmetoxicurcumina (18%) e bisdemetoxicurcumina (2%)), óleos voláteis (naltantone, turmerone e zingibereno), proteínas, açúcares e resinas (Grasso et al., 2017). Além disso, a cúrcuma possui pouca solubilidade em meio aquoso, o que dificulta sua formulação pela indústria farmacêutica, em contra-partida é facilmente solúvel em dimetilsulfóxido (DMSO), etanol ou acetona' (Gupta et al., 2013; Grasso et al., 2017; Sadeghi et al., 2020) não impedindo a realização de estudos em animais buscando comprovar tal efetividade (Lang et al., 2015; Lima et al., 2019).

Como modo de ação das substâncias presentes na estrutura da cúrcuma e a garantia das propriedades anti-inflamatórias, é comprovada a sua eficácia por meio de interferência na cascata do ácido araquidônico e bloqueio da ação do factor nuclear κ B (NF)- κ B, o que está relacionado com a diminuição das citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL) -1, IL-6, IL-12 e TNF- α , redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio, como ânions superóxido e malondialdeído (Goulart et al., 2021) além da regulação negativa de ciclooxigenase (COX-2), mieloperoxidase (MPO), 5-lipoxigenase (LOX) e isoforma indutível da sintase do monóxido de azoto (iNOS) (Singla et al., 2014).

Figura 3 – Redução de fatores relacionados a resposta inflamatória pelo uso da cúrcuma na Doença Inflamatória Intestinal



Fonte: A Autora (2021)

Sendo assim, conclui-se que a curcumina é um agente anti-inflamatório natural que representa uma alternativa atraente, segura e barata para o tratamento dos sintomas de DII, podendo ser utilizada como terapia nutricional adjuvante nessa condição (Baliga et al. 2012).

Aplicação clínica

Em afirmação a hipótese sustentada neste estudo, conclui-se que de fato a cúrcuma tem se mostrado eficiente em estudos que analisam suas possibilidades anti-inflamatórias, antibióticas, antioxidantes e até mesmo anticancerígenas, mas especialmente anti-inflamatórias, por conta de uma série de polifenóis e compostos químicos essenciais para o corpo humano. Se consumida de forma alopática, pode se mostrar especificamente útil para o tratamento da Doença Intestinal Inflamatória (DII) a partir de seus compostos químicos produzidos com os polifenóis da planta.

Seu consumo natural e fitoterápico, via ingestão do pó do rizoma seco e moído, no entanto, ainda que seja tradicionalmente usado e apresente indicação de resultados científicos positivos, não se encontra devidamente fundamentado pela ciência em termos de posologia, quantidade, dosagem, prazos e formas de tratamento. Tal constatação se faz pois os estudos aqui analisados tratam de aplicação farmacológica dos polifenóis da curcumina com dosagens específicas destes, assim como seu período de consumo e não da cúrcuma propriamente dita em seu estado natural.

Falando em termos científicos e farmacológicos, o ideal seria que indústria farmacêutica ampliasse seus estudos sobre a planta, encontrando as melhores formas de sua manipulação química, para produzir remédios mais seguros e eficientes para tratar doenças específicas, como a Doença Intestinal Inflamatória (DII).

Ainda que seu consumo *in natura* (em forma de pó seco) seja usado por séculos e apresente-se como favorável às doenças gastrointestinais, é indicado que novos estudos sejam empreendidos e que as técnicas de produção de químicos baseados em seus polifenóis sejam melhor desenvolvidas pela indústria farmacêutica.

Desse modo, conclui-se que diante de todos os estudos aqui analisados e seus ensaios clínicos, a cúrcuma e seus componentes químicos ativos tem valor preditivo positivo no tratamento adjuvante a Doença Intestinal Inflamatória (DII) a partir de seus múltiplos mecanismos de ação, reduzindo assim os fatores causais da doença e consequentemente, amenizando seus sintomas.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL BB, YUAN W, LI S, GUPTA SC. **Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric.** Mol Nutr Food Res. Epub 2013 Jul 12; 57(9):1529-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847105/> doi: 10.1002/mnfr.201200838.. PMID: 23847105. Acesso em: 22/08/2021.

ALI T, SHAKIR F, MORTON J. **Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication.** Digestion. 2012;85(4):249-55. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/336720> doi: 10.1159/000336720. PMID: 22950087. Acesso em: 11/09/2021.

ATEFI M, DARAND M, ENTEZARI MH, JAMIALAHMADI T, BAGHERNIYA M, SAHEBKAR A. **A Systematic Review of the Clinical Use of Curcumin for the Management of Gastrointestinal Diseases.** Adv Exp Med Biol. 2021;1291:295-326. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-56153-6_18 doi: 10.1007/978-3-030-56153-6_18. PMID: 34331698. Acesso em: 10/09/2021.

BALIGA MS, JOSEPH N, VENKATARANGANNA MV, SAXENA A, PONEMONE V, FAYAD R. **Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations.** Food Funct. 2012 Nov;3(11):1109-17. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/FO/c2fo30097d> doi: 10.1039/c2fo30097d. PMID: 22833299. Acesso em: 10/09/2021.

BURGE K, GUNASEKARAN A, ECKERT J, CHAABAN H. **Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection.** Int J Mol Sci. 2019 Apr 18;20(8):1912. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514688/> doi: 10.3390/ijms20081912. PMID: 31003422; PMCID: PMC6514688. Acesso em: 10/09/2021.

CUNHA NETO F, MARTON LT, DE MARQUI SV, LIMA TA, BARBALHO SM. **Curcuminoids from Curcuma Longa: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis?** Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(13):2136-2143. Epub. 2018 Apr 12. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1456403?journalCode=bfsn20> doi: 10.1080/10408398.2018.1456403 PMID: 29565637. Acesso em: 11/09/2021.

FADUS MC, LAU C, BIKHCHANDANI J, LYNCH HT. **Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent.** J Tradit Complement Med. 2016 Sep 9;7(3):339-346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506636/> doi: 10.1016/j.jtcme.2016.08.002. PMID: 28725630; PMCID: PMC5506636. Acesso em: 10/09/2021.

FALLAHI F, BORRAN S, ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, POURHANIFEH MH, KHAKSARY MAHABADY M, SAHEBKAR A, MIRZAEI H. **Curcumin and inflammatory bowel diseases: From in vitro studies to clinical trials.** Mol Immunol. 2021 Feb;130:20-30. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-5890\(20\)30546-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-5890(20)30546-0) doi:10.1016/j.molimm.2020.11.016 . Acesso em: 10/09/2021.

GOULART RA, BARBALHO SM, LIMA VM, SOUZA GA, MATIAS JN, ARAÚJO AC, RUBIRA CJ, BUCHAIM RL, BUCHAIM DV, CARVALHO ACA, GUIGUER ÉL. **Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review.** J Med Food. 2021 Jul;24(7):675-685. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2020.0129?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1089/jmf.2020.0129. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33155879. Acesso em: 10/09/2021.

GRASSO EC, AOYAMA EM, FURLAN MR. **Ação Antiinflamatória de Cúrcuma longa L. (zingiberaceae).** Revista Eletrônica Thesis, São Paulo. 2017, ano XIV (28): 117-129. Disponível em: http://www.cantareira.br/thesis2/ed_28/materia6.pdf. Acesso em: 22/08/2021.

GUAN Q. **A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** J Immunol Res. 2019;2019:7247238. Published 2019 Dec 1. doi:10.1155/2019/7247238. Acesso em: 22/08/2021.

GUPTA, SC, PATCHVA, S., & AGGARWAL, BB (2013). **Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials.** The AAPS journal, 15(1), p. 195-218. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>. Acesso em: 10/09/2021.

HANAI H, IIDA T, TAKEUCHI K, ET AL. **Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1502-1506. doi:10.1016/j.cgh.2006.08.008. Acesso em: 10/09/2021.

HANAI H, SUGIMOTO K. **Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease.** Curr Pharm Des. 2009;15(18):2087-94. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/69366/article> doi: 10.2174/138161209788489177. PMID: 19519446. Acesso em: 12/09/2021.

LARMONIER CB, MIDURA-KIELA MT, RAMALINGAM R, LAUBITZ D, JANIKASHVILI N, LARMONIER N, GHISHAN FK, KIELA PR. **Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease.** Inflamm Bowel Dis. 2011 Feb;17(2):503-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958245/> doi: 10.1002/ibd.21391. PMID: 20629184; PMCID: PMC2958245. Acesso em: 11/09/2021.

LANG A, SALOMON N, WU JC, ET AL. **Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(8):1444-9.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.019. Acesso em: 11/09/2021.

LIMA AM, NASCIMENTO CEC, SANTOS CHM, DOURADO DM, SIQUEIRA GEC, RIGO GM, BERNARDI LU, LEONEL POS, MATIAS R, FERREIRA VC, SOUZA VCRP. **Eficácia da cúrcuma longa no tratamento da colite de desuso em ratos.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2019;32(3):e1456. [acessado em: 22/08/2021]. Disponível em: <https://jcol.elsevier.es/en-eficacia-da-curcuma-longa-no-articulo-S223793631930471X>. Acesso em: 22/08/2021.

MARCHI JP, TEDESCO L, MELO AC, FRASSON AC, FRANÇA VF, SATO SW, WIETZIKOSKI EC. **Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais.** Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 2016, 20 (3). Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5871>. Acesso em: 22/08/2021.

MARTON LT, BARBALHO SM, SLOAN KP, SLOAN LA, GOULART RA, ARAÚJO AC, BECHARA MD. **Curcumin, autoimmune and inflammatory diseases: going beyond conventional therapy - a systematic review.** Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Dec 1:1-19. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1850417?journalCode=bfsn20> doi: 10.1080/10408398.2020.1850417. PMID: 33938775. Acesso em: 10/09/2021.

MASOODI M, MAHDIABADI MA, MOKHTARE M, ET AL. **The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial.** J Cell Biochem. 2018;119(11):9552-9559. doi:10.1002/jcb.27273. Acesso em: 22/08/2021.

MAZIEIRO R, FRIZON RR, BARBALHO SM, GOULART RA. **Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases?** J Med Food. 2018 Nov;21(11):1077-1085. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2017.0146?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1089/jmf.2017.0146. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29957091. Acesso em: 10/09/2021.

MIDURA-KIELA MT, RADHAKRISHNAN VM, LARMONIER CB, LAUBITZ D, GHISHAN FK, KIELA PR. **Curcumin inhibits interferon- γ signaling in colonic epithelial cells.** Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Jan 1;302(1):G85-96. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345961/> doi: 10.1152/ajpgi.00275.2011 PMID: PMC3345961. Acesso em: 12/09/2021.

OLIVEIRA JKS, PAIVA DFF, ARAÚJO AA, SILVA GG, OLIVEIRA FJD, SILVA LAM, SILVA CA, FILHO LGX. **Comparação entre os métodos de tratamento da mucosite intestinal em modelo animal: revisão sistemática da literatura.** Research, society and development. 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7221>. Acesso em: 29/08/2021.

QUEZADA SM, CROSS RK. **Cannabis and Turmeric as Complementary Treatments for IBD and Other Digestive Diseases.** Curr Gastroenterol Rep. 2019 Jan 11;21(2):2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-019-0670-0/>. Acesso em: 22/08/2021.

SADEGHI N, MANSOORI A, SHAYESTEH A, HASHEMI SJ. **The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis.** Phytother Res. 2020;34(5):1123-1133. doi:10.1002/ptr.6581. Acesso em: 22/08/2021.

SINGLA V, PRATAP MOULI V, GARG SK, ET AL. **Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study.** J Crohns Colitis. 2014;8(3):208-214. doi:10.1016/j.crohns.2013.08.006. Acesso em: 22/08/2021.

SOLEIMANI V, SAHEBKAR A, HOSSEINZADEH H. **Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review.** *Phytother Res.* 2018;32(6):985-995. doi:10.1002/ptr.6054. Acesso em: 12/09/2021.

SREEDHAR R, ARUMUGAM S, THANDAVARAYAN RA, KARUPPAGOUNDER V, WATANABE K. **Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease.** *Drug Discov Today.* 2016 May; . Epub 2016 Mar 16. 21(5):843-9. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359-6446\(16\)30078-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359-6446(16)30078-2) doi: 10.1016/j.drudis.2016.03.007 PMID: 26995272. Acesso em: 22/08/2021.

YANG Z, LIU W, ZHOU X, ZHU X, SUO F, YAO S. **The effectiveness and safety of curcumin as a complementary therapy in inflammatory bowel disease: A protocol of systematic review and meta-analysis.** *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 23;99(43):e22916. [acessado em: 10/09/2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581072/> doi: 10.1097/MD.00000000000022916. PMID: 33120843; PMCID: PMC7581072. Acesso em: 10/09/2021.

ZHANG YZ, LI YY. **Inflammatory bowel disease: pathogenesis.** *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91. Acesso em: 22/08/2021.