



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOMEDICINA

SUELYN SANTOS ALVES

**INFLUÊNCIA NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE *Curcuma longa* EM
RATOS DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS**

Orientador: Prof. Dr. MOISES HAMOY

Belém-Pará
2017

SUELYN SANTOS ALVES

**INFLUÊNCIA NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE *Curcuma longa*
EM RATOS DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Biomedicina da Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. MOISES HAMOY

BELÉM-PARÁ

2017

SUELYN SANTOS ALVES

**INFLUÊNCIA NOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE *Curcuma longa* EM
RATOS DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Biomedicina da Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador : Profº Dr. Moises Hamoy – ICB – UFPA.

Avaliador 1: Profª Drª. Vanessa Joia de Mello – ICB- UFPA

Avaliador 2: Profº M.e Romulo Augusto Feio Farias – ICB- UFPA

BELÉM-PARÁ

2017

RESUMO

As plantas medicinais ainda são muito utilizadas para tratamento e prevenção de muitas doenças. O uso de produtos naturais de forma terapêutica é antigo e retoma traços culturais de uma população, entretanto o interesse por tais produtos vem aumentando devido à necessidade de terapias complementares e de longo período. É importante o conhecimento de suas utilizações e reações adversas, destacando-se as discrasias sanguíneas. No presente estudo, teve-se como objetivo constatar essas discrasias em grupos de ratos diabéticos e não diabéticos, posto que a diabetes é uma doença inflamatória crônica.

Palavras chaves: alterações hematológicas, *Curcuma longa*, diabetes.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	<i>A Curcuma longa</i>	1
1.2.	Diabetes Mellitus	3
1.3.	MODELO EXPERIMENTAL de <i>Diabetes mellitus</i>	4
2	JUSTIFICATIVA	5
3	OBJETIVO	5
3.1.	OBJETIVO GERAL	5
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	5
4	MATERIAIS E MÉTODOS	6
4.1.	AREA DE ESTUDO: Farmacologia	6
4.2.	TIPO DE ESTUDO E LEVANTAMENTO DE DADOS	6
4.5.	DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO METODOLÓGICO	7
4.6.	ORDENAÇÃO DE DADOS	7
5	RESULTADOS	8
5.1	SÉRIE VERMELHA	8
5.2	SÉRIE BRANCA	9
5.3	PLAQUETAS	10
6	DISCUSSÃO	12
7	CONCLUSÕES	13
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1 INTRODUÇÃO

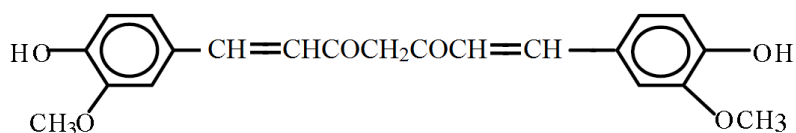
1.1. A *Curcuma longa*

Curcuma longa L., pertence a família Zingiberaceae, é uma planta originária da região sul da Ásia e da ilha de Java, introduzida há alguns séculos no Brasil. Possui nomes populares como: falso-açafrão, gengibre-amarelo, açafroa, açafão-da-terra, acafrão-da-índia, açafroeiro-da-índia, cúrcuma, curcumã, batatinha-amarela, gengibre-dourada, mangarataia, gelbwurzel (alemão), cúrcuma (espanhol), curcuma (francês), turmeric (inglês), curcuma (italiano), haldi (índia). Seus componentes químicos são: ácidos graxos, açúcares, amido, carvona, cineol, curcumina, felandreno, glicose, niacina, óleos essenciais, resinas, riboflavina, saponina, substância amarga, tiamina, turmerona (PLANTAMED, 2016)

A *Curcuma longa* apresenta baixa biodisponibilidade, independente da dose administrada, pois apresenta rápida absorção e eliminação, sendo que sua concentração no sangue, em ensaios com animais, determinaram que cerca de 40% a 75% da *curcumina* ingerida é excretada nas fezes (ANAND *et al.*, 2007). Quanto à atividade antioxidante de várias espécies, verificou-se que a cúrcuma foi a segunda colocada entre as mais potentes (RAMASWAMY e BANERJEE, 1948).

Dentre os três os pigmentos curcuminóides - curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina - presentes no rizoma nas concentrações de 60%, 22% e 18%, respectivamente (GOVINDARAJAN, 1980), fora constatado que o pigmento fenólico curcumina, presente na cúrcuma, é o responsável pela atividade antioxidante que tem sido atribuído a seus grupos hidroxil e metóxi (RAMASWAMY e BANERJEE, 1948) (Figura 1).

Figura 1: Estrutura química da curcumina.



Em relação ao seu efeito antioxidante, a *curcumina* sequestra espécies reativas de oxigênio e inibe a peroxidação lipídica, agindo na proteção das

macromoléculas, incluindo o DNA, dos danos oxidativos (KUNCHANDY & RAO, 1990). Na Índia, China e Japão a *C. domestica* é usada como aromático, analgésico e *Tsukeiyaku*, droga contra distúrbios microcirculatórios, tal como trombose (SUGAYA, 1992). Diversos estudos caracterizam a ação anti-inflamatória da *curcumina*, aliada a ação antibacteriana, antiviral, antifúngica e antitumoral (RAHMAM, 2006).

Sugere-se que seu efeito anti-inflamatório se deva, em parte, à sua capacidade de “sequestrar” espécies reativas de oxigênio em situações de estresse oxidativo celular (BASTOS, 2009). A *curcumina* é capaz de inibir a degradação e fosforilação do IKB- α induzida pelo TNF- α (HATCHER, 2008).

Outro efeito encontrado fora a redução da hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono e ação reparativa sobre a função hepática, mediante a prevenção de redução de enzimas hepáticas antioxidantes (aminotransferases, fosfatase alcalina, aspartato, alanina e lactato desidrogenase) durante o estresse oxidativo (YONGJAE, 2014).

As curcuminas mostram forte atividade inibitória com 100% de valores na concentração de 100 $\mu\text{g/ml}$ contra a agregação plaquetária mediada pelo colágeno e mostrou moderada atividade inibitória com os valores 41% e 47% na concentração de 10 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Entretanto, curcuminas mostraram fracas ou ausência de efeitos inibitórios contra o Fator de Agregação Plaquetária (PAF) ou a trombina (LEE, 2006).

Portanto, os objetivos clínicos mais importantes da *curcumina* são a modulação gênica da sinalização celular e dos fatores de transcrição envolvidos na resposta inflamatória (DI PIERRO et al., 2013), exercendo ações pleiotrópicas inibitórias e/ou estimulatórias nas vias de sinalização celular (JURENKA, 2009).

Em roedores e em humanos a *curcumina* plasmática pode ser metabolizada por meio de conjugação e vias de redução. Quando administrada via oral, a *cúrcuma* sofre conjugação, resultando em dois compostos, o glicuronídeo de *curcumina* e sulfatos, e quando administrada por via intraperitoneal ou endovenosa sofre redução e resulta em hexahidro*curcumina*, tetrahidro*curcumina* e dihidro*curcumina* (GUPTA, 2011). Os metabólitos originados apresentam tempo de meia-vida muito curto e baixa permeabilidade celular (IRESON, 2001).

O Motore® é um medicamento fitoterápico utilizado para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide, que tem ação anti-inflamatória e antioxidante. Seu princípio ativo é a *curcumina*, um composto derivado da *Curcuma longa*. Este medicamento possui melhor biodisponibilidade, pois em sua formulação há complexos curcumina-fosfolípidos, denominados fitossomas, que segundo estudos, permitem maior absorção entérica, visto que a curcumina pode penetrar a membrana lipídica dos enterócitos e passar para a corrente sanguínea (MAITI, 2007).

O tratamento de 15 pacientes com quadro agudo de inflamação com uma dose de 2g do produto comercial Meriva®, correspondendo a 400mg de curcumina, resultou em melhor resposta à dor quando comparada ao uso de 500 mg do antiinflamatório acetaminofeno, evidenciando seu potencial analgésico e anti-inflamatório (DI PIERRO et al., 2013).

1.2. Diabetes Mellitus

Mais comumente referida como "diabetes" - uma doença crônica associada com níveis anormalmente elevados da glicose no sangue causada por dois mecanismos: produção inadequada de insulina ou sensibilidade inadequada das células à ação de insulina.

O processo de destruição das células beta pancreáticas, denominado insulite, ocorre pela agressão imunológica mediada por células linfocitárias, macrófagos e células NK, sendo, portanto, um processo dependente da imunidade celular (BALDA e PACHECO-SILVA, 1999).

Diabéticos apresentam um estado inflamatório subclínico constante, decorrente da alta produção de citocinas pró-inflamatórias, que se correlaciona com as complicações crônicas da doença. (BAKER; HAYDEN; GHOSH, 2011).

1.3. MODELO EXPERIMENTAL de *Diabetes mellitus*

A aloxana, um derivado de pirimidina, tem sua ação no pâncreas através da rápida captação pelas células beta-pancreáticas, o que tem sido proposto como uma das características mais importantes que determinam a diabetogenicidade dessa substância, pois inibe a produção de insulina devido a morte das células beta, pela formação de espécies reativas de oxigênio, que têm como um de seus alvos o DNA das ilhotas pancreáticas, ocasionando sua fragmentação e quebra.

2 JUSTIFICATIVA

Nas últimas quatro décadas, a curcumina vem sendo extensivamente estudada devido à suas inúmeras atividades farmacológicas, incluindo antioxidante, antifúngica, anti-inflamatória, antimalárica, antitumoral, antiviral, cicatrizante, esquistossomicida, hipoglicemiante, leishmanicida, nematocida, neuroprotetora, anti-amiloidogênica e imunomoduladora. Desta forma, o presente estudo tem com enfoque principal ampliar os conhecimentos sobre a influência do uso de *Curcuma longa* em parâmetros hematológicos.

3 OBJETIVO

3.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo analisar alterações hematológicas em ratos diabéticos e não diabéticos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar se houve melhora no quadro de diabetes em ratos fazendo uso de *Curcuma longa* em comparação aos que não fizeram uso.
- Verificar se houve alterações na série vermelha e branca, bem como nas plaquetas provocadas pela administração de *C. longa*.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo faz parte de uma pesquisa mais ampla denominada “ANÁLISE HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA APÓS A UTILIZAÇÃO DA CURCUMA LONGA EM RATOS DIABÉTICOS.”, desenvolvido pelo Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais, coordenado pelo Profº Drº. Moyses Hamoy.

4.1. AREA DE ESTUDO: Farmacologia.

4.2. TIPO DE ESTUDO E LEVANTAMENTO DE DADOS

O presente trabalho tratou-se de um estudo analítico transversal e foi aprovado pelo Comitê de Ética Em Pesquisa Com Animais de Experimentação da Universidade Federal do Para (CEPAE-UFPA), sob o protocolo nº 099/2015.

A população do estudo foi composta por 36 ratos *Wistar*, provenientes do Biotério do LFTPN - ICB/UFPA, divididos em 4 grupos ($n = 9$ por grupo). O grupo 1 consistiu no grupo controle negativo, formado por 9 animais não diabéticos que foram submetidos a gavagem com solução fisiológica durante 14 dias. O grupo 2 foi composto por ratos submetidos a administração de 40mg/kg de *Curcuma longa*, por gavagem, durante 14 dias. O grupo 3 foi composto por ratos diabéticos (o quadro diabético foi induzido através da aplicação de 60 mg/kg de peso corporal de Aloxana a 1%, administrada por via peritoneal) e submetidos a gavagem com solução fisiológica durante 14 dias. O grupo 4 foi composto por ratos diabéticos induzidos, que também foram submetidos a administração de 40mg/kg de *Curcuma longa*, por gavagem, durante 14 dias.

A solução administrada continha 20mg de extrato seco de *Curcuma longa* (Motore®) diluída em 1ml de soro fisiológico a 0,9%. Cada animal recebeu 40mg/kg dividida em duas doses com intervalo de 12 horas.

Após o período da administração foram feitas análises hematológicas e análises bioquímicas do perfil glicêmico, perfil hepático, perfil renal e análise de ácido úrico nos grupos de ratos descritos acima.

4.5. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

4.3.1. Hemograma

As análises hematológicas para a determinação de hemácias, leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e RDW foram realizadas pelo analisador hematológico ABX Micros 60 Horiba, 18 parâmetros.

4.6. ORDENAÇÃO DE DADOS

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o programa BioEstat 5.3, para análise de variância foi utilizado o ANOVA um critério e posteriormente o teste de Tukey para comparação das médias, com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$) entre os grupos de animais. A análise de normalidade foi realizada utilizando o Shapiro-Wilk para a média e desvio padrão. Os gráficos foram feitos utilizando o programa Excel 2013.

5 RESULTADOS

5.1 SÉRIE VERMELHA

Em relação aos eritrócitos o Grupo RDSCL variou de 8,25 a 9,59, com média de 8,77; o grupo RDCCL variou de 5,39 a 7,98, com média de 6,70; o grupo RNDCCCL variou de 3 a 7,09, com média de 4,74; e no grupo RNDSCCL variou de 3,41 a 7,19, com média de 5,13.

Em relação ao hematócrito, o Grupo RDSCL variou de 44 a 49,30, com média de 45,98; o grupo RDCCL variou de 28,20 a 44,30, com média de 35,97; o grupo RNDCCCL variou de 16,20 a 40,10, com média de 26,34; e no grupo RNDSCCL variou de 18,60 a 39,60, com média de 27,90.

Tabela 1 – Médias da série vermelha dos grupos de ratos Wistar. RDSCL ratos diabéticos sem Curcuma longa; RDCCL, ratos diabéticos com Curcuma longa; RNDCCCL, ratos não diabéticos com Curcuma longa e RNDSCCL, ratos não diabéticos sem Curcuma longa.

SÉRIE	RDSCL	RDCCL	RNDCCCL	RNDSCCL
VERMELHA	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)
Eritrócitos	8.77 ± 0.39 ^{a*}	6.70 ± 0.91 ^b	4.74 ± 1.41 ^c	5.13 ± 1.55 ^c
Hematócrito	45.98 ± 1.66 ^a	35.97 ± 4.78 ^b	26.34 ± 8.25 ^{bc}	27.90 ± 8.28 ^c
Hemoglobina	14.86 ± 0.59 ^a	11.64 ± 1.63 ^b	8.82 ± 2.97 ^c	8.84 ± 2.65 ^{bc}
VCM	52.44 ± 0.73 ^{ab}	53.73 ± 1.28 ^a	55.31 ± 2.75 ^{ac}	54.71 ± 2.98 ^a
HCM	16.92 ± 0.50 ^a	17.39 ± 0.74 ^a	18.42 ± 1.33 ^a	16.33 ± 1.99 ^a
CHCM	32.27 ± 0.84 ^a	32.35 ± 0.84 ^a	33.26 ± 1.32 ^a	31.76 ± 0.47 ^a
RDW	13,07 ± 0.82 ^a	12,75 ± 0.75 ^a	14,02 ± 1.99 ^a	12,83 ± 1.08 ^a

Fonte: dados obtidos pelo software Bioestat 5.3.

*Valores com letras diferentes em uma linha são significativamente diferentes.

Quanto a hemoglobina, o grupo RDSCL teve variação de 14,20 a 15,80 e média em 14,86 g/dL; o grupo RDCCL teve variação de 9,10 a 14,40 e média em 11,64

g/dL; o grupo RNDCCCL teve variação de 5,10 a 13,10 e média em 8,82 g/dL; o grupo RNDSCCL teve variação de 5,80 a 12,60 e média em 8,84 g/dL.

O Volume Corpuscular Médio, no grupo RDSCL, variou de 51 a 53, com média em 52,44 fL; no grupo RDCCL, variou de 52 a 56, com média em 53,73 fL; no grupo RNDCCCL, variou de 51 a 59, com média de 55,31 fL; no grupo RNDSCCL, variou de 50 a 60, com média de 54,71 fL.

A Hemoglobina Corpuscular Média, no grupo RDSCL, variou de 16,50 a 17,90, com média em 16,92 pg; no grupo RDCCL, variou de 16,10 a 18,50, com média em 17,39; no grupo RNDCCCL, variou de 16,40 a 21, com média de 18,42 pg; no grupo RNDSCCL, variou de 12,20 a 17,90, com média de 16,33 pg.

A Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média, no grupo RDSCL, variou de 31,10 a 33, com média em 32,27; no grupo RDCCL, variou de 31,20 a 34,20, com média em 32,35; no grupo RNDCCCL, variou de 31,20 a 35,40, com média em 33,26; no grupo RNDSCCL, variou de 31 a 34,20, com média em 31,76.

Por fim, o RDW, no grupo RDSCL, variou de 11,8 a 14,5, com média em 13,07; no grupo RDCCL, variou de 11,8 a 13,8, com média em 12,75; no grupo RNDCCCL, variou de 11,6 a 17,7, com média em 14,02; no grupo RNDSCCL, variou de 12,1 a 15,1, com média em 12,83.

5.2 SÉRIE BRANCA

Com relação aos leucócitos, no grupo RDSCL teve variação de 7300 a 22600, com média de 106600; no grupo RDCCL teve variação de 1800 a 5700, com média de 3700; no grupo RNDCCCL teve variação de 1500 a 8900, com média 4900; no grupo RNDSCCL teve variação de 3400 a 7400, com média de 5600.

Quanto aos linfócitos, no grupo RDSCL teve variação de aproximadamente 52 a 70 %, com média de 59 %; no grupo RDCCL teve variação de aproximadamente 56 a 88%, com média de 74%; no grupo RNDCCCL teve variação de aproximadamente 7/60 a 88%, com média de 71/76%; no grupo RNDSCCL teve variação de aproximadamente 71 a 83%, com média de 76%.

Tabela 2 – Média da série branca dos grupos de ratos *Wistar*. RDSCL ratos diabéticos sem *Curcuma longa*; RDCCL, ratos diabéticos com *Curcuma longa*; RNDCCCL, ratos não diabéticos com *Curcuma longa* e RNDSCCL, ratos não diabéticos sem *Curcuma longa*.

SÉRIE	RDSCL	RDCCL	RNDCCCL	RNDSCCL
BRANCA	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)
Leucócitos	10.66 ± 4.70 ^{a*}	3.72 ± 1.01 ^b	4.86 ± 2.53 ^b	5.63 ± 1.48 ^b
Linfócitos	59.38 ± 6.74 ^a	73.90 ± 9.57 ^b	76.43 ± 7.90 ^b	75.57 ± 4.88 ^b
Monócitos	23.74 ± 5.27 ^a	17.97 ± 6.38 ^a	15.51 ± 3.69 ^b	16.26 ± 2.76 ^c
Granulócitos	16.88 ± 5.19 ^a	8.06 ± 3.64 ^b	8.18 ± 4.38 ^{bc}	8.17 ± 2.89 ^{cd}

Fonte: dados obtidos pelo software Bioestat 5.3.

*Valores com letras diferentes em uma linha são significativamente diferentes.

A análise dos monócitos mostra variação, no grupo RDSCL, de aproximadamente 17 a 32 %, com média de 24%; no grupo RDCCL, de aproximadamente 9 a 31%, com média de 18%; no grupo RNSDCCL, de aproximadamente 10 a 23%, com média de 16%; no grupo RNDSCCL, de aproximadamente 13 a 20%, com média de 16%.

Os Granulócitos tiveram variação de aproximadamente 12 a 28% no grupo RDSCL, com média de 17%. No grupo RDCCL de aproximadamente 3 a 14%, com média de 8%. No grupo RNSCCL de aproximadamente 2 a 17%, com média de 8%. No grupo RNDSCCL de aproximadamente 4 a 12%, com média de 8%.

5.3 PLAQUETAS

Enfim, as plaquetas tiveram variação de 524 a 851, com média de 685, no grupo RDSCL. No grupo RDCCL de 88 a 797, com média de 565. No grupo RNDCCCL de 206 a 728, com média de 428. No grupo RNDSCCL de 98 a 883, com média de 543.

Tabela 3 – Média das plaquetas de ratos *Wistar*. RDSCL ratos diabéticos sem *Curcuma longa*; RDCCL, ratos diabéticos com *Curcuma longa*; RNDCCCL, ratos não diabéticos com *Curcuma longa* e RNDSCCL, ratos não diabéticos sem *Curcuma longa*.

PARÂMETRO	RDSCL	RDCCL	RNDCCCL	RNDSCCL
HEMATOLÓGICO	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)
Plaquetas	684.78 ± 125.14 ^a	564.64 ± 214.04 ^a	427.85 ± 185.48 ^a	542.71 ± 267.92 ^a

Fonte: dados obtidos pelo software Bioestat 5.3.

*Valores com letras diferentes em uma linha são significativamente diferentes.

6 DISCUSSÃO

Recentemente, descobriu-se que a curcumina altera o metabolismo do ferro, agindo como quelante deste e supressor da proteína hepcidina, que é um regulador fundamental na homeostase do ferro, o que leva a sua deficiência (HATCHER, 2008; JIAO, 2009), não sendo recomendado, por esta razão, a pessoas com anemia por deficiência de ferro. Neste trabalho observou-se em ratos que fizeram uso do extrato da *C. longa* diminuição significativa de eritrócitos (eritropenia), dado que o ferro é essencial para que eritroblasto possa produzir hemoglobina. Bem como a diminuição da taxa de hemoglobina (Hb). No entanto, não se pode determinar esta análise como conclusiva por não apresentar exames complementares, tais como: ferro sérico e ferritina.

Os ratos que fizeram uso de *C. longa*, tiveram alterações e redução de seu hematócrito, resultante da diminuição de glóbulos vermelhos.

Com relação aos leucócitos e linfócitos não houve diferença significativa entre os grupos RDCCL, RNDCCCL e RNDSCCL. Entretanto, o grupo RNDSCCL teve valores maiores e significativos em relação aos demais grupos. O leucograma inflamatório confirma os dados da literatura em que animais e humanos diabéticos apresentam leucócitos, neutrófilos e linfócitos mais elevados do que animais e humanos normoglicêmicos, devido ao estado inflamatório sistêmico (SANHUEZA, 2014). Observou-se, assim, que os animais que fizeram uso do extrato de cúrcuma tiveram seus valores de leucócitos, linfócitos e granulócitos normalizados.

7 CONCLUSÕES

A partir dos dados apresentados no presente trabalho pode-se concluir que o extrato de *C. longa* possui capacidade de alterar os parâmetros hematológicos. O quadro de diabetes melhorou devido à redução de glóbulos brancos com o uso de cúrcuma, reduzindo o estado inflamatório. A série vermelha sofreu alteração, com redução de glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito nos ratos que utilizaram curcumina. Não foi observada alteração significativa das plaquetas.

Os resultados indicam que *C. longa* apresenta grande potencial dentro da área de pesquisa sobre plantas medicinais e nos encoraja ao aprofundamento dos estudos sobre suas propriedades medicinais.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAND, Preetha et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.
- BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, Alvaro. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.
- BAKER, Rebecca G.; HAYDEN, Matthew S.; GHOSH, Sankar. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. **Cell metabolism**, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2011.
- DI PIERRO, Francesco et al. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. **J Pain Res**, v. 6, p. 201-205, 2013.
- GOVINDARAJAN, V. S. Turmeric: chemistry, technology and quality. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 12, n. 3, p. 199-301, 1980.
- GUPTA, Subash C. et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **Natural product reports**, v. 28, n. 12, p. 1937-1955, 2011.
- 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.
- IRESON, Christopher et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. **Cancer research**, v. 61, n. 3, p. 1058-1064, 2001.
- JIAO, Yan et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. **Blood**, v. 113, n. 2, p. 462-469, 2009.
- JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. **Altern Med Rev**, v. 14, n. 2, p. 141-53, 2009.

KIM, Yongjae et al. Hepatoprotective effects of fermented *Curcuma longa* L. on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. **Food chemistry**, v. 151, p. 148-153, 2014.

KUNCHANDY, Elizabeth; RAO, M. N. A. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 58, n. 3, p. 237-240, 1990.

LEE, H. S. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. **Bioresource technology**, v. 97, n. 12, p. 1372-1376, 2006.

MAITI, Kuntal et al. Curcumin–phospholipid complex: preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. **International journal of pharmaceutics**, v. 330, n. 1, p. 155-163, 2007.

PLANTAMED. *Curcuma longa* L. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Curcuma_longa.htm> Acessado em 8 de novembro de 2016.

RAHMAN, Irfan; BISWAS, Saibal K.; KIRKHAM, Paul A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1439-1452, 2006.

RAMASWAMY, T.S., BANERJEE, B.N. Vegetable dyes as antioxidant for vegetable oils. **Annals of Biochemistry and Experimental Medicinal**, Calcutá, v. 8, p. 55, 1948.

SANHUEZA, Lilian et al. Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus. **Rev. chil. endocrinol. diabetes**, v. 7, n. 4, p. 137-142, 2014.

SHARMA, Ricky A.; STEWARD, William P.; GESCHER, Andreas J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. In: **The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease**. Springer US, 2007. p. 453-470.

SUETH-SANTIAGO, Vitor et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas.. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.