

CURCUMINA

Apresentação:
Ampolas 250mg
1ml USO: EV, IM



- Ação Antioxidante
- Ação Imunomoduladora
- Ação Anti tumoral
- Ação Anti-inflamatória
- Ação Antimicrobiana, Cicatrizante, Hepatoprotetor, colagogo, antiespasmódico
- Ação Neuroprotetora
- Ações Cardiovasculares: antiplaquetário, antiaterogênico, hipolipidêmico



A Curcumina é um polifenol obtido do rizoma de *Curcuma longa* L., originária do sudoeste asiático e sendo a planta mais estudada na biomedicina. A Curcumina pertence à categoria dos curcuminóides, que possuem importantes ações orgânicas. Embora estudos demonstrem os diversos benefícios terapêuticos para a suplementação de Curcumina, a maioria desses benefícios se deve principalmente aos seus efeitos antitumoral, antioxidantes e anti-inflamatórios.(2,3, 8,10,12,13).

PROPRIEDADES

A Curcumina possui diversas aplicações terapêuticas no organismo e demonstrou em estudos sua ação no equilíbrio entre saúde e bem estar, sua ação auxiliar na melhora cognitiva, tratamento da esclerose múltipla, doença de Alzheimer, prevenção da catarata, melhora da função cardiovascular, modulação da inflamação, estresse oxidativo, efeito quimio protetor, hepato protetor, doença inflamatória intestinal, doença renal, ação na detoxificação e síndrome metabólica. Potente ação antioxidante e moduladora da inflamação, mostrando também excelentes resultados na bronquite crônica e nas dores articulares.(2,3,8,10,12,13, 22,25,26, 34).

✓ **Como Antioxidante:** Suas propriedades mais conhecidas é atuar como antioxidante, doando um de seus elétrons aos radicais livres e mesmo assim ainda permanecer estável. Devido esta ação, os radicais livres se tornam moléculas estáveis e acabam sendo eliminados, prevenindo e dificultando diversas doenças oportunistas que podem acometer o organismo.(1,2,3,7).

✓ **Como Imunomodulador:** A Curcumina é uma ótima aliada para fortalecer o sistema imune e proteger o organismo tanto do estresse oxidativo, reduzindo radicais livres, como demais agressões que na qual o organismo constantemente esta exposto. (1,2,3,7).

✓ **Como Anti Tumoral e Quimiopreventivo:** A Curcumina tem sido citada como um potencial agente quimiopreventivo, além de sua atividade quimioterápica. É capaz de inibir o desenvolvimento de algumas formas de tumores provocados quimicamente como aqueles da pele e do colón, por sua ação na inibição de formação de vasos sanguíneos que nutrem os tumores.(7,8,10,11,31,34). Induz apoptose em células cancerosas e inibe a atividade da proteína quinase C induzida por éster de forbol (PKC). Tem sido investigada devido à sua propriedade anti tumoral e capacidade de matar seletivamente células transformadas em quase todos os tipos de tumores, bem como por apresentar características anti-proliferativa, anti-metastática. Estudos mostram que a curcumina é capaz de inibir a carcinogênese em três estágios: a promoção do tumor, angiogênese e o crescimento tumoral. (31,34,35,36, 3,7, 38).

✓ **Como Anti-Inflamatória:** Auxilia nas condições inflamatórias, estresse oxidativo, síndrome metabólica e dor por regular a expressão de mediadores inflamatórios, citocinas, moléculas de adesão e proteínas importantes para a sobrevivência celular. (3,16,25,26).

Na obesidade favorece a modulação da inflamação, minimizando o edema e a inflamação que pacientes obesos apresentam. Estudos mostram ainda que a curcumina favorece a produção da gordura “escura”, considerada saudável, enquanto auxilia na queima da gordura “branca”, que se acumula no tecido adiposo. (1,2,3).

Sua potente ação anti-inflamatória e antioxidante mostraram ótimos resultados em estudos nas doenças reumáticas (artrite reumatóide), osteoartrite e dores musculares e articulares e também excelentes resultados na bronquite crônica (2,3,5,6,12,13,15,16,30,34). Previne e reduz a artrite crônica e aguda, bem como a destruição da cartilagem. A curcuma mostrou também alterar agentes envolvidos na inflamação e prevenir o aumento de osteoclastos. O efeito parece estar ligado à inibição da NF-kappaB, uma proteína que controla a expressão genética das substâncias responsáveis pela resposta inflamatória. (2,26,32).

✓ **Como Antimicrobiana, Cicatrizante e Gastroprotetora:** Ativo já utilizado á séculos na medicina Ayurvédica (medicina tradicional indiana), como tônico para problemas gastrointestinais e topicamente em várias doenças de pele. Possui propriedades hepatoprotetor, anti-séptica e cicatrizante. (1,2,4,17,23,35,36).

Atua no equilíbrio entre saúde e bem estar. Possui importantes ações terapêuticas na doença inflamatória intestinal, na doença renal e detoxificação. (2,3,8,10,12,13, 22,25,26, 34).

✓ **Como Neuroprotetora:** Favorece a Neuroproteção, melhorando o déficit cognitivo, contribuindo para a proteção dos neurônios. Demonstrou em estudos sua ação auxiliar na melhora cognitiva, e em doenças neurodegenerativas como: esclerose múltipla, doença de Alzheimer e Parkinson. Possui papel importante na modulação da expressão de fatores neurotróficos e da neurogênese adulta. Regulariza o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e as alterações comportamentais.(2, 3, 34,56,57,58).

✓ **Como Cardioprotetora:** Melhora as funções cardiovasculares. Possui propriedades terapêuticas entre as quais aquelas que agem sobre a oxidação das lipoproteínas responsáveis pela aterosclerose (antioxidante e anti-infeccioso). Diminui os níveis sanguíneos de peróxidos lipídicos e pode diminuir o colesterol total e o colesterol LDL, aumentando o colesterol HDL.(2,3,8,10,11,12,13).

Possui propriedades antiangiogênica, antitrombótica, anti-aterosclerótica, antiartrítica. (35, 36).

Estudos clínicos

1.Tratamento da artrite: Neste estudo foi utilizado cápsulas contendo extratos de *Boswellia carteri* e cúrcuma, administradas a cada 8 horas, em 60 indivíduos com osteoartrite de joelho durante 3 meses. Estes indivíduos foram comparados frente a placebo e grupo controle. No final dos 3 meses, o grupo tratado mostrou uma significativa redução ($P=0,028$) no grau de derrame no joelho, uma diminuição muito significativa ($p < 0,001$) da dor em movimentos passivos e ativos e prolongamento significativo ($p < 0,001$) do tempo de caminhada livre de dor. Além disso, observou-se no grupo tratado uma diminuição significativa ($p < 0,001$) nos níveis de nitrito e nitrato, um aumento dos níveis de superóxido dismutase e uma diminuição significativa nos níveis de células T CD4+ e T CD45RO+ no soro.(15).

Estudo clínico de eficácia e segurança foi conduzido utilizando cápsulas de RA-11 (ARTREX MENDAR) padronizada em *Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale* e *Curcuma longa* em 90 pacientes com osteoartrite sintomática de joelhos. Comparado ao placebo, a redução média de dor máxima registrada em cada joelho foi significativamente melhor ($p < 0,05$) no grupo tratado. Ambos os grupos relataram eventos adversos leves, sem qualquer diferença significativa. Nenhum relato de toxicidade relacionada com a droga foi observado, mostrando que a terapia é segura durante 32 semanas. (16).

2.Tratamento osteoartrite: Um estudo randomizado, placebo controlado, incluindo 120 pacientes (37 homens e 83 mulheres) com osteoartrite de joelho receberam placebo ou glucosamina sulfato (750 mg 2 vezes ao dia) ou Extrato Seco de *Curcuma* (500 mg 2 vezes ao dia). Foram avaliadas a redução da dor e a recuperação funcional do joelho afetado. O grupo tratado com a *Curcuma* demonstrou redução no uso de medicamentos e bom perfil de adesão, portanto, o ext. seco de *Curcuma longa* é uma opção eficaz e segura no tratamento de OA de joelho.(30).

3.Tratamentos de distúrbios gastrointestinais: Neste estudo avaliaram os efeitos do Colagogo F Nattermann (extratos secos de celidônia e cúrcuma) em comparação com placebo em pacientes com dor abdominal ou cólicas no quadrante superior direito devido à discinesia biliar. O colagogo foi avaliado em 39 indivíduos e placebo em 37 pacientes durante 3 semanas, respectivamente. A redução da dor e cólicas foi mais rápida durante a primeira semana de tratamento em pacientes que receberam Colagogo F quando comparados com aqueles que receberam placebo. A redução de outras queixas, como sensação de estar cheio, intolerância alimentar, náuseas e vômitos foi semelhante nos pacientes que receberam Colagogo F versus placebo durante todo o período de tratamento. Não houve relatos de efeitos colaterais em pacientes que receberam o Colagogo F. (23).Um estudo investigou 45 pacientes com úlcera péptica que receberam 600 mg de cúrcuma 5 vezes ao dia, 1 hora e meia antes das refeições, as 16 h e ao deitar. Após 4 semanas, a úlcera foi cicatrizada em 48 % dos pacientes (12 casos) e após 8 semanas foi observada cura de 18 casos. 20 pacientes não tinham diagnóstico de úlcera e sim de gastrites e distúrbios gástricos, receberam o tratamento com a cúrcuma e a dor e desconforto abdominal foram solucionados em 1 ou 2 semanas.(32)

4.Anti Tumoral:Um estudo prospectivo de fase-I avaliou a ação de curcumina em 25 pacientes diagnosticados com diferentes tipos de câncer. Os pacientes receberam doses gradativas de *Curcuma* entre 500 mg até 12 g ao dia durante 3 meses e não foi observada toxicidade até a dose de 8 g ao dia, em contra partida foi observada melhora histológica das lesões pré-cancerígenas em 7 pacientes. Portanto, a cúrcuma apresentou um efeito biológico na quimio prevenção sem apresentar toxicidade.(31).Estudos in vivo e in vitro, demonstraram que a curcumina é capaz de inibir a carcinogênese em três estágios: a promoção do tumor, angiogênese e o crescimento tumoral. Isto foi evidenciado por seus efeitos inibitórios em o crescimento de um número de linhas de células tumorais in vitro e in vivo, incluindo melanoma, linfomas, hepáticas, próstata, ovário e pancreático. (37, 38).

Pesquisas realizadas avaliaram in vitro a ação citotóxica da curcumina sob o melanoma B16-R. Os resultados obtidos indicam uma inibição substancial do crescimento de melanoma B16 –R. A curcumina mostra uma elevada atividade citotóxica in vitro e são candidatos potenciais para o tratamento de melanoma. (41, 42).

5.Poder anti-inflamatório, antioxidante e prevenção do estresse oxidativo:Estudos in vitro mostraram que a curcumina neutraliza ("scavenger") ânions superóxido (O_2^-), radicais hidroxila (OH), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), entre outros radicais livres e atua como quelante de ferro. Dessa forma, a curcumina consegue preservar in vivo os níveis de glutathione reduzida e reduzir os níveis de malondialdeído e de carbonilações proteicas, além de aumentar a atividade das enzimas glutathione peroxidase e redutase. A sua atividade antioxidante também se deve a sua capacidade de induzir a translocação nuclear do nuclear factor erythroid 2-related factor(Nrf2), o qual promove a transcrição gênica de múltiplas enzimas antioxidantes endógenas. (43,44,45,46).

Ao lado dos seus efeitos antioxidantes, a curcumina também apresenta efeitos antiinflamatórios marcantes in vitro e in vivo. A curcumina inibiu a ativação do fator de transcrição nuclear factor-kappa B (NF- κ B) induzida por TNF- α em células humanas mielóides ML-1a in vitro e também inibiu o NF- κ B in vivo. (47,48).

6.Neuroprotetor: Evidências em estudos demonstram efeitos neuroprotetores da curcumina em modelos animais de DA. O tratamento por três semanas com curcumina (80 mg/kg, p.o.) melhorou os déficits cognitivos na esQUIVA passiva e labirinto aquático de Morris, reduziu o estresse oxidativo e a neurodegeneração induzidos por STZ-ICV em ratos Wistar. Observou-se também o aumento da atividade da enzima ChAT no hipocampo dos animais. Em outro estudo, verificou-se que a curcumina de forma dose-dependente aumentou o fluxo sanguíneo cerebral, melhorou o prejuízo cognitivo na esQUIVA passiva e labirinto aquático de Morris e reduziu o estresse oxidativo induzido por STZ-ICV em camundongos. Além de melhorar a cognição e exercer atividade antioxidante no modelo STZ-ICV, tanto o pré quanto o pós tratamento com curcumina reduziram a atividade da enzima AChE e elevaram os níveis proteicos do receptor de insulina no hipocampo e córtex cerebral de ratos Sprague–Dawley. Além dos efeitos neuroprotetores em modelos de DA, a curcumina reduziu a excitotoxicidade mediada por glutamato relacionada ao aumento da produção de BDNF em neurônios corticais de ratos. Melhorou déficit cognitivo de camundongos idoso pelo aumento da atividade e expressão da enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS).(43,52,53,54,55).Adicionalmente, a curcumina mostrou muitos efeitos positivos sobre a neurogênese adulta em diversos modelos animais. A curcumina induziu a diferenciação neuronal de CPN e a sinaptogênese em cultura e estimulou a neurogênese in vivo através de inibição da histona acetiltransferase. A curcumina foi capaz de estimular in vitro a proliferação de CPN embrionárias obtidas de camundongos e, além disso, a sua administração a camundongos adultos resultou em aumento significativo no número de novos neurônios no GD do hipocampo, indicando que o tratamento com curcumina aumenta a neurogênese hipocampal adulta. (59,60).

MECANISMO DE AÇÃO

Antioxidante e antiinflamatória:

Como antioxidante, promove aumento de vitaminas C e E séricas, reduz peroxidação lipídica, reduz estresse oxidativo prevenindo danos ao DNA. A atividade antioxidante da Cúrcuma está principalmente associada com a sua fração fenólica, curcuminóides, as quais atuam tanto como varredores de radicais livres como inibidores da síntese de leucotrienos e prostaglandina. (1,2,5,6,25).

Ação anti-inflamatória. Inibição da NF-kappaB, uma proteína que controla a expressão genética das substâncias responsáveis pela resposta inflamatória. Inibidor potente da tirosina quinase EGFR e da quinase IκB. Inibidor da fosforilase quinase (PhK). A Curcumina protege a pele por sequestrar radicais livres e reduzir a inflamação através da inibição do fator nuclear-kappaβ (NF-κβ). (1,2,5,6,16,25,26,32,34).

A atividade antiinflamatória tem sido relacionada como comparável aos AINES (como á indometacina), produzindo significativa melhora observada em estudos clínicos realizados com indivíduos com artrite reumatóide. (1,5,6,16).

A Cúrcuma tem como alvo múltiplas moléculas de sinalização, além de demonstrar atividade a nível celular. Auxilia nas condições inflamatórias, estresse oxidativo, síndrome metabólica e dor por regular a expressão de mediadores inflamatórios, citocinas, moléculas de adesão e proteínas importantes para a sobrevivência celular. (3,16,25,26).

A supressão desse fator de transcrição nuclear pró-inflamatório pela curcumina resulta na redução da expressão gênica de múltiplos mediadores inflamatórios como as citocinas TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12, as enzimas ciclooxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), lipooxigenase (LOX) e moléculas de adesão. A inibição da expressão de COX-2 diminui a produção das prostaglandinas (PG) E2, PGF2-α e PGD2 a partir do ácido araquidônico. Além do NF-κB, a curcumina também suprime a ativação de outros fatores de transcrição pró-inflamatórios como o Ativador Protein-1 (AP-1) e Signal-transducer-and-activator-of-transcription-1, 3, 4 e 5 (STAT1, STAT3, STAT4 e STAT5). Os efeitos anti-inflamatórios da curcumina também se devem a ativação do receptor PeroxisomeProliferator-Activated Receptor-γ (PPAR-γ), que é conhecido por inibir a ativação do NF-κB. (49,50,51).

Quimiotetora:

Está relacionada à sua habilidade para inibir competitivamente as isoenzimas citocromo P-450 responsáveis pela ativação metabólica de carcinógenos, como benzo[a]pireno e aflotoxina B1. A curcumina inibe seletivamente o CYP 1A1/1A2 e com isso, enzimas 2B1/2B2 numa faixa de alta concentração nanomolar a baixa concentração micromolar, níveis que certamente são obtidos, mesmo em uma pobre cinética de absorção para este agente. Induz apoptose em células cancerosas e inibe a atividade da proteína quinase C induzida por éster de forbol (PKC). (1,9,24,25,26,34).

Apresenta propriedades pleiotrópicas, as quais permitem atuar no genoma (DNA), RNA mensageiros e enzimas (proteínas) dentro das células. As ações podem ser sequenciais ou simultâneas. Especificamente, ao contrário de outros agentes quimioterapêuticos, a curcumina exibe propriedades pleiotrópicas que inibe o fator nuclear kappaB (NF-κB). O fator nuclear kappaB é sensibilizado e/ou inativado processos de células tumorais. (39, 40).

Cardioprotetora:

Possui propriedades antiangiogênica, antitrombótica, anti-aterosclerótica, antiartrítica. Diminuem os níveis sanguíneos de peróxidos lipídicos e pode diminuir o colesterol total e o colesterol LDL, aumentando o colesterol HDL. (1,3,8,10, 35,36).

Gastroprotetor:

Possui propriedades hepatoprotetora, anti-séptica e cicatrizante. (35,36).

Neuroprotetor:

Reduz níveis de BDNF induzida por estresse, além de regularizar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e as alterações comportamentais. Melhora déficit cognitivo e promove aumento do fluxo sanguíneo cerebral. (56,57,58).

Possui efeitos positivos sobre a neurogênese adulta, induz a diferenciação neuronal de CPN e a sinaptogênese e estimula a neurogênese através de inibição da histona acetiltransferase. (59,60).

Contra Indicações:

Contra indicado para grávidas devido ao efeito estimulante uterino, hipersensibilidade à substância, não é recomendado altas concentrações de Curcumina em casos de cálculos biliares, ducto biliar obstruído e icterícia obstrutiva, e mulheres no período de lactação. A Cúrcuma pode inibir a agregação plaquetária, devendo ser utilizada com precaução em determinados indivíduos. Deve ser utilizado com precaução em indivíduos com doenças gastrointestinais (úlceras pépticas, colite ulcerativa, Doença de Crohn). Pode potencializar as terapias hipolipemiantes. Deve ser utilizada com precaução em indivíduos com histórico de sangramento, distúrbio hemostático ou problemas hemostáticos relacionados com medicamentos. Deve ser utilizada com cautela em indivíduos que fazem uso de medicações anticoagulantes, incluindo varfarina, ácido acetilsalicílico, AINES, agentes antiplaquetários (ex. ticlopidina, dipiridamol). Seu uso deve ser descontinuado pelo menos 14 dias antes de procedimentos cirúrgicos ou dentais.

Efeitos Adversos:

São raros, porém foram relatados delírios, sonolência e problemas estomacais.

Indicações de uso

Tratamento da osteoartrite, dores musculares, Artrose e Artrite Reumatóide.
Tratamento de distúrbios gastrointestinais, e prevenção da remissão de colite ulcerativa, tratamento de úlcera, dispepsia e flatulências. Tratamento de litíase.
Tratamento de distúrbios dermatológicas, cicatrização de feridas e efeitos analgésicos.
Tratamento de distúrbios cardiovasculares: prevenção de isquemia miocárdica, diabetes, hiperlipidemia.
Preventivo de doenças neuro-degenerativos (Alzheimer, demência, Parkinson).
Ação Antitumoral. Tratamento e Preventivo.

Sugestões de Mesclas

AÇÃO ANTI TUMORAL

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
Glutathione 40mg.....1 amp 1ml
Baicalina 5mg.....1 amp 1ml
Resveratrol 100mg.....1 amp 2ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

MELHORA DAS FUNÇÕES CARDÍACAS, RECUPERAÇÃO DA FADIGA MUSCULAR, ANGINA, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
D-Ribose 500mg.....1 amp 2ml
Carnitina L 600mg.....1 amp 2ml
Baicalina 5mg.....1 amp 1ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

MELHORA ARTRITE, ARTROSE, INFLAMAÇÃO ARTICULAR

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
Baicalina 5mg.....1 amp 1ml
Condroitina Sulfato 100mg.....1 amp 2ml
Manganês Sulfato 20mg.....1 amp 1ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

EV

Se aplicação EV, acrescentar:

Cofatores Mitocondriais de Vit....1 amp 2ml
SAME 200mg.....1 amp 5ml

Diluir em 250ml de SF e deixar gotejar de 20 a 30 gotas por minutos.

Aplicar EV 1 a 2x por semana

REDUÇÃO GORDURA CORPORAL, EDEMA E INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
Citrus Sinensis Blend.....1 amp 2ml
HMB 100mg.....1 amp 1ml
Baicalina 5mg.....1 amp 1ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

EV

Se aplicação EV, acrescentar:

Pool Endocrinológico.....1 amp 2ml
Taurina + Inositol (10% cada).....1 amp 2ml

Diluir em 100ml de SF e deixar gotejar de 20 a 30 gotas por minutos.

Aplicar EV 1 a 2x por semana

**AÇÃO ANTIOXIDANTE,
LONGEVIDADE SAUDÁVEL,
MELHORA DA IMUNIDADE e
ESTRESSE OXIDATIVO**

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
Metformina 250mg.....1 amp 1ml
Resveratrol Trans 100mg.....1 amp 2ml
Glutathione 40mg1 amp 1ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

EV

Para aplicação EV, acrescentar:

(Não incluir o Resveratrol na mescla EV)

Pool Imunológico1 amp 2ml
N-AcetilCisteína 600mg.....1 amp 2ml

Diluir em 250ml de SF e deixar gotejar de 20 a 30 gotas por minutos.

Aplicar EV 1 a 2x por semana

MELHORA COGNITIVA, FOCO

IM

Curcumina 250mg.....1 amp 1ml
Fatores Mitocondriais Minerais 1 amp 1ml
Teacrina 50mg.....1 amp 2ml
Baicalina 5mg.....1 amp 1ml

Aplicar IM 1 a 2x por semana

EV

Para aplicação EV, acrescentar:

Piracetam 500mg.....1 amp 2ml
Pool Cognitivo Máster.....1 amp 5ml

Diluir em 250ml de SF e deixar gotejar de 20 a 30 gotas por minutos.

Aplicar EV 1 a 2x por semana

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.BATISTUZZO, J.A; ITAYA, M; ETO, Y. Formulário Médico-Farmacêutico 3ª edição. São Paulo: Tecnopress, 2006.
- 2.Informes técnicos dos fornecedores
- 3.Dr. Harish S. BIOAVAILABILITY OF A BIOAVAILABLE CURCUMIN IN HEALTHY HUMANVOLUNTEERS. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2015
- 4.Thamlikitkul, V.; Bunyaphatsara, N.; Dechatiwongse, T.; et al. Randomizeddoubleblindstudy of Curcuma domestica Val. For dyspepsia. J. Med. Assoc. Thai.1989;72:613-620.
- 5.Ammon, H.P.; Wahl, M.A. Pharmacology of Curcuma longa. Plant Med, 1991, 57(1):1-7.
- 6.Ammon, H.P.; Safayhi, H.; Mack, t.; et al. Mechanism of Anti-inflammatoryActions of Curcumin and BoswellicAcids. J Ethnopharmacol, 1993; 38(23):113-9.
- 7.Smith, WA; Freeman, JW; Gupta, RC. Effect of chemopreventive agents on DNA aductioninducedbypotentmammarycarcinogendibenzo[a,1]pireno in thehumanbreastcells MCF-7. Mutat Res. 2001;480-481:97-108.
- 8.Bratman, S.et al; Handbook of Herbs and Supplements and theirTherapeutic Uses. 1st ed. St. Louis: Mosby, 2003. p.501-504.
- 9.Oetari, S.; Sudiby, M.; Commandeur, JN; et al. Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferaseactivities in ratliver. BiochemPharmacol1996;51:39-45.
- 10.Alonso, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1ª ed. Rosario- Argentina:Editorial Corpus, 2004.p.395-403.
- 11.Krinsky, D.L. et al. Natural TherapeuticsPocketGuide. 2nd ed. Hudson: Lexi-CompInc, 2003.
- 12.Simões, C. M. O. et al. Farmacognosia – da planta ao medicamento. 4ª edição,2002.
- 13.Schulz, V. et al. Fitoterapia Racional. 4ª edição, 2002.
- 14.Agarwal KA, Tripathi CD, Agarwal BB, Saluja S. Efficacy of turmeric (curcumin) in 148 pain and postoperative fatigue afterlaparoscopiccholecystectomy: a double-blind, randomized placebo-controlledstudy. SurgicalEndoscopy.2011; 25: 3805–3810.
- 15.Badria FA, El-Farahaty T, Shabana AA, Hawas AS, El-Batoty MF. Boswellia-curcuminpreparation for treatingkneeosteoarthritis: A clinicaevaluation. Alternative and ComplementaryTherapies. 2002; 8(6): 341-348.
- 16.Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. A 32-week randomized, placebocontrolledclinicaevaluation of RA-11,an Ayurvedicdrug, on osteoarthritis of theknees. Journal of ClinicalRheumatology. 2004; 10(5): 236-245.
- 17.Hanai H, Iida T, et al. Curcuminmaintenancetherapy for ulcerativecolitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlledtrial. Clinicalgastroenterology and hepatology. 2006; 4: 1502–1506.
- 18.Heng MC, Harker J, Heng MK. Results of CombiningPhosphorylaseKinaseInhibitionwithRemoval of PrecipitatingFactors in LargeCohort of PsoriaticPatients: A Proof of ConceptStudy. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 2011, 1, 79-94.

19. <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Curcuma.pdf> - Último acesso: 03/10/2018.
20. <https://keepthetailwagging.com/side-effects-of-turmeric-for-dogs/> - último acesso: 05/10/2018.
21. Missouri Botanical Garden. Missouri Botanical Garden. 2014 – Diponível em: <http://www.tropicos.org/Name/34500029> - último acesso: 30/04/2018.
22. Monografia da espécie *Curcuma longa* L. (*Curcuma*). Brasília, 2015. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/22/Monografia-Curcuma-CP-corrigida.pdf> – último acesso: 30/04/2018.
23. Niederau C, Göpfert E. The effect of extracts from Scholkkraut and Curcuma on upper abdominal pain due to dysfunction of the biliary system: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Medizinische Klinik*. 1999;8(15): 425-430.
24. Ryan JL, Marsh L, Ling M, Williams J, Okunieff P, Morrow GR, Pentland AP. Curcumin improves radiation dermatitis in breast cancer patients: Interim analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009; 129: S51.
25. Scartezini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicinal medicine with antioxidant. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 17: 23-43.
26. Thangapazham RL, Sharad S, Maheshwari RK. Skin regenerative potentials of curcumin. *Biofactors*. 2013 Jan-Feb;39(1):141-9. doi: 10.1002/biof.1078. Epub 2013 Jan 11.
27. The Canadian Encyclopedia of Natural Medicine – Torkos S. – Wiley, 2008.
28. Herbs and Natural supplements, a evidence based guide, 2a. ed – Braun L, Cohen M., Elsevier Australia, 2007.
29. Martindale the extra Pharmacopoeia – 36a. ed.
30. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. - Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2013 Apr;21(2):129-36.
31. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK. - Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. - *Anticancer Res*. 2001 Jul-Aug;21(4B):2895-900.
32. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. - Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. - *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 Mar;32(1):208-15.
33. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J. - Genomic and nongenomic signaling induced by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D₃ promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. - *J Alzheimers Dis*. 2012;29(1):51-62.
34. Nogueira, S. Efeitos nocivos limitam potenciais usos terapêuticos da curcumina. 2010. PESQUISA FAPESP 168 Revista- Médico pag-48-51. Fevereiro, 2010.
35. MOHAMMADPOUR D. N et al. Preparation and in vitro characterization of chitosan nanoparticles containing Mesobuthus eupeus scorpion venom as an antigen delivery system. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v.18, n.1, p.44-52, 2012
36. SRIVASTAVA. R. M; et al. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *International Immunopharmacology*, v. 11, p. 331–341, 2011.
37. MAHESHWARI R. K. et al. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences* v.78, p.2081–2087, 2006
38. DUAN, J, et. al. Synthesis and in vitro/in vivo anti-cancer evaluation of curcumin-loaded chitosan/poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 400, p. 211–220, 2010.
39. YALLAPU. M. M. ; JAGGI M.; CHAUHAN S. C. Curcumin nano formulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*. v. 17, n. 1/2, 2012.
40. ZANOTTO FILHO, A. *Inibição de NFkB como estratégia para indução de morte celular em tumores. Tese de doutorado em Ciências biológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.*
41. ODOT J. et al. In vitro and in vivo anti-tumor effect of curcumin against melanoma cells. *Int. J. Cancer*, v. 111, p.381–387, 2004.
42. MICHEL D; et al. Design and evaluation of cyclodextrin-based delivery systems to incorporate poorly soluble curcumin analogs for the treatment of melanoma. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.81, p. 548–556, 2012.
43. ISHRAAT, T. et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *European Neuropsychopharmacology*, v. 19, n. 9, p. 636–647, 2009.
44. AK, T.; GÜLÇİN, I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, v. 174, n. 1, p. 27–37, 2008.
45. BELVIRANLI, M. et al. Curcumin improves spatial memory and decreases 89 oxidative damage in aged female rats. *Biogerontology*, v. 14, n. 2, p. 187–196, 2013.
46. GONZÁLEZ-REYES, S. et al. Curcumin pretreatment induces Nrf2 and antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2013.
47. FATTORI, V. et al. Curcumin inhibits superoxide anion-induced pain-like behavior and leukocyte recruitment by increasing Nrf2 expression and reducing NF- κ B activation. *Inflammation Research*, v. 64, n. 12, p. 993–1003, 2015.
48. SINGH, S; AGGARWAL, B. Activation of Transcription Factor NF- κ B is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane)*. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, v. 270, n. 42, p. 24995–25000, 1995.
49. BELKACEMI, A. et al. Challenges associated with curcumin therapy in Alzheimer disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, v. 13, n. November, p. e34, 2011
50. HATCHER, H. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 65, n. 11, p. 1631–1652, 2008.
51. SHISHODIA, S. Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression. *BioFactors*, v. 39, n. 1, p. 37–55, 2013.
52. AWASTHI, H. et al. Protective effect of curcumin against intracerebral streptozotocin-induced impairment in memory and cerebral blood flow. *Life Sciences*, v. 86, n. 3–4, p. 87–94, 2010.
53. AGRAWAL, R. et al. Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacological Research*, v. 61, n. 3, p. 247–252, 2010.
54. WANG, R. et al. Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. *Brain Research*, v. 1210, p. 84–91, 2008.
55. YU, S. Y. et al. Curcumin ameliorates memory deficits via neuronal nitric oxide synthase in aged mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 45, p. 47–53, 2013.
56. XU, Y. et al. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Research*, v. 1122, n. 1, p. 56–64, 2006.
57. ZHANG, L. et al. Curcumin produces antidepressant effects via activating MAPK/ERK-dependent brain-derived neurotrophic factor expression in the amygdala of mice. *Behavioural Brain Research*, v. 235, n. 1, p. 67–72, 2012.
58. HURLEY, L. L. et al. Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF. *Behavioural Brain Research*, v. 239, p. 27–30, 2013.
59. KANG, S.-K.; CHA, S.-H.; JEON, H.-G. Curcumin-induced Histone Hypoacetylation Enhances Caspase-3-dependent Glioma Cell Death and Neurogenesis of Neural Progenitor Cells. *Stem Cells and Development*, v. 15, n. 2, p. 165–174, 2006.
60. KIM, S. J. et al. Curcumin Stimulates Proliferation of Embryonic Neural Progenitor Cells and Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 21, p. 14497–14505, 2008.